



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

TÍTULO

**“ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE PRONÓSTICO DE LOS
PACIENTES CON MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS PRIMARIAS Y
ASOCIADAS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

JESÚS ALEJANDRO ROMERO ÁGUILA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ JIRAM TORRES RUIZ

**Médico internista y subespecialista en Reumatología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
4. JUSTIFICACIÓN.....	11
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
6. HIPÓTESIS.....	13
7. OBJETIVOS.....	13
8. PACIENTES Y MÉTODOS.....	15
9. RESULTADOS.....	20
10. DISCUSIÓN.....	31
11. CONCLUSIÓN.....	38
12. REFERENCIAS.....	39

RESUMEN

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño orgánico. Las MAT pueden clasificarse en primarias, con mecanismos fisiopatológicos bien definidos como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), y secundarias, en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS). La distinción entre ambas entidades es clínicamente relevante, pero escasamente caracterizada, particularmente en cuanto a su perfil clínico, bioquímico y pronóstico.

Hipótesis: Los pacientes con MAT asociadas a EAIS presentan un comportamiento clínico, perfil bioquímico y niveles de ADAMTS13 diferentes a los observados en las MAT primarias.

Metodología: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre enero de 2000 y junio de 2024. Se incluyeron 91 pacientes adultos con diagnóstico de MAT: 32 con MAT primaria y 59 con MAT secundaria asociada a EAIS. Se compararon las características clínicas, bioquímicas, inmunológicas y los desenlaces hospitalarios. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba de U de Mann-Whitney y las cualitativas con Chi cuadrada. Se construyeron modelos de regresión logística para identificar factores asociados al diagnóstico de MAT secundaria y a la respuesta al tratamiento, y se empleó análisis de regresión de Cox para variables dependientes del tiempo. Se consideró significativa una $p < 0.05$ y el análisis se realizó en R.

Resultados: Los pacientes con MAT secundaria fueron significativamente más jóvenes (32 vs. 37 años, $p=0.046$) y presentaron títulos de ANA más elevados (1:2560 vs. 1:80, $p<0.05$). Lupus eritematoso generalizado fue la EAIS más frecuente (76%). Clínicamente, los pacientes con MAT primaria presentaron más síntomas neurológicos (63% vs. 37%, $p=0.021$) y mayor proporción con alteración del estado mental (34% vs. 15%, $p=0.035$). En cuanto al perfil hematológico, la MAT primaria se asoció con mayor hemólisis: reticulocitos (10.2% vs. 4.7%, $p=0.002$), bilirrubina indirecta (2.14 vs. 0.74 mg/dL, $p<0.001$), LDH (999 vs. 517 mg/dL, $p=0.017$) y esquistocitos (4.0 vs. 2.0/campo, $p<0.001$). La actividad de ADAMTS13 fue significativamente menor en MAT primaria (3% vs. 41%, $p=0.043$). En contraste, MAT secundaria mostró mayor inflamación sistémica: hipoalbuminemia (3.09 vs. 3.70 g/dL,

p=0.001), hipocomplementemia (C3: 59 vs. 97 mg/dL, p<0.001), y elevación de globulinas y VSG. No hubo diferencias en mortalidad intrahospitalaria (16% vs. 10%, p=0.5), pero las recaídas en los primeros 6 meses fueron más frecuentes en MAT primaria (19% vs. 1.9%, p=0.014). En el análisis multivariado, variables como bilirrubina indirecta (RM 0.59, IC95% 0.38–0.86), albúmina (RM 0.28, IC95% 0.10–0.68) y globulinas (RM 2.86, IC95% 1.19–8.02) se asociaron independientemente al diagnóstico de MAT secundaria. La mortalidad intrahospitalaria se asoció con presencia de sangrado (RM 5.65, IC95% 1.5–22.2) y ausencia de inmunosupresión previa con prednisona (RM 0.12, IC95% 0.06–0.71).

Conclusiones: Las MAT primarias y secundarias a EAIS presentan perfiles clínicos y bioquímicos diferenciados. La MAT primaria se asocia a mayor hemólisis, actividad críticamente reducida de ADAMTS13 y síntomas neurológicos prominentes, mientras que la MAT secundaria presenta un perfil inflamatorio e inmunológico más marcado, con menor actividad hemolítica pero mayor afectación renal y sistémica. La actividad de ADAMTS13 y parámetros como bilirrubina indirecta, albúmina y globulinas pueden apoyar en la diferenciación diagnóstica. Aunque la mortalidad hospitalaria fue similar, las recaídas fueron más frecuentes en MAT primaria. El uso previo de inmunosupresores se asoció con menor riesgo de muerte. Estos hallazgos pueden guiar un abordaje clínico más dirigido y mejorar la estratificación pronóstica en pacientes con MAT.

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS PRIMARIAS Y ASOCIADAS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

MARCO TEÓRICO

Definición.

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo diverso de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y evidencia de daño orgánico; mientras que en la histopatología se observa daño vascular con trombosis arteriolar y capilar, y alteraciones en el endotelio. (1). Pueden presentarse a cualquier edad y siguen un curso variable.

Este grupo de enfermedades se puede clasificar de acuerdo con el origen congénito o adquirido del defecto causante. Las adquiridas pueden ser primarias o secundarias de acuerdo con la presencia de otra entidad asociada a la que pueda atribuirse. Dentro de las MAT congénitas se incluyen a la púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria, microangiopatía trombótica mediada por complemento, microangiopatías mediadas por defectos metabólicos y por coagulación.

Con respecto a las adquiridas, las MAT primarias son aquellas con evidencia de un proceso fisiopatológico específico, por ejemplo, la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTT), el síndrome hemolítico urémico y la MAT mediada por complemento adquirida, las cuales tienen defectos que pueden mantenerse silentes hasta coincidir con condiciones como el embarazo, cirugías, estrés e inflamación sistémica que desencadenan episodios clínicamente relevantes con una gravedad variable, pero potencialmente mortales.

La PTT es la MAT prototipo y se diagnostica clínicamente con AHMA y trombocitopenia sin otra causa aparente, en conjunto con un nivel crítico de actividad de ADAMTS13 establecido como menor o igual a 10%. Se trata de una entidad con un espectro clínico amplio, sin embargo, las manifestaciones más frecuentes incluyen debilidad, síntomas gastrointestinales, púrpura, déficit neurológico y lesión renal.

Cabe mencionar que el punto de corte de 10% identifica a los pacientes con riesgo de recurrencia, pero no es suficientemente sensible o específico, por lo que la sospecha clínica y el uso de escalas clínicas sigue siendo esencial para iniciar tratamiento de manera temprana. En el contexto de las enfermedades autoinmunes, se ha descrito que la PTT adquirida es una enfermedad causada por anticuerpos inhibidores de la actividad de ADAMTS13; la incidencia en adultos es 2.9 casos por millón de habitantes y es más frecuente en jóvenes, mujeres y raza negra. (1)

En 1975 se describió una MAT con predominio de lesión renal bajo el nombre de síndrome hemolítico urémico y en 1998 se estableció su relación con mutaciones en el gen del factor H (CFH). Desde entonces se han descrito múltiples mutaciones que facilitan la activación de la vía alternativa del complemento en pacientes con MAT. El diagnóstico de MAT por complemento incluye lesión renal, AHMA, trombocitopenia, actividad de ADAMTS13 mayor o igual a 5% y una prueba en heces negativa para infecciones por bacterias productoras de toxina Shiga, no obstante, es importante aclarar que estos criterios provienen de los ensayos clínicos de fármacos anti complemento y no son específicos o universalmente aceptados. (1)

Las MAT secundarias son aquellas que se presentan en el contexto de otra entidad clínica. Definir una MAT secundaria ha sido complejo a lo largo de la historia, pues las descripciones hechas han sido heterogéneas y en la práctica clínica resulta complejo su diagnóstico diferencial. Esto se debe, en parte, a que la AHMA y trombocitopenia pueden observarse individualmente como manifestaciones primarias de enfermedades autoinmunes. (2) También se ha cuestionado si la magnitud en frecuencia o gravedad de las MAT pueden estar sobreestimadas en las enfermedades autoinmunes sistémicas, pues se ha identificado que de los pacientes con PTT adquirida solo el 15% se asoció con una enfermedad autoinmune y no hubo diferencia en el manejo, recaídas o muerte comparado con pacientes sin otro diagnóstico al diagnóstico de PTT. (3). Es importante destacar que, si bien la PTT puede asociarse con el diagnóstico previo o concomitante de una enfermedad autoinmune, existen pacientes con MAT secundarias que no cumplen criterios de entidades específicas y se conciben dentro de este espectro de enfermedad.

Cabe mencionar que existen autores que recientemente sugieren que la diferencia entre MAT primaria y secundaria no es absoluta pues se han encontrado defectos genéticos en las proteínas del complemento en los pacientes con enfermedad secundaria y algunas deficiencias funcionales de complemento se pueden adquirir a través de autoanticuerpos. (4)

De la misma manera, es importante mencionar que existen otras enfermedades que cursan con AHMA y trombocitopenia como infecciones sistémicas, neoplasias malignas, los estados hipertensivos del embarazo, descontrol hipertensivo grave e incluso posterior al trasplante de células hematopoyéticas. (1)

La descripción de la fisiopatología de estas enfermedades se encuentra en constante progreso pues no se conocen los mecanismos exactos por los que se generan. Entre los mecanismos descritos en el contexto de MAT adquiridas secundarias se encuentran los siguientes.

1. **Deficiencia de ADAMTS 13.** ADAMTS13 es una metaloproteinasa cuya función es la degradación fisiológica de los multímeros de factor de von Willebrand formados durante el proceso de adhesión y agregación plaquetaria, y su disfunción conduce a una acumulación de plaquetas y diseminación de microtrombos en la circulación capilar y arteriolar. La actividad de ADAMTS13 ha sido objeto de controversia en cuanto a su utilidad diagnóstica y como sustento para la elección del tratamiento, pues hasta en 40% de los diagnósticos clínicos de PTT, no se encuentra deficiencia crítica. En 2012 se reportó el caso de un paciente con infección por VIH y PTT recurrente, el cual se siguió durante 6 brotes en 8 años y se encontró que en el primer episodio la actividad de ADAMTS13 fue normal y se cumplió el criterio diagnóstico hasta el tercero, además de que se encontró discordancia de acuerdo con el método de medición. Se midieron anticuerpos en todos los episodios, pero solo se encontraron inhibitorios hasta el quinto y al caracterizar el epítipo reconocido, en todos los episodios fue el dominio espaciador de ADAMTS13, fragmento clásicamente relacionado con la fisiopatología de la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que puede existir una maduración y amplificación de los anticuerpos y su actividad in vivo puede tener un rol en la enfermedad, por lo

que utilizar una sola medición para tomar decisiones puede ser un error. (5) En otro estudio con 376 pacientes con PTT que incluyeron pacientes con PTT primaria y asociada con otras enfermedades (31 pacientes con enfermedad autoinmune sistémica), se encontró que 261 pacientes tenían registrado un perfil de ADAMTS13 y evaluaron la sobrevida y recaídas. No se encontraron diferencias en mortalidad a 30 días usando un punto de corte de actividad de ADAMTS13 menor o igual a 10% ($p=0.113$), pero sí se asoció con más recaídas (4% vs. 34% $p<0.001$). En los pacientes con actividad $<10\%$, la presencia de concentraciones altas de inhibidores se asoció con menor sobrevida ($p=0.05$), mientras que los niveles del antígeno no tuvieron correlación clínica. (6) En otro análisis de MAT asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas, se compararon las características clínicas y perfil de ADAMTS 13 en el plasma de 127 pacientes con MAT asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas con las de 64 con PTT primaria. Se registraron 64 pacientes con LEG, 42 con esclerosis sistémica, 11 con miopatías inflamatorias idiopáticas y 10 con artritis reumatoide. En dicho estudio se definió como actividad grave $<0.5\%$, deficiencia leve-moderada $<25\%$ y $>25\%$ como normal. Se encontró menor frecuencia de deficiencia grave de actividad en las enfermedades autoinmunes (16.5 vs 70.3%, $p<0.01$) y llamó la atención la alta prevalencia de IgG anti-ADAMTS13 en este grupo, hasta 86% en los pacientes con deficiencia grave. Así mismo, se encontró una relación inversa entre la actividad de ADAMTS13 y el involucro renal y profundidad de la trombocitopenia, sin embargo, no hubo diferencias en la respuesta al tratamiento entre grupos. En cuanto a la remisión y mortalidad, se encontró una tendencia favorable con mayor déficit en la actividad ($p=0.053$). De este estudio surgen preguntas sobre el rol fisiopatológico de la relación inversa entre anticuerpos y actividad de ADAMTS13 en este tipo de pacientes. (7)

2. **Activación del complemento.** El papel del complemento es relevante en las MAT mediadas por complemento (previamente SHU atípico) puesto que llevó a la generación de un tratamiento específico. Las MAT secundarias se han asociado con periodos breves de activación excesiva del complemento por inflamación sistémica y se estima que 10-60% de los casos tienen alteraciones en proteínas reguladoras que no se hacen relevantes hasta situaciones clínicas

específicas. Esto cobra relevancia pues, a pesar de que puede tratarse de un proceso compartido, los pacientes con MAT dependiente de complemento suelen recurrir más y tienen peor pronóstico a largo plazo. Entre los mecanismos por los que la activación del complemento provoca MAT se encuentra la activación de neutrófilos y otras células por C3a y C5a, lo que condiciona una respuesta inflamatoria prominente con elevación de TNF- α , IL-1 β e IL-6, así como daño endotelial directo tras la formación del complejo activador de membrana. Por este motivo en la MAT secundaria está en duda si las alteraciones en el complemento tienen un papel patogénico y se ha cuestionado la necesidad de tratamiento inmunosupresor y si el recambio plasmático y la terapia anti complemento deben usarse. (2)

3. **Papel de neutrófilos:** Los neutrófilos activados pueden crear redes grandes de cromatina (trampas extracelulares de neutrófilos, NETs por sus siglas en inglés) que incorporan proteínas del complemento y amplifican la respuesta inflamatoria, además de que estimulan la formación de trombos por daño endotelial, citotoxicidad directa y activación de la cascada de coagulación. En enfermedades como SAF se han encontrado anticuerpos anti-NET que impiden el aclaramiento de las redes por DNAsa y en LEG se han descrito anticuerpos anti-C1, C5 y factor H. (4)
4. **Otros mecanismos.** Otros mecanismos propuestos son la pérdida de la relación enzima-sustrato al incrementarse los niveles de factor de von Willebrand en el contexto de inflamación sistémica y cambios en la microvasculatura por proliferación del endotelio con aumento del estrés parietal y vasculitis, cuando está presente.

A pesar de los avances recientes en la caracterización de las microangiopatías trombóticas, particularmente en sus formas congénitas y adquiridas primarias, persiste un vacío importante en el entendimiento de la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de las MAT secundarias. La heterogeneidad en sus desencadenantes, la superposición de hallazgos con otras entidades autoinmunes y la variabilidad en la expresión clínica dificultan su diagnóstico oportuno y manejo adecuado. En este contexto, se vuelve indispensable continuar caracterizando a estos pacientes en distintas poblaciones, lo cual permitirá no solo mejorar la precisión diagnóstica, sino también avanzar en la identificación de posibles biomarcadores y

estrategias terapéuticas específicas para este subgrupo complejo y poco comprendido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el estudio de las microangiopatías trombóticas en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas existen áreas de conocimiento en las que la información hasta el momento no es contundente.

Actualmente no existen criterios universalmente aceptados para establecer el diagnóstico de MAT asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas y la información en cuanto a la presentación clínica es heterogénea. Además, se ha observado que estos pacientes se presentan con patrones variables en los estudios de laboratorio, incluyendo el perfil de hemólisis, afección sugestiva de daño orgánico y en el perfil de actividad de ADAMTS13, inhibidores y anticuerpos anti-ADAMTS13, poniendo en duda si el nivel crítico de actividad <10% es aplicable en estos pacientes.

Así mismo, no hay un consenso sobre el tratamiento de primera línea y se han reportado múltiples esquemas con desenlaces muy variables, por lo que es necesaria más información sobre la respuesta y el pronóstico para plantear un abordaje más homogéneo en el futuro.

JUSTIFICACIÓN

Las MAT son un grupo de enfermedades con una mortalidad elevada, lo que requiere un abordaje terapéutico inmediato, y pueden presentarse en contextos diversos, lo que complica su identificación y tratamiento temprano.

La falta de información acerca de las características al diagnóstico de estas enfermedades en el contexto de enfermedades autoinmunes nos ha llevado a identificarlas de forma tardía por lo que es necesario describir mejor sus características clínicas y de laboratorio para sospecharla tempranamente.

Es relevante conocer las diferencias en la forma de presentación con respecto a las MAT primarias y analizar la respuesta al tratamiento y pronóstico durante la hospitalización, particularmente con el uso de recambio plasmático terapéutico e inmunosupresores, así como las características asociadas con estos desenlaces para proponer mejores medidas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en el perfil clínico y de laboratorio al diagnóstico entre los pacientes con MAT primarias y secundarias asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas?

HIPÓTESIS

Los pacientes con MAT asociadas a enfermedades autoinmunes sistémicas tendrán un comportamiento clínico, perfil bioquímico y de ADAMTS13 diferente en comparación con los pacientes con microangiopatías trombóticas primarias.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Identificar las diferencias en la presentación clínica, estudios de laboratorio y pronóstico entre los pacientes con MAT primarias y secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas en la presentación de los pacientes con MAT secundaria a enfermedades autoinmunes.
- Determinar las diferencias en el perfil de hemólisis entre MAT primaria y asociada a enfermedad autoinmune, considerando bilirrubina indirecta, LDH y haptoglobinas.
- Identificar la frecuencia de deficiencia de ADAMTS13 <10% y los niveles de anticuerpos e inhibidores asociados en MAT secundaria.
- Describir la frecuencia de daño orgánico y las características en la presentación inicial asociadas.
- Describir los esquemas de tratamiento utilizados y la respuesta clínica en pacientes con MAT secundarias, así como factores asociados a este diagnóstico.

- Identificar diferencias en el pronóstico durante la hospitalización en pacientes con MAT secundaria a enfermedad autoinmune.

Objetivos secundarios

- Describir las enfermedades autoinmunes asociadas a MAT y definir su orden de frecuencia y asociación con presentaciones atípicas.
- Definir si existen diferencias en la elección de tratamiento y pronóstico de acuerdo con la enfermedad autoinmune sistémica asociada.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de una MAT primaria o con alguno de los diagnósticos de interés (lupus eritematoso generalizado, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias, síndrome de Sjogren, enfermedad de Still y artritis reumatoide).

Criterios de exclusión

- Pacientes con embarazo en curso
- Neoplasias malignas activas al diagnóstico
- Cirrosis hepática
- Pacientes que viven con VIH
- Receptores de trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales
- Diagnóstico alternativo que explica hallazgo de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia

Criterios de eliminación

- Información incompleta o tiempo corto de seguimiento que impidiera realizar el análisis.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo unicéntrico en el que se obtuvieron las características clínicas de los pacientes con MAT primaria y secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas que recibieron tratamiento y seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo de enero de 2000 a junio de 2024. Se identificaron 135 pacientes, sin embargo, tras aplicar los criterios de exclusión y eliminación, se redujo el número de pacientes a 91, de los cuales 32 tuvieron MAT primaria y 59 se diagnosticaron con una enfermedad autoinmune sistémica asociada y se catalogaron como pacientes con MAT secundaria.

Se registraron las características clínicas y resultados de estudios de laboratorio e inmunológicos al diagnóstico de MAT en ambos grupos como parte del objetivo primario de este estudio. Asimismo, se registró como desenlace primario la respuesta al tratamiento ofrecido al ingreso; se definió como respuesta haber sido egresado de hospitalización y como no respuesta la muerte durante la hospitalización. Se decidió no definir la respuesta con base en la medición de plaquetas o LDH dado que en el grupo de MAT secundarias no hay definiciones bien establecidas y la decisión de egreso se fundamenta en la mejoría clínica y tendencia de los laboratorios más que en una cifra objetivo de algún parámetro específico. Posterior a su egreso, se revisó el seguimiento en el expediente clínico en los siguientes 6 meses en busca de recaídas que llevaran a iniciar nuevamente con sesiones de recambio plasmático terapéutico.

En la tabla 1 se muestran las variables registradas en este estudio.

Tabla 1. Lista de variables registradas en pacientes con MAT primaria y secundaria.

Clínicas
Nombre
Registro institucional

Sexo
Edad
Tipo de MAT (primaria o secundaria).
Principal enfermedad reumatológica asociada
Presencia de síndromes de sobreposición
Temporalidad entre el diagnóstico reumatológico y de MAT
Hipertensión al diagnóstico
Presión arterial sistólica
Presión arterial diastólica
Presión arterial media
Fiebre al diagnóstico
Presencia de manifestaciones neurológicas
Estado mental alterado
Crisis convulsivas
Síntomas gastrointestinales
Tratamiento inmunosupresor previo
 Prednisona
 Metotrexato
 Azatioprina
 Ciclofosfamida
 Micofenolato de mofetilo
 Rituximab
 Inmunoglobulina intravenosa
 Inhibidores de la calcineurina
 Leflunomida
 Sulfasalazina
 Antimaláricos

Estudios de laboratorio al diagnóstico

Hemoglobina al diagnóstico
Volumen corpuscular medio
Reticulocitos (%)
Índice de producción de reticulocitos

Bilirrubina total
Bilirrubina indirecta
Lactato deshidrogenasa
Haptoglobinas
Coombs
Esquistocitos por campo
Plaquetas
Creatinina
Albúmina
Globulinas
INR
CPK
PCR
VSG
C3
C4
Actividad de ADAMTS13 %
Actividad crítica de ADAMTS13 (<10%)
Anticuerpos anti-ADAMTS13

Estudios inmunológicos al diagnóstico

Título de anticuerpos antinucleares
Patrón predominante de ANAs en inmunofluorescencia
Serología específica
 Anti-Ro
 Anti-La
 Factor reumatoide
 Anti-PCC
 Anti-centrómero
 Anti-Scl-70
 Anti-DNA doble cadena
 Anti-nucleosomas
 Anti-Sm

Anti-RNA pol III Anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM Anticoagulante lúpico
Tratamiento y desenlaces en hospitalización
Plasmaféresis o recambio plasmático terapéutico Número de sesiones Dosis de pulsos de metilprednisolona Prednisona Rituximab Ciclofosfamida Anticoagulación Terapia anti-complemento Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina Reacciones adversas (alergia, infección, sangrado, reacciones infusionales) Respuesta (suspensión exitosa del tratamiento y egreso) Plaquetas al egreso LDH al egreso Hemoglobina al egreso Tiempo de estancia hospitalaria Mortalidad en hospitalización Mortalidad atribuida a MAT Recaída en 6 meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como medianas e intervalo intercuartil (IIC) y se compararon mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se describieron como proporciones y porcentajes y se compararon usando Chi cuadrada. Para analizar los factores independientemente asociados al diagnóstico de MAT secundaria y a la respuesta al tratamiento se construyeron modelos de regresión logística usando el criterio de información de Akaike para seleccionar el mejor modelo calculando razones de momios (RM) e intervalos de

confianza de 95%. Para evaluar las variables dependientes de tiempo asociadas a la respuesta al tratamiento de la MAT se realizó un análisis de Cox, calculando razones de riesgo (RR) con IC 95%. Se consideró una P estadísticamente significativa menor de 0.05 y el análisis se llevó a cabo usando R.

RESULTADOS

Características generales

De los 91 pacientes con diagnóstico de MAT, 32 fueron clasificados como MAT primaria y 59 como MAT secundaria asociada a una enfermedad autoinmune sistémica (EAIS). No hubo diferencia significativa en la proporción de mujeres entre ambos grupos (72% en MAT primaria vs. 83% en MAT secundaria, $p=0.2$). Sin embargo, se observó una diferencia significativa en la edad al diagnóstico, con una mediana de 37 años (IIC: 28–53) en MAT primaria frente a 32 años (IIC: 23–41) en MAT secundaria ($p=0.046$).

Diagnóstico y características de MAT secundaria

El diagnóstico más frecuente en pacientes con MAT secundaria fue lupus eritematoso generalizado (76%), seguido de artritis reumatoide y miopatías inflamatorias idiopáticas, sin embargo, es importante destacar que el grupo de pacientes con un diagnóstico principal diferente de lupus eritematoso generalizado representó únicamente el 24% y fue conformado por 6 enfermedades distintas. En el 20% se identificó un síndrome de sobreposición. Asimismo, la mayoría de los pacientes en este grupo fueron diagnosticados con una EAIS antes del episodio de MAT (67%), mientras que el 28% se diagnosticó durante el abordaje de MAT, siendo esta su forma de presentación inicial.

Con respecto a la inmunosupresión previa en pacientes que ya tenían diagnóstico de una EAIS previo al evento de MAT, el 54% de los pacientes recibía prednisona al momento del diagnóstico, y hasta un 36% usaba antimaláricos. El patrón de anticuerpos antinucleares (ANA) más común fue homogéneo (45%), seguido de moteado fino (35%) y moteado grueso (10%). Cabe destacar que el título de ANA fue significativamente mayor en MAT secundaria, con una mediana de 1:2560 (IIC 320-5120) en comparación con 1:80 (IIC 80-160) en MAT primaria ($p<0.05$).

En la tabla 2, se resumen las características clínicas, inmunológicas y de tratamiento de pacientes con MAT secundaria.

Tabla 2. Características de los pacientes con MAT secundaria a enfermedades autoinmunes sistémicas

Diagnóstico principal n (%)	Lupus eritematoso generalizado Síndrome antifosfolípidos Esclerosis sistémica Miopatías inflamatorias Enfermedad de Still Síndrome de Sjogren Artritis reumatoide Sobreposición	45 (76) 2 (3.3) 1 (1.6) 3 (5) 2 (3.3) 1 (1.6) 5 (8.4) 12 (20)
Tratamiento inmunosupresor previo n (%)	Prednisona Metotrexate Azatioprina Ciclofosfamida Micofenolato de mofetilo Rituximab Inmunoglobulina IV Inhibidor de calcineurina Leflunomida Sulfasalazina Antimalárico	32 (54) 5 (8.5) 8 (14) 3 (5.1) 14 (24) 1 (1.7) 0 3 (5.1) 0 1 (1.7) 21 (36)
Patrón de anticuerpos antinucleares n (%)	Homogéneo Moteado fino Moteado grueso Nucleolar Centromérico Periférico	22 (45) 17 (35) 5 (10) 0 1 (2) 4 (8.2)
Título de anticuerpos antinucleares n (%)	1:40 1:80 1:160	2 (3.3) 3 (5) 5 (8.4)

	1:320	9 (15.2)
	1:640	2 (3.3)
	1:1280	3 (5)
	1:2560	3 (5)
	1:5120	22 (37.2)
Positividad de anticuerpos específicos n (%)	Anti-Ro	9 (15.2)
	Anti-La	4 (6.7)
	Factor reumatoide	4 (6.7)
	Anti-PCC	2 (3.3)
	Anti-centrómero	2 (3.3)
	Anti-Scl70	1 (1.6)
	Anti-ADN doble cadena	26 (44)
	Anti-nucleosomas	14 (23.7)
	Anti-Sm	7 (11.8)
	Anti-RNA pol III	0
	Anti-cardiolipina IgG	11 (18.6)
	Anti-cardiolipina IgM	13 (22)
	Anti-B2GP IgG	5 (8.4)
	Anti-B2GP IgM	9 (15.2)
	Anticoagulante lúpico	7 (11.8)
Temporalidad del diagnóstico de MAT n (%)	Antes de EAIS	2 (3.4)
	Al diagnóstico de EAIS	16 (28)
	Después de EAIS	39 (67)

Características clínicas y de laboratorio diferencialmente expresadas en pacientes con MAT primaria y secundaria.

En la comparación de las características clínicas y bioquímicas al momento del diagnóstico entre ambos grupos, se identificaron diferencias significativas en múltiples parámetros relacionados con la presentación hematológica, bioquímica y neurológica. En cuanto a las manifestaciones clínicas, los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes con MAT primaria (63% frente a 37%, $p=0.021$), en esta variable se incluyó el deterioro del estado de alerta, crisis convulsivas, cefalea,

agitación u otros datos de focalización neurológica. De la misma manera, se encontró una diferencia significativa específicamente en la alteración del estado mental (34% vs. 15%, $p=0.035$) dato que fue más frecuente en las MAT primarias. No se observaron diferencias significativas en fiebre ($p=0.053$), crisis convulsivas, síntomas gastrointestinales ni tensión arterial.

Desde el punto de vista hematológico, los pacientes con MAT primaria presentaron un volumen corpuscular medio (VCM) más elevado (97 fL frente a 90 fL, $p<0.001$), así como una mayor proporción de reticulocitos (10.2% vs. 4.7%, $p=0.002$) y un índice de producción de reticulocitos significativamente mayor (3.8 frente a 1.57, $p<0.001$), lo cual sugiere una respuesta regenerativa más robusta. También se observaron niveles más elevados de bilirrubina total e indirecta en MAT primaria (ambas con $p<0.001$), lactato deshidrogenasa (LDH) (999 vs. 517 mg/dL, $p=0.017$) y un mayor número de esquistocitos por campo (4.0 frente a 2.0, $p<0.001$), lo que sugiere la presencia de hemólisis de manera más prominente en las MAT primarias y que en el caso de pacientes con EAIS, la ausencia de datos francamente anormales no descarta la posibilidad del diagnóstico de MAT en el contexto apropiado. En contraste, los pacientes con MAT secundaria tuvieron recuentos plaquetarios significativamente más altos (55,000/mm³ frente a 12,000/mm³, $p<0.001$), niveles más altos de creatinina (1.45 mg/dL vs. 0.93 mg/dL, $p=0.003$), y menores concentraciones de albúmina (3.09 vs. 3.70 g/dL, $p=0.001$). Las globulinas también fueron significativamente más elevadas en MAT secundaria (2.84 vs. 2.30 g/dL, $p=0.005$), al igual que la velocidad de sedimentación globular (18 mm/h frente a 5 mm/h, $p=0.036$), reflejando una mayor inflamación sistémica. Finalmente, los niveles del complemento C3 fueron menores en MAT secundaria (59 mg/dL vs. 97 mg/dL, $p<0.001$), lo que es consistente con actividad inmunológica propia de enfermedades autoinmunes sistémicas. Respecto a la actividad de ADAMTS13, ésta fue significativamente menor en los casos de MAT primaria (mediana 3%) en comparación con MAT secundaria (41%, $p=0.043$). En cambio, no se observaron diferencias relevantes en otras variables como hemoglobina, haptoglobina, C4, creatinfosfoquinasa, proteína C reactiva, INR ni en la prueba de Coombs directo.

En la tabla 3 se muestran las comparaciones entre las características clínicas y de laboratorio de pacientes con MAT primaria y secundaria.

Tabla 3. Comparación de características al diagnóstico entre pacientes con MAT primaria y secundaria

Variable	Total mediana (IIC)	Primarias mediana (IIC)	Secundarias mediana (IIC)	p
Clínicas				
TA sistólica (mmHg)	120 (100, 140)	120 (103, 130)	125 (100, 143)	0.2
TA diastólica (mmHg)	73 (70, 88)	70 (70, 80)	80 (65, 90)	0.081
TA media (mmHg)	90 (80, 103)	86 (82, 94)	(80, 110)	0.074
Hipertensión n (%)	28 (31)	7 (22)	21 (36)	0.2
Fiebre n (%)	15 (16)	2 (6.3)	13 (22)	0.053
Síntomas neurológicos n (%)	42 (46)	20 (63)	22 (37)	0.021
Alteración del estado mental n (%)	20 (22)	11 (34)	9 (15)	0.035
Crisis convulsivas n (%)	11 (12)	5 (16)	6 (10)	0.5
Síntomas gastrointestinales n (%)	24 (26)	10 (31)	14 (24)	0.4

Estudios de laboratorio				
Hemoglobina (g/dl)	8.00 (7.20, 9.70)	7.85 (7.25, 8.65)	8.30 (7.20, 9.90)	0.3
Volumen corpuscular medio (fL)	91 (86, 98)	97 (89, 101)	90 (84, 93)	<0.001
Reticulocitos (%)	6.2 (3.7, 14.2)	10.2 (5.2, 16.1)	4.7 (2.7, 8.2)	0.002
Índice de producción de reticulocitos	2.10 (1.10, 4.00)	3.80 (2.50, 5.00)	1.57 (0.90, 2.70)	<0.001
Bilirrubina total (mg/dl)	1.50 (0.61, 2.64)	2.57 (1.48, 3.84)	1.00 (0.45, 2.15)	<0.001
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1.00 (0.48, 2.30)	2.14 (0.96, 3.13)	0.74 (0.29, 1.48)	<0.001
Lactato deshidrogenasa (mg/dl)	618 (356, 1,125)	999 (383, 1,850)	517 (351, 926)	0.017
Haptoglobina (mg/dl)	30 (5, 30)	30 (5, 30)	30 (19, 41)	0.11
Esquistocitos (#/campo)	3.0 (2.0, 5.0)	4.0 (2.0, 10.0)	2.0 (1.0, 4.0)	<0.001
Plaquetas (#/mm ³)	24 (9, 92)	12 (8, 16)	55 (13, 108)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	1.16 (0.80, 2.40)	0.93 (0.68, 1.37)	1.45 (0.92, 3.70)	0.003
Albúmina (g/dl)	3.31 (2.70, 3.80)	3.70 (3.16, 4.10)	3.09 (2.50, 3.60)	0.001

Globulinas (g/dl)	2.60 (2.15, 3.18)	2.30 (1.90, 2.87)	2.84 (2.23, 3.36)	0.005
INR	1.03 (1.00, 1.20)	1.10 (1.00, 1.20)	1.00 (1.00, 1.12)	0.067
Creatinfosfoquinasa (mg/dl)	154 (60, 1,232)	66 (11, 503)	299 (60, 1,493)	0.4
Proteína C reactiva (mg/dl)	1.3 (0.3, 3.8)	0.5 (0.3, 1.7)	1.6 (0.4, 4.3)	0.091
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)	16 (6, 27)	5 (3, 9)	18 (7, 27)	0.036
C3 (mg/dl)	67 (50, 99)	97 (69, 125)	59 (44, 85)	<0.001
C4 (mg/dl)	10 (8, 21)	13 (8, 23)	10 (8, 21)	0.4
Actividad de ADAMTS13 (%)	13 (0, 54)	3 (0, 5)	41 (13, 63)	0.043

Comparación de desenlaces intrahospitalarios

En cuanto a los desenlaces al egreso o muerte durante la hospitalización, se observaron diferencias en algunos parámetros de laboratorio al momento del diagnóstico. Los pacientes con MAT primaria alcanzaron un mayor recuento plaquetario al egreso (219,000/mm³ frente a 151,000/mm³, p=0.017), así como mayores niveles de hemoglobina (10.75 vs. 9.35 g/dL, p=0.03), lo cual podría reflejar una mejor respuesta al tratamiento o una menor afectación inflamatoria sistémica. Por el contrario, los niveles de LDH al egreso fueron más altos en pacientes con MAT secundaria (223 vs. 183 mg/dL, p=0.038).

Una diferencia clínicamente relevante se identificó en la proporción de recaídas dentro de los primeros 6 meses después del egreso, siendo más común en MAT primaria (19% vs. 1.9%, $p=0.014$), lo que podría sugerir un mayor riesgo de recurrencia en estos pacientes. En contraste, no se encontraron diferencias significativas en la duración de la hospitalización (29 días para MAT primaria vs. 25 días para MAT secundaria, $p=0.6$), la incidencia de infecciones intrahospitalarias, sangrados, reacciones infusionales ni en la mortalidad total durante el ingreso hospitalario (16% en MAT primaria vs. 10% en MAT secundaria, $p=0.5$).

En la tabla 4, se muestran las comparaciones de los parámetros de laboratorio al final del seguimiento de pacientes con MAT primaria y secundaria.

Tabla 4. Comparación de las variables y desenlaces al final del seguimiento entre pacientes con MAT primaria y secundaria

Variable	Total mediana (IIC)	Primarias mediana (IIC)	Secundarias mediana (IIC)	<i>p</i>
Plaquetas (#/mm ³)	173 (113, 246)	219 (127, 285)	151 (108, 202)	0.017
LDH (mg/dl)	200 (159, 286)	183 (140, 244)	223 (166, 299)	0.038
Hemoglobina (g/dl)	9.80 (8.60, 11.50)	10.75 (8.90, 12.10)	9.35 (8.30, 11.20)	0.03
Días de estancia hospitalaria	27 (17, 38)	29 (18, 41)	25 (16, 37)	0.6
Infección intrahospitalaria n (%)	53 (58.2)	16 (50)	37 (63)	0.2
Sangrado n (%)	20 (21.9)	8 (25)	12 (20)	0.6
Reacciones infusionales n (%)	32 (35.1)	12 (38)	20 (35)	0.8

Recaída en los primeros 6 meses n (%)	6 (6.5)	5 (19)	1 (1.9)	0.014
Muerte n (%)	11 (12)	5 (16)	6 (10)	0.5

Factores asociados al diagnóstico de MAT secundaria

En la tabla 5 se muestra el análisis univariado de las características asociadas al diagnóstico de MAT secundaria así como las variables independientemente asociadas a este.

Tabla 5. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con la presencia de MAT secundaria.

Análisis univariado				Análisis multivariado			
Variable	RM	IC 95%	<i>p</i>	Variable	RM	IC 95%	<i>p</i>
TA media	1.02	1-1.05	0.04	Bilirrubina indirecta	0.59	0.38-0.86	0.01
Síntomas neurológicos	0.35	0.14-0.85	0.02	Albúmina	0.28	0.1-0.68	0.008
Fiebre	4.23	1.07-28.3	0.06	Globulinas	2.86	1.19-8.02	0.02
Volumen corpuscular medio	9.02	0.84-9.56	0.001				
Plaquetas	1.01	1-1.02	0.01				
Albúmina	0.34	0.16-0.66	0.002				
Haptoglobina	1.02	0.99-1.03	0.15				
Bilirrubina total	0.75	0.59-0.9	0.07				
Bilirrubina indirecta	0.6	0.41-0.81	0.002				
Lactato	0.99	0.99-0.99	0.003				

deshidrogenasa							
Creatinina	1.87	1.24-3.28	0.01				
Globulinas	2.61	1.35-5.56	0.007				
Coombs directo	4.86	0.82-92.8	0.14				

Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria

El análisis de regresión logística identificó predictores de muerte durante la hospitalización (Tabla 6). En el análisis univariado, los parámetros asociados a mortalidad fueron la presión arterial media (RM 0.96, IC95% 0.91–0.99, $p=0.04$), plaquetas al diagnóstico (RM 0.98, IC95% 0.95–0.99, $p=0.02$), y la presencia de sangrado macroscópico durante la hospitalización (RM 5.26, IC95% 1.34–21.73, $p=0.01$) se asociaron con mayor riesgo de muerte. Por el contrario, el uso previo de prednisona mostró una asociación con menor riesgo de muerte (RM 0.12, IC95% 0.06–0.71, $p=0.01$), lo cual puede reflejar un posible efecto protector.

En el análisis multivariado, se confirmó que el uso previo de prednisona continuó siendo un factor protector (RM 0.12), mientras que el sangrado se mantuvo como predictor independiente de mortalidad (RM 5.65, IC95% 1.5–22.2, $p=0.01$). Estos hallazgos subrayan la importancia de prevenir eventos hemorrágicos y considerar el antecedente de inmunosupresión al momento de evaluar el riesgo de complicaciones y muerte tras el diagnóstico de una MAT.

En la tabla 6 se muestra el análisis univariado y multivariado de factores asociados con mortalidad intrahospitalaria.

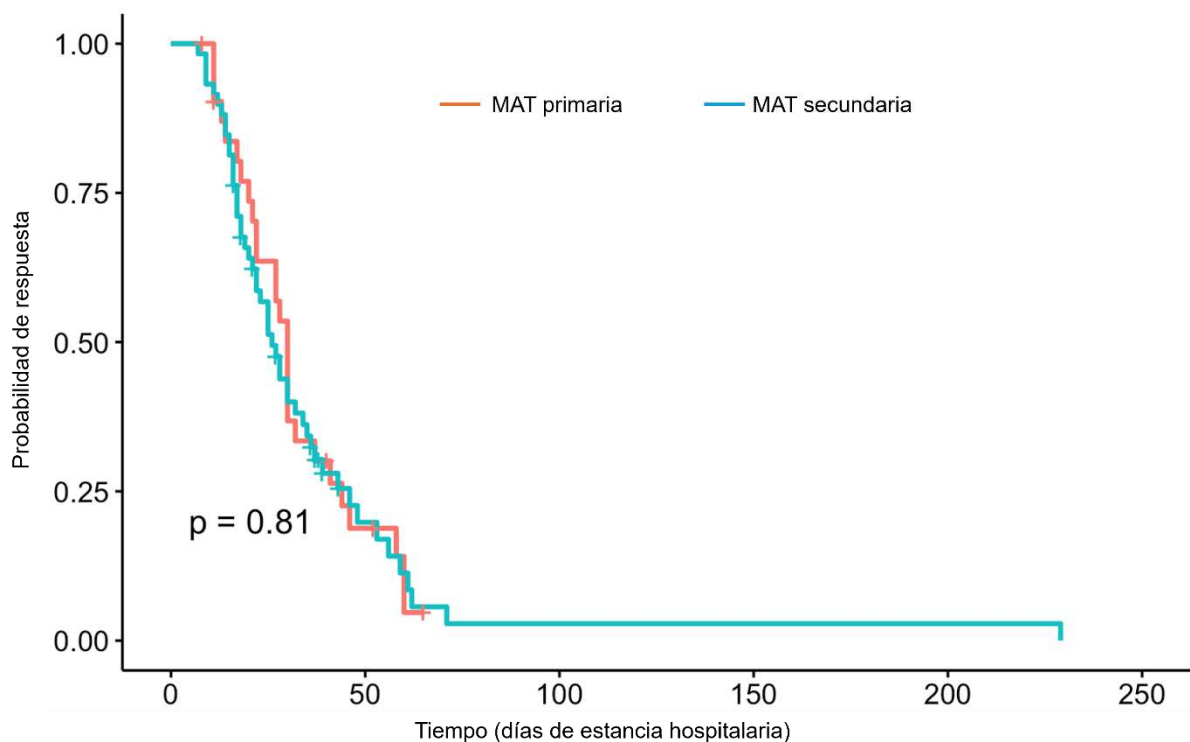
Tabla 6. Análisis univariado y multivariado de factores asociados con muerte durante la hospitalización

Análisis univariado				Análisis multivariado			
Variable	RM	IC 95%	p	Variable	RM	IC 95%	p

TA media	0.96	0.91-0.99	0.04	Uso previo de prednisona	0.13	0.07-0.81	0.07
Plaquetas	0.98	0.95-0.99	0.02	Sangrado	5.26	1.34-21.73	0.01
Uso previo de prednisona	0.12	0.06-0.71	0.01				
Sangrado	5.65	1.5-22.2	0.01				

Según el análisis realizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de respuesta en función de los días de estancia hospitalaria entre los grupos con MAT primaria y secundaria (Figura 1). Asimismo, no se observó un efecto del tipo de MAT sobre la duración de la hospitalización ni sobre la mortalidad, lo que sugiere que, independientemente de la etiología, ambos grupos tienen un riesgo similar de desenlace fatal durante el ingreso.

Figura 1. Probabilidad de respuesta (egreso) en función del tiempo de estancia hospitalaria



DISCUSIÓN

Los estudios acerca de MAT secundarias son escasos, y al tratarse de una enfermedad poco frecuente, la mayor parte de información proviene de reportes o series de casos. Los hallazgos de este estudio permiten establecer diferencias relevantes entre las microangiopatías trombóticas (MAT) primarias y secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS). Se evidenciaron múltiples diferencias en la presentación clínica, los parámetros de laboratorio y los desenlaces intermedios, lo cual sugiere que se trata de entidades con mecanismos fisiopatológicos y evolución clínica diferenciados. En primer lugar, los pacientes con MAT secundaria fueron significativamente más jóvenes, con mayor frecuencia de marcadores inflamatorios elevados y mayor proporción de títulos altos de ANA, lo cual es coherente con la fisiopatología autoinmune subyacente. Por otro lado, las MAT primarias se caracterizaron por una mayor proporción de síntomas neurológicos, hemólisis más intensa y niveles significativamente más bajos de ADAMTS13, apoyando su naturaleza trombótica primaria, como en el caso de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT).

Grupos de estudio de diversas partes del mundo se han planteado la necesidad de caracterizar mejor a este grupo de pacientes; en Francia se llevó a cabo un estudio retrospectivo a partir de un registro de 20 años en donde se compararon las características clínicas de 41 pacientes con MAT asociada a enfermedades autoinmunes con actividad de ADAMTS13 >20% y 78 con MAT mediada por complemento y se excluyeron otras causas confusoras de los hallazgos en laboratorio como infección por VIH, neoplasias, receptores de trasplante y pacientes con evidencia de infecciones productoras de Shiga. La mediana de edad al diagnóstico en el grupo de enfermedades autoinmunes fue 40 años, similar a la de nuestra población (37 años), se presentó más en mujeres y la frecuencia de enfermedad renal crónica fue mayor. Se encontró que la enfermedad más frecuentemente asociada fue LEG y el deterioro de la función renal fue un hallazgo frecuente al diagnóstico de MAT. Destacó que se realizaron 26 biopsias renales y se encontró MAT en 25, mientras que solo en 16 se reportó nefritis lúpica, siendo la clase IV el hallazgo más frecuente y se observó una mayor frecuencia de ERC al diagnóstico de MAT asociada a autoinmunidad (RM 3.17 IC 95% 1.20-7.94, p=0.016). (2) Los resultados de este

estudio son concordantes en cuanto a la frecuencia de LEG como causa de MAT secundaria, siendo esta la principal autoinmune sistémica a considerar.

Además, es importante destacar que casi dos tercios de los pacientes tenían previamente un diagnóstico de EAIS, no obstante, el resto fue diagnosticado al momento de presentación de MAT o en los 6 meses posteriores, lo que refleja la importancia de considerar un abordaje completo y la necesidad de identificar marcadores que sugieran que se debe buscar con mayor énfasis un diagnóstico de EAIS concomitante. Sobre este punto, en un estudio observacional, se analizó la prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con PTT. Se evaluaron 261 pacientes en un periodo de 10 años, de los cuales 56 tuvieron diagnóstico de una enfermedad autoinmune, 26 antes (mediana 9 años), 17 después (mediana 22 meses) y 17 de manera concomitante. La enfermedad más frecuentemente asociada fue LEG (26). Los factores de riesgo para el diagnóstico de una enfermedad autoinmune tras el diagnóstico de MAT fueron la positividad para anti-ADN de doble cadena (razón de riesgo (RR) 4.98 IC95% 1.64-15.14) y anti-Ro (RR 9.98 IC95% 3.59-27.76). (3). En nuestro estudio cabe mencionar que en ambos grupos se encontró positividad para anticuerpos antinucleares, sin embargo, el título fue significativamente mayor en el grupo de MAT secundaria, con una mediana de 1:2560 en comparación con 1:80 en MAT primaria. De manera global, el anticuerpo específico positivo presente con mayor frecuencia también fue el anti-ADN de doble cadena.

Un hallazgo clínicamente relevante es la mayor proporción de recaídas en los pacientes con MAT primaria, lo cual plantea la necesidad de vigilancia estrecha posterior al egreso hospitalario. En contraste, los pacientes con MAT secundaria, a pesar de una menor hemólisis, mostraron mayores niveles de creatinina y menores niveles de albúmina, lo que puede reflejar una mayor afectación renal e inflamatoria sistémica.

El análisis multivariado confirmó que algunas variables bioquímicas como la bilirrubina indirecta, la albúmina y las globulinas pueden ser útiles para diferenciar entre ambos tipos de MAT al momento del diagnóstico. Asimismo, la mortalidad se asoció principalmente con la presencia de sangrado y con la ausencia de tratamiento

inmunosupresor previo, destacando el papel protector de una inmunomodulación temprana en estos pacientes.

En este estudio, se observó un nivel diferencial de actividad de ADAMTS13 en pacientes con MAT primarias y secundarias. En el contexto de LEG se ha estudiado el papel de ADAMTS13 en la patogenia de MAT secundarias a autoinmunidad y su relación con características clínicas en estos pacientes. En un primer estudio se evaluó el papel de ADAMTS13 en 41 pacientes con LEG y MAT. Los pacientes fueron heterogéneos en cuanto a actividad, daño acumulado, serología de anticuerpos antifosfolípidos y daño orgánico. Se encontró que la actividad de ADAMTS13 fue más baja en pacientes con anticuerpos positivos (95% vs. 14.9%, $p < 0.05$), pero solo un paciente se encontró con niveles críticos, lo cual es concordante con nuestro estudio, en donde se encontró que los pacientes con MAT secundaria tienen con menor frecuencia niveles bajos de actividad de ADAMTS13. Así mismo, los pacientes con mayor daño acumulado (SLICC > 1) tuvieron menor concentración de antígeno de ADAMTS13 ($p < 0.05$) y mayor frecuencia de anti-DNA_{dc} positivos ($p < 0.05$). No se encontró diferencia entre serología de anticuerpos antifosfolípidos y la actividad de la enfermedad medida por el systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI). Estos datos sugieren que en pacientes con mayor daño acumulado, la proporción entre la concentración de antígeno y anticuerpos anti ADAMTS13 parece disminuir. (8)

Un factor importante a destacar en el grupo de MAT secundaria, es que la heterogeneidad en los niveles de ADAMTS13 sugiere que existen mecanismos diversos en la génesis de este cuadro, como el daño endotelial o predisposición a cambios pro vasculopatía en este grupo de pacientes; es en este punto donde el cuestionamiento sobre si la actividad y el daño previo tiene un papel en el umbral para el desarrollo de microangiopatías. En un estudio en Taiwán con un registro de 2461 pacientes con LEG, se identificaron 25 casos de MAT entre 2000 y 2010 y se estudiaron sus desencadenantes, características clínicas y desenlaces. Se encontró que 16 estaban infectados en ese momento y 22 tenían puntajes de SLEDAI > 10 o presentaron un incremento de al menos 4 puntos con respecto a su evaluación previa. Se encontraron como factores de riesgo para persistencia de alteraciones hematológicas una edad > 50 años, plaquetas < 20,000, infección o lesión renal aguda

al diagnóstico y presentarse con 4 o más características clásicas de PTT; además, un índice reticulocitario $>2\%$ se asoció con persistencia del deterioro renal. (9) En Corea del Sur se identificaron 26 diagnósticos de PTT en 1203 pacientes con LEG en 16 años y se compararon con 87 controles con LEG activo con otras manifestaciones. En el análisis multivariado se encontraron como factores de riesgo para PTT un puntaje de SLEDAI >10 (RM 7.85 IC 95% 2.12-28.27, $p=0.006$) y nefritis lúpica (RM 8.21, IC 95% 2.3-29.38, $p=0.004$). Reportó una mortalidad de 46.1% y esta se asoció con infección o alteraciones neurológicas al diagnóstico. (10) Si bien, este aspecto no fue explorado en nuestra población, abre un panorama para investigaciones futuras en cuanto a la fisiopatología de este grupo de enfermedades. Por lo tanto, las características clínicas y de tratamiento son heterogéneas entre los reportes de caso, lo que impide identificar un perfil donde el diagnóstico de MAT sea más probable. Incluso se ha concluido que la utilidad de ADAMTS13 es poca y se han reportado casos donde el uso de recambio plasmático (PLEX), ante el diagnóstico clínico de una MAT, ha sido exitoso. (11) (12) En este contexto vale la pena evaluar la coexistencia de síndrome antifosfolípidos pues un diagnóstico diferencial es el SAF catastrófico, compatible con una MAT sistémica con involucro de vasos pequeños (13).

A pesar de que la principal EAIS asociada a MAT es lupus, nuestro estudio incluyó otras, debido a que consideramos que podrían tener características clínicas y de laboratorio en común que las hacen diferentes de las MAT. Una de ellas es la esclerosis sistémica (ES) que se ha reportado sobrepuesta a otras enfermedades como LEG en 6.8 a 14.7%. La MAT en esta enfermedad se puede presentar como una crisis renal con proteinuria, hematuria, lesión renal aguda e hipertensión, cuadro que tiene una mortalidad elevada. Es relevante mencionar que se han descrito dos tipos de crisis renal (CRE) de acuerdo con los hallazgos histopatológicos, la CRE estrechamente definida y la microangiopatía trombótica asociada a ES, esta última asociada con mayor trombocitopenia y en la biopsia con engrosamiento arteriolar, edema mucinoso y fibrosis en capas de cebolla con disminución del lumen hasta ocluirse. Algunos hallazgos que se han descrito como útiles para identificar una PTT contra CRE son la mayor trombocitopenia, fiebre, púrpura, deficiencia de ADAMTS13, mayor frecuencia de TA normal y poca mejoría con IECAs. (14) El diagnóstico de MAT en este contexto se dificulta pues se han reportado casos en donde coexisten datos de CRE, hipertensión maligna, hipertensión arterial pulmonar y deterioro de la función

renal por nefritis lúpica en los casos de sobreposición. (15). En 2011 se reportó un caso de sobreposición con polimiositis en donde se diagnosticó una MAT y llamó la atención una actividad de ADAMTS13 de 86%, no obstante, fue tratada con PLEX y alcanzó remisión. (14) Así mismo, se han reportado casos en donde la MAT se limita a riñón, por lo que se sugiere que al evaluar un deterioro de la función renal, la biopsia y estudio inmunológico deben considerarse para guiar el tratamiento y estimar el pronóstico. (16) El diagnóstico es clave pues la mortalidad (30% al año) y la frecuencia de desarrollo de enfermedad renal crónica con requerimiento de terapia de reemplazo renal (25%) son altas si no se considera tratamiento de la MAT en conjunto con el de la crisis renal.

La PTT idiopática se ha asociado a miopatías inflamatorias idiopáticas y anticuerpos específicos de miositis han sido asociados en la patogénesis de esta enfermedad. En los casos reportados, a diferencia de otras enfermedades, es consistente que la actividad de ADAMTS13 medida tras diagnosticar clínicamente una probable MAT, se encuentra suprimida y cumple la definición de deficiencia grave de la misma. Así mismo, se han encontrado anticuerpos IgG en el 75% de los casos de deficiencia adquirida de ADAMTS13 y los pacientes responden adecuadamente al tratamiento con recambio plasmático terapéutico y tratamiento inmunosupresor con rituximab. (17) De los anticuerpos descritos, hasta en el 95% se ha identificado que el sitio de unión es el dominio espaciador de ADAMTS13, sitio involucrado en la función de esta enzima. En una revisión se identificó que la MAT en miopatías es más frecuente en mujeres, con una latencia variable y la mayoría se encuentran con enfermedad activa al diagnóstico (62.5%), así mismo se ha demostrado que la efectividad del tratamiento es baja (37.5%) y la mortalidad elevada (81.2%), sin embargo, los datos sugieren que un tiempo menor entre el inicio de la trombocitopenia y el tratamiento se asocia con mejores respuestas. (18)

La PTT secundaria al Síndrome de Sjogren primario (SS) es rara. En 40 años se han reportado poco más de una decena de casos y en la mitad el diagnóstico de ambas entidades se realizó de manera concomitante. Un punto a destacar es que los pacientes con SS pueden tener alteraciones hematológicas como trombocitopenia inmune o anemia hemolítica autoinmune en 34-44%, por lo que el diagnóstico diferencial con MAT puede ser confuso. Se ha identificado daño endotelial en SS que

podría predisponer a MAT tras la liberación de factor de von Willebrand. En 2018 se reportó un caso tratado exitosamente con bortezomib posterior a rituximab, el cual se presentó con un fenotipo clínico incompleto de PTT, pero se encontró con 0% de actividad de ADAMTS13 y títulos altos de anticuerpos inhibidores a los que se atribuyó la resistencia al tratamiento y riesgo de recaída. (19) (20) En otro caso con diagnóstico clínico de MAT y actividad indetectable de ADAMTS13 se obtuvo respuesta sostenida tras el tratamiento con esteroide, recambio plasmático y ciclofosfamida. (21) Nuevamente, llama la atención la falta de un criterio homogéneo para la elección del tratamiento.

En el caso de los pacientes con artritis reumatoide (AR), los casos publicados son escasos y han brindado poca información sobre las características de los pacientes que se presentan con MAT. Entre las conclusiones a las que han llegado se incluye que todos los pacientes han tenido enfermedad activa y se han comportado como PTT en cuanto a la evaluación diagnóstica y elección y respuesta al tratamiento. (22) Asimismo, se ha asociado la presencia de anticuerpos inhibidores y se ha resaltado la necesidad de intensificar el tratamiento de AR tras la aparición de una MAT. (23)

En nuestro estudio, evaluamos si existían diferencias en el tratamiento y pronóstico de MAT primarias y secundarias. El tratamiento de estas enfermedades es variable. En el caso de PTT es clara la indicación de recambio plasmático, sin embargo, en las MAT asociadas con enfermedades autoinmunes se ha reportado desde recambio plasmático hasta tratamiento inmunosupresor y terapia anti complemento.

Existen reportes con desenlaces variables e incluso se ha sugerido la medición seriada de antígeno, anticuerpo y actividad de ADAMTS13 tras iniciar recambio plasmático para justificar continuar por un beneficio a este nivel pues las respuestas clínicas son impredecibles y los reportes en cuando mortalidad son muy heterogéneos. (24) Se ha documentado en otros estudios la ausencia de diferencia para alcanzar remisión entre los pacientes tratados recambio plasmático y los que solo recibieron el tratamiento inmunosupresor correspondiente a su enfermedad de base. (2) En un estudio con 25 casos de MAT asociada a LEG se reportó una mortalidad de 52%, a pesar del uso de PLEX. Los factores asociados con muerte durante la hospitalización fueron edad >40 años (RM 8, IC 95% 1.215-52.693,

p=0.031), hipocomplementemia (RM 7.7., IC 95% 1.15-57.17, p=0.035), infección con dos o más focos (RM 10, IC 95% 1.59-62.73, p=0.014), lesión renal aguda (p=0.015) y 4 o más de las características clásicas de PTT (p=0.005). (9) En nuestro estudio los factores asociados con la mortalidad durante la hospitalización difieren de los reportados en la literatura, siendo el sangrado macroscópico el evento que mostró mayor asociación con la mortalidad.

En el contexto de ES se ha reportado mejoría con el uso de esteroides, inmunosupresores, recambio plasmático terapéutico e incluso eculizumab con criterios heterogéneos para la elección del tratamiento. (15) (25) Se han reportado casos de MAT renal secundaria a ES que responden parcialmente al tratamiento durante el episodio agudo y tras aumentar la inmunosupresión presentan mejoría progresiva con retiro de la terapia de reemplazo renal. (16) De igual manera, en el resto de enfermedades autoinmunes sistémicas incluidas, es relevante que el abordaje terapéutico es sumamente heterogéneo y se han utilizado fármacos como bortezomib o ciclofosfamida y, por ende, la respuesta, pronóstico y mortalidad reportadas tiene gran variabilidad.

Finalmente, aunque no se encontraron diferencias en la duración de la hospitalización ni en la probabilidad de supervivencia entre ambos grupos, los hallazgos sugieren que una caracterización temprana y precisa del tipo de MAT puede tener implicaciones relevantes tanto para el abordaje terapéutico como para el pronóstico a corto y mediano plazo.

CONCLUSIÓN

Este estudio retrospectivo permitió identificar diferencias clínicas, bioquímicas y de evolución entre las microangiopatías trombóticas primarias y aquellas secundarias a enfermedades autoinmunes sistémicas. Si bien la mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos, las MAT primarias se asociaron con mayor actividad hemolítica, niveles marcadamente reducidos de ADAMTS13 y una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas, lo que sustenta su fisiopatología centrada en la trombosis mediada por deficiencia de esta proteasa.

Por otro lado, las MAT secundarias presentaron un perfil inflamatorio y autoinmune más pronunciado, con mayor afectación renal, hipoalbuminemia e hipocomplementemia, características típicas de la actividad EAIS. Las variables bioquímicas como albúmina, globulinas y bilirrubina indirecta demostraron utilidad en la predicción del tipo de MAT, lo que puede ser de valor clínico al momento del diagnóstico.

Además, se identificó un mayor riesgo de recaída en pacientes con MAT primaria, lo que enfatiza la necesidad de seguimiento estrecho posterior al egreso. El uso previo de inmunosupresores, particularmente prednisona, se asoció con menor riesgo de mortalidad, subrayando la posible importancia de la inmunomodulación temprana en estos contextos.

LIMITACIONES

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentra su diseño retrospectivo, lo cual implica una dependencia de la calidad y completitud de los registros clínicos. Esto pudo haber generado sesgos de información, especialmente en variables no sistemáticamente documentadas. Asimismo, el tamaño de muestra limitado, particularmente en el grupo de MAT primaria, restringe la generalización de los hallazgos y reduce la potencia estadística para detectar diferencias en algunos desenlaces relevantes, como la mortalidad. Además, no se evaluaron desenlaces a largo plazo ni recaídas más allá de los seis meses, por lo que no es posible establecer conclusiones firmes sobre el pronóstico crónico de estas entidades. A pesar de estas

limitaciones, los hallazgos aportan información valiosa para la diferenciación clínica y terapéutica de las MAT en contextos hospitalarios complejos, pero más importante, enfatizan la necesidad de seguir describiendo a este grupo de pacientes para conocer sus características con mayor profundidad.

REFERENCIAS

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):654–66.
2. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, Pouteil-Noble C, Presne C, Vigneau C, et al. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *Eur J Intern Med*. 2021 Nov;93:78–86.
3. Roriz M, Landais M, Desprez J, Barbet C, Azoulay E, Galicier L, et al. Risk Factors for Autoimmune Diseases Development After Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine*. 2015 Oct;94(42):e1598.
4. Java A, Kim AHJ. The Role of Complement in Autoimmune Disease-Associated Thrombotic Microangiopathy and the Potential for Therapeutics. *J Rheumatol*. 2023 Jun;50(6):730–40.
5. Froehlich-Zahnd R, George JN, Vesely SK, Terrell DR, Aboulfatova K, Dong JF, et al. Evidence for a role of anti-ADAMTS13 autoantibodies despite normal ADAMTS13 activity in recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):297–303.
6. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2010 Feb 25;115(8):1500–11; quiz 1662.
7. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, Fujimura Y. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost*. 2009 Aug;102(2):371–8.
8. Klonizakis P, Tselios K, Sarantopoulos A, Gougourellas I, Rouka E, Onufriadou Z, et al. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? *Lupus*. 2013 Apr;22(5):443–52.
9. Chen MH, Chen MH, Chen WS, Mu-Hsin Chang P, Lee HT, Lin HY, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in

North Taiwan. *Rheumatology* . 2011 Apr;50(4):768–75.

10. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. *Lupus*. 2009 Jan;18(1):16–21.
11. Shah AA, Higgins JP, Chakravarty EF. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in a patient with SLE: diagnostic difficulties. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jun;3(6):357–62.
12. Changcharoen B, Bolger DT Jr. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of systemic lupus erythematosus with acquired ADAMTS 13 antibody. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2015 Feb 20;2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-208477>
13. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol*. 2021;144(4):403–12.
14. Iwagami M, Kubo K, Tanaka R, Kawahata K, Okamoto A, Hagino N, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura with severe hypertension in a patient with systemic sclerosis sine scleroderma and polymyositis. *Intern Med*. 2011 Oct 15;50(20):2413–6.
15. Xie X, Wang G, Cheng H, Sun L, Dong H. Scleroderma-associated thrombotic microangiopathy in overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Medicine* . 2020 Oct 9;99(41):e22582.
16. Kong W, Wang Y, Wang H, Zhou Q, Chen J, Han F. Systemic sclerosis complicated with renal thrombotic microangiopathy: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2022 Jan 10;23(1):22.
17. Ruffer N, Holzer MT, Bal LC, Melderis S, Krusche M, Huber TB, et al. Secondary immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in idiopathic inflammatory myopathy: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2023 Mar;43(3):551–7.
18. Yamada S, Yamashita H, Nakano M, Hatano H, Sasaki T, Takahashi Y, et al. Thrombotic Microangiopathy with Polymyositis/Dermatomyositis: Three Case Reports and a Literature Review. *Intern Med*. 2018 Aug 1;57(15):2259–65.
19. Sun R, Gu W, Ma Y, Wang J, Wu M. Relapsed/refractory acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with Sjögren syndrome: Case report and review of the literature. *Medicine* . 2018 Oct;97(43):e12989.
20. Yamashita H, Takahashi Y, Kaneko H, Kano T, Mimori A. Thrombotic thrombocytopenic purpura with an autoantibody to ADAMTS13 complicating Sjögren's syndrome: two cases and a literature review. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar;23(2):365–73.
21. Xu X, Zhu T, Wu D, Zhang L. Sjögren's syndrome initially presented as thrombotic thrombocytopenic purpura in a male patient: a case report and

literature review. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1421–6.

22. Kfoury Baz EM, Mahfouz RA, Masri AF. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with rheumatoid arthritis treated by plasmapheresis. *Ther Apher*. 1999 Nov;3(4):314–6.
23. Sakthirajan R, Dhanapriya J, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Murugan S, Balasubramaniyan T. Thrombotic microangiopathy: An unusual cause of renal failure in rheumatoid arthritis. *Indian J Nephrol*. 2017 Jan-Feb;27(1):81–3.
24. Rick ME, Austin H, Leitman SF, Krizek DM, Aronson DL. Clinical usefulness of a functional assay for the von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS 13) and its inhibitor in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2004 Feb;75(2):96–100.
25. Uriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol Urol*. 2018 Oct 23;2018:6051083.