UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de medicina interna

Factor pronostico y diagnóstico de la medición plasmática o urinaria de c5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica renal diagnosticada por biopsia.

Nitzy Anaid González Soto

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos

Médico Especialista en Nefrología

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Manuel López Quijano

Febrero del 2026

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de medicina interna.

Factor pronostico y diagnóstico de la medición plasmática o urinaria de c5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica renal diagnosticada por biopsia.

Nitzy Anaid González Soto
No. de CVU del CONACYT 1266549
Identificador de ORCID 0000-0002-7313-8022

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos

Médico Especialista en Nefrología

DIRECTOR METODOLÓGICO
Juan Manuel López Quijano
Maestro en Investigación Clínica
No. de CVU del CONACYT 286563
Identificador de ORCID 0000-0001-7565-3557

SINODALES

Dr. Francisco Aranda Verastegui _____Firma anexo 7_____
Presidente

Dr. Freder Sandoval Hermosillo _____Firma anexo 7_____
Sinodal

_____Firma anexo 7_____

Dra. Ana Isabel Espinoza Martinez
Sinodal

_____Firma anexo 7_____

Dr. Enrique Cuevas Orta
Sinodal suplente

Febrero 2026

RESUMEN

La microangiopatía trombótica (MAT) es una lesión patológica que se puede dar por diferentes etiologías y que puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas desde anemia hemolítica con trombocitopenia, el hallazgo de esquistocitos en sangre periférica, las alteraciones isquémicas a diferentes órganos con alteraciones neurológicas, cardíacas , gastrointestinales, pulmonares además la lesión renal que dependiendo de la etiología es el impacto en la lesión renal aguda e incluso la progresión a enfermedad renal crónica. Durante los últimos años se ha visto que la activación del complemento juega un papel importante en la fisiopatología de diferentes etiologías de MAT, en donde incluso su papel más relevante ha sido en el síndrome hemolítico atípico, sin embargo en otras etiologías donde la lesión del endotelio es promotora de inflamación, atracción de citocinas y activación plaquetaria lo que promueva mayor formación de micro trombosis a su vez esta reacción debería ser frenada al lisar el complejo de ataque a membrana o C5b-9 sin embargo se ha visto defectos en la formación de esta fase terminal del complemento (C5a y C5b-9) en el endotelio, no permite finalizar la cascada de complemento lo que conduce a la apoptosis celular y al desarrollo de TMA, al identificar este factor como marcador de daño endotelial en diferentes etiologías de TMA con lesión renal , se ha planteado este como marcador de tal etiología tanto sus niveles séricos como urinarios .

ÍNDICE

Página

Resumen ……..3

Índice ……..…….…….4

Lista de tablas ……..6

Lista de figuras ……..……...6

Lista de abreviaturas ……...7

Lista de definiciones …….....8-10

Dedicatorias …….....11

Reconocimientos ……12

Antecedentes ……..…….……13-17

Justificación ……..……....18

Pregunta de investigación ……..……..……19

Objetivos ……..…….……..19

Metodología…….20-23

Resultados ……....24-42

Discusión ……44-46

Perspectivas de investigación ……...46

Conclusiones ……..47

Bibliografía ……..48-51

Anexo 1 (Matriz BVS) ……..……..50

Anexo 2 (Matriz PUBMED) ……..……...51-53

Anexo 3 (Matriz web of science) ……..……..…54-55

Anexo 4 (Matriz recuperación manual) ……..……....56-57

Anexo 5 (Matriz global) ……..…….58-63

Anexo 6 (Descripción metodológica de como se realizo la medición de C5b-9)……...…..……64

Contenido suplementario ……..……...65

LISTA DE TABLAS

Página
Tabla 1. Pregunta pico ……21

Tabla 2. Descriptores ……...21-22

Tabla 3. Plan de trabajo…… .23

Tabla 4. Resultados de búsqueda…….25-26

Tabla 5. Contexto clínico ……30

Tabla 6. Características poblacionales ……32

Tabla 7. Marcadores diagnostico ……..33

Tabla 8. Hallazgos histopatológicos ……..34

Tabla 9 Utilidad diagnóstica ……35-36

Tabla 10 Relación pronostico ……..39

Tabla 11 Marcadores de respuesta a tratamiento ……...40-41

Tabla 12 Persistencia de C5b-9 y su relación con peor pronóstico ……41

LISTA DE FIGURAS.

Figura 1.- Flujograma de resultados ……..24

Figura 2.- Distribución acorde al contexto clínico ……31

Figura 3. Comparación de sC5b-9 con otros biomarcadores de MAT ……..37

Figura 4. Dinámica temporal que compara sC5b9 con otros biomarcadores clásicos de MAT…….38

Figura 5. Desenlaces adversos asociados a sC5b-9 ……..40

Figura 6. Persistencia de sC5b-9 y su relación con peor pronostico ……42

LISTA DE ABREVIATURAS

MAT: microangiopatía trombótica

TMA: microangiopatía trombótica

GR: glóbulos rojos

DHL: deshidrogenasa láctica

vWF: factor de von Willebrand

SHUa: síndrome Hemolítico Urémico Atípico

aHUS: síndrome Hemolítico Urémico Atípico

MAT-MC: microangiopatía trombótica mediada por complemento

CFH: factor h del complemento.

CFI: factor i del complemento.

MCP/CD46: proteína co-factor de membrana

C5b-9: complejo de ataque de membrana/ fase terminal del complemento

MAC: complejo de ataque de membrana

LES: lupus eritematoso sistémico.

TTP: Púrpura Trombocitopénica Trombótica

MAT-HCT: microangiopatía trombótica asociada al trasplante alogénico de células hematopoyéticas

UPCR: Relación proteína/creatinina en orina

EC: células endoteliales

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada

MIT: microtrombosis renal

IHC: Inmunohistoquímica

IF: Inmunofluorescencia

TA-TMA: microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

NL: nefritis lúpica.

cAP: vía alternativa del complemento

ERC: enfermedad renal crónica.

LISTA DE DEFINICIONES

Microangiopatía trombótica: enfermedades que provocan trombosis en la microvasculatura. Las dos enfermedades más importantes son la púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico.

Púrpura trombótica trombocitopénica: trastorno adquirido, congénito o familiar causado por la agregación plaquetaria con trombosis en arteriolas terminales y capilares. las características clínicas incluyen trombocitopenia, anemia hemolítica, azotemia, fiebre y microangiopatía trombótica. la forma clásica también incluye síntomas neurológicos y daño al órgano terminal, como el insuficiencia renal. mutaciones en el gen proteína adamts13 se han identificado en casos familiares.

Síndrome hemolítico urémico: síndrome que está asociado con enfermedades microvasculares del riñón, como las necrosis de la corteza renal. es caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal

Síndrome Hemolítico Urémico Atípico / microangiopatía trombótica mediada por complemento: síndrome hemolítico urémico hereditario asociado a variaciones del gen que codifica el factor h del complemento o las proteínas relacionadas cfhr1 y cfhr3. la enfermedad con frecuencia progresa a insuficiencia renal crónica, sin los síntomas prodrómicos de enterocolitis y diarrea que caracterizan al síndrome hemolítico urémico típico.

Complejo de ataque a membrana del sistema complemento: producto de la cascada de la activación de complemento, al margen de las vías, que forma canales transmembrana y causando interrupción de la membrana celular diana y lisis celular. está formada por la conjunción secuencial de componentes terminales del complemento (complemento c5b, complemento c6, complemento c7, complemento c8 y complemento c9) dentro de la membrana diana. el resultante c5b-8-poli-c9 es el complejo de ataque de membrana o mac.

Enfermedad Renal Crónica: afecciones en las que la función renal disminuye por debajo de la normalidad durante más de tres meses. la insuficiencia renal crónica se clasifica en cinco estadios en función de la disminución de la tasa de filtración glomerular y el grado de lesión renal (medido por el grado de la proteinuria). La forma más grave es la nefropatía terminal (fallo renal crónico).

Anemia Hemolítica: alteración de los eritrocitos circulantes (anemia) o deficiencia de hemoglobinas como consecuencia de la destrucción prematura de las células de la serie roja de la sangre (eritrocitos).

Trombocitopenia: disminución anormal del número de plaquetas sanguíneas.

Haptoglobina: la haptoglobina es una proteína plasmática que se une a la hemoglobina libre liberada durante la hemólisis (destrucción de glóbulos rojos) para formar un complejo que será eliminado por el sistema reticuloendotelial, principalmente en el hígado y el bazo. esto protege al organismo de los efectos tóxicos de la hemoglobina libre, como el daño oxidativo y la pérdida de hierro.

Esquistocito: glóbulos rojos fragmentados con diferentes formas y tamaños. las células suelen aparecer pequeñas, con múltiples extremos puntiagudos y angulares y carecen de un área de palidez central.

Lesión Renal Aguda: abrupta reducción de la función renal. La lesión renal aguda abarca todo el espectro del síndrome incluyendo insuficiencia renal aguda; necrosis tubular aguda y otras condiciones menos graves.

Trasplante alogénico de células hematopoyéticas: procedimiento terapéutico en el que se administran células madre hematopoyéticas provenientes de un donador genéticamente distinto al receptor, pero con compatibilidad inmunogenética (generalmente a nivel HLA), obtenidas de médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical, con el propósito de reconstituir la hematopoyesis y la función inmunológica del receptor tras un régimen de acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida.

GRADE: enfoque común, sensato, estructurado y transparente para calificar la calidad (o certeza) de la evidencia y la solidez de las recomendaciones desarrolladas por el grupo de trabajo Evaluación de las recomendaciones, evaluación y desarrollo (GRADE breve).

OPMER: herramienta metodológica diseñada para la lectura crítica y evaluación de la calidad de artículos de investigación en ciencias de la salud. Se basa en cinco apartados esenciales con determinantes puntuales para analizar el rigor metodológico, ayudando a determinar la validez de los estudios, comúnmente utilizada en investigación clínica y medicina basada en evidencias.

PRISMA: conjunto de directrices para estandarizar el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis, que promueve transparencia en búsqueda, selección, extracción y síntesis de la evidencia

DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a mi padre, Pedro, quien me ha apoyado siempre en este camino. Ha tenido la paciencia de verme crecer y me ha alentado a no rendirme. De él aprendí que la vida está hecha para soñar en grande y que puedo llegar hasta donde yo lo decida. Aunque no es hombre de muchas palabras, siempre ha tenido la voz firme para guiarme. A mi madre, Ana, quien desde pequeña me arropa con dulzura, me acompaña cada día, me recibe con su amor incondicional y hace de la casa nuestro verdadero hogar.

A mi hermana Aritzy, que confía en mí; quien muchas veces se desveló, se levantó conmigo, me acompañó al hospital, me esperó pacientemente o incluso aprendió mis clases y artículos de tanto escuchárselos repetir. Eres mi más grande orgullo.

Gracias a mi pareja, Marcelo, que durante nueve años me ha acompañado en este camino; quien me vio soñar y me escuchó decir, desde que era alumna de tercer grado, que mi sueño era ser internista para llegar a ser nefróloga. Hoy estoy aquí, un poco más cerca de esa meta. Gracias por el apoyo incondicional que me has brindado.

Por último, gracias a mis compañeros y amigos de residencia, quienes convirtieron al hospital en un segundo hogar y hasta el día de hoy hacen la vida más ligera. Por ahora nuestros caminos se separan, pero llevamos en el corazón esta familia que construimos juntos.

RECONOCIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento a mi director de tesis, el Dr. Alejandro Chevaile, por su confianza, su generosidad académica y su invaluable orientación. Desde el inicio de mi residencia ha sido una guía constante y un ejemplo profesional a seguir. Su acompañamiento y dirección fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

Un agradecimiento especial al coordinador de enseñanza del departamento de medicina interna, Dr. Enrique Cuevas, por la paciencia, confianza y enseñanzas que ha puesto en mí; gracias por guiarnos con una exigencia formativa que, lejos de imponer, inspira crecimiento y nos impulsa a superarnos cada día.

Especial reconocimiento al Dr. Arturo Ortiz, cuya confianza, enseñanzas y ejemplo profesional han sido fundamentales en mi formación; a quien aprecio y admiro profundamente.

Al Dr. Francisco Aranda, quien me ha recibido y apoyado generosamente en mi camino dentro del hospital; y a la Dra. Ana Espinosa, quien, con su ejemplo profesional y calidad humana, ha sido una guía constante y un modelo a seguir. Asimismo, reconozco con profundo cariño y gratitud a todos mis maestros del Servicio de Medicina Interna.

ANTECEDENTES

La microangiopatía trombótica (MAT) es una lesión patológica que se caracteriza clínicamente por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e isquemia a destinos órganos como consecuencia de una lesión aguda o crónica de las células endoteliales, esta lesión activa al endotelio y conlleva el consumo de plaquetas lo que contribuye a la formación de trombosis microvascular. A medida que los glóbulos rojos (GR) atraviesan la microvasculatura cargados de trombosis, se fragmentan, produciendo la característica de la anemia hemolítica microangiopática, incluyendo esquistocitos, trombocitopenia, con haptoglobina baja y bilirrubina indirecta elevada que reflejan la fragmentación de los GR, la elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) refleja esta destrucción y la isquemia tisular, Los hallazgos sistémicos no siempre se presentan en MAT, incluso la MAT limitada a nivel renal es frecuente en la práctica clínica y se caracteriza por hematuria, proteinuria e hipertensión (1)

El evento central en todas las formas de MAT es el daño de las células endoteliales que favorece: la liberación del factor de von Willebrand (vWF), la activación de las plaquetas y el inicio de la cascada de coagulación.(2), se ha observado que la desregulación del sistema del complemento es un mecanismo patogénico decisivo en muchas formas de MAT, siendo el impulsor central en el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa), ahora denominado microangiopatía trombótica mediada por complemento (MAT-MC), la fisiopatología de esto se basa en la activación crónica o excesiva de la vía alternativa del complemento; en condiciones normales proteínas reguladoras como el factor H (CFH), el factor I (CFI) y la proteína co-factor de membrana (MCP/CD46) gen protector del huésped para disminuir la activación complementaria excesiva sin embargo, mutaciones genéticas (en genes como *CFH*, *CFI*, *CD46*, *C3* o *CFB*) o la presencia de autoanticuerpos (como los anti-FH) conducen a una activación permanente de C3, esta activación descontrolada provoca una mayor formación del complejo C5b-9 (el complejo de ataque de membrana o MAC), el cual daña directamente las células endoteliales y crea un microambiente protrombótico.(2)

A pesar de que los efectos impulsores del complemento se asociaron en un inicio al SHua, se ha informado una asociación entre la activación del complemento y la MAT en

pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, LES, síndrome antifosfolípido y rechazo de injerto renal mediado por anticuerpos. (3)

Acorde a la etiología se ha vinculado el complemento como factor desencadenante de la MAT o como un factor que se desencadena secundario a la fisiopatología primaria. (4) Ejemplos de esto los pacientes con aHUS presentan desregulación primaria de la vía alternativa del complemento sobre las células endoteliales, a menudo debido a variantes genéticas o anticuerpos adquiridos que conllevan a la formación anómala de C5b-9. TTP (Púrpura Trombocitopénica Trombótica) al activarse los inmunocomplejos anti ADAMTS-13 e IgG anti-ADAMTS-13 activan directamente la vía clásica del complemento, lo que conduce a la activación subsiguiente de C3 y a la formación de C3a (4) se ha documentado que pacientes con mayor actividad del complemento fallecen durante un episodio agudo de TTP en comparación con los pacientes que responden al tratamiento.(5) En el síndrome urémico hemolítico por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga se activa el complemento, existen niveles plasmáticos reducidos de C3 y niveles aumentados de C3a y sC5b-9 durante la fase activa de la enfermedad , en cuanto a la microangiopatía trombótica asociada al trasplante alogénico de células hematopoyéticas (MAT-HCT) la fisiopatología es multifactorial debido a factores como los inhibidores de la calcineurina, las infecciones, la enfermedad injerto contra huésped y procesos inherentes al trasplante (4), se han identificado niveles elevados de C3b y sC5b-9 en pacientes con MAT- HCT y se han usado como herramienta diagnostica(6); En las microangiopatías trombóticas asociadas al trasplante renal se ha visto que los anticuerpos específicos del donante se unen a los complejos principales de histocompatibilidad en las células endoteliales (EC), fijando el complemento y activándolas a través de la sobreexpresión de genes proinflamatorios. La fase terminal del complemento (C5b-9) también se ha relacionado con el desarrollo de vasculopatía del aloinjerto en la respuesta humoral, ya que puede activar las EC, favoreciendo el reclutamiento de células T y la secreción de citoquinas e interferón. Finalmente, la lesión por isquemia-reperfusión también se asocia con daño endotelial y el inicio de microangiopatía trombótica (TMA)(4) otros casos donde se ha visto elevado sC5b-9 es la TMA inducida por la infección del virus de la influenza A (H1N1) donde se vio que la

neuraminidasa producida por este virus, así como por *Streptococcus pneumoniae*, provoca fusión de eritrocitos y hemólisis lo que conlleva a la activación de plaquetas y generación de trombina, lo que conduce a TMA en ambos casos además se han detectado niveles bajos de ADAMTS-13 y niveles elevados de sC5b-9 en pacientes con infección por H1N1(7). En un estudio prospectiva y observacional de paciente con neumonía moderada y grave por el virus del SARS-CoV-2 en la que se buscaron marcadores de daño endotelial se vio que presentan niveles plasmáticos elevados de C5a y sC5b-9 en comparación con los controles sanos, estos últimos correlacionando con los niveles plasmáticos de vWF , la gravedad de la enfermedad, su relación con las complicaciones trombóticas y un factor que pudiera ser desencadenante de coagulopatía vascular diseminada y MAT (8)

El papel de activación descontrolada del complemento ha tornado un enfoque importante en el tratamiento de la enfermad con el desarrollo de anticuerpos monoclonales como el Eculizumab, un inhibidor del complemento terminal que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento humano y bloquea la generación de C5a y C5b-9 proinflamatorios, que en inicio fue solamente pilar en el tratamiento la hemoglobinuria paroxística nocturna, los primeros informes documentaron el uso exitoso de eculizumab en escenarios difíciles, como el SHUa atípico congénito y la recurrencia del SHUa después de un trasplante renal, también se describió el uso profiláctico del eculizumab después del trasplante renal en el SHUa atípico.(9). En 2013 en un seguimiento de estudios clínicos prospectivos de fase 2 sobre el eculizumab en pacientes SHUa se demostró que el eculizumab inhibe la MAT mediada por el complemento, disminuye la necesidad de intervenciones relacionadas con la MAT, mejora significativamente el recuento de plaquetas y la función renal, y está asociado con una recuperación renal sustancial (10).

En un ensayo fase III sobre el uso ravulizumab en adultos con síndrome urémico hemolítico atípico o mediado por complemento donde se realizó medición en orina de C5b-9 estuvieron elevados en más del 85**%** de los pacientes con aHUS en comparación con los donantes normales siendo completamente indetectable en muestras normales,

lo que lo señala como un probable biomarcador de SHUa, además se observó que los pacientes con niveles más bajos de sC5b-9 urinario se asociaron significativamente con mejoras en la relación proteína/creatinina en orina (UPCR) y la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) a las 26 y 52 semanas de tratamiento con este anticuerpo monoclonal que es anti-complemento C5 de acción prolongada. (11)

En un estudio retrospectivo de centro único con una cohorte de 73 pacientes MAT-MC confirmada por biopsia renal entre 2012 y 2019, se seleccionaron 22 pacientes con trombosis pura: 9 con trombosis macrovascular y 13 con MIT (microtrombosis renal), donde la principal etiología fue microangiopatía trombótica asociada a hipertensión arterial , en el cual se midieron niveles plasmáticos y urinarios de C5a y C5b-9 soluble (sC5b-9) y a nivel tisular tejido renal se evaluaron mediante Inmunohistoquímica (IHC) e Inmunofluorescencia (IF) la expresión y el depósito de C5aR1, C5L2 y C5b-9 se observó que tanto los niveles urinarios de sC5b-9 como la deposición renal de C5b-9 fueron significativamente más altos en los pacientes con TMA comparación con los controles normales, en este estudio se sugiere que la evaluación de la formación renal de C5b-9 podría ser un método potencial para monitorizar el curso de la TMA renal.(12)

En una cohorte retrospectiva que comparó a 79 pacientes con NL asociada a MAT con un grupo de control de 79 pacientes con NL sin MAT, encontrando que la presencia de MAT se asocia con peores resultados renales a dos y tres años, en esta cohorte se buscó la expresión co-localizada del C5b-9 y del marcador endotelial CD34 tanto en los glomérulos y las arteriolas del tejido renal lo que confirmó el daño de las células endoteliales causado por la activación del complemento, el depósito de C5b-9, CD34 y su co-localización a lo largo de los capilares glomerulares y las arteriolas en los pacientes con MAT era fuerte, en comparación con una tinción moderada en los pacientes con NL sin MAT, además los pacientes con MAT tuvieron niveles séricos superiores de C5b-9 y Ba (otro fragmento del complemento) en comparación con aquellos pacientes que solo presentaban nefritis lúpica.(13)

Los niveles elevados de sC5b-9 están incluidos en los criterios de diagnóstico clínico de microangiopatía trombótica asociada al trasplante (TA-TMA). En una cohorte de adultos, niveles de sC5b-9 de 321.5 ng/ml mostraron una alta sensibilidad (90%) y especificidad (70%) para el diagnóstico. Además, los marcadores de activación del complemento terminal, como el sC5b-9 (reportado en cuatro estudios), fueron significativamente más altos en pacientes con TA-TMA, el nivel de sC5b-9 en el día 28 post-trasplante fue un biomarcador que se validó en dos cohortes pediátricas separadas para predecir el desarrollo posterior de TA-TMA y los niveles de sC5b-9 de 252 ng/ml en el día 28 post-HCT mostraron una sensibilidad del 100% en ambos estudios, prediciendo la enfermedad y cuatro estudios reportaron implicaciones pronósticas, asociando el sC5b-9 con un mal resultado.(14)

A pesar de que la fuerte correlación existente entre los niveles de sC5b-9 tanto séricos como histológicos cuando se busca en depósitos en biopsias renales *no* está fácilmente disponible, lo que restringe su incorporación en la práctica clínica, otros marcadores de actividad del complemento como niveles séricos bajos de c3 se han postulado como un indicador serológico de la desregulación de la vía alternativa del complemento (cAP), y su reducción se correlaciona con la presencia de MAT histológica en pacientes con vasculitis asociada a ANCA sin embargo aunque en esta cohorte se demostró que la MAT histológica fue más frecuente en pacientes con sC3 bajo, encontrándose en 5 de 10 pacientes (50%), 5 de 10 pacientes con sC3 bajo no mostraron signos histológicos de MAT, sugiriendo que el sC3 bajo marca un fenotipo sistémico de disfunción de la cAP que *a* menudo se solapa con MAT, pero no necesariamente indica su presencia histológica en todos los casos(15)

De esta manera es interesante el buscar un marcador temprano sérico u urinario de microangiopatía trombótica renal como es sC5b-9 que como se describió previamente se ha encontrado elevado y relacionado en diferentes etiologías MAT e incluso se ha vinculado como marcador pronóstico de la enfermad y desenlace renal sin embargo sigue sin establecerse valores de cohorte tanto diagnostica como pronostica.

JUSTIFICACIÓN

La microangiopatía trombótica es una lesión patológica que se puede dar por diferentes etiologías y que puede presentarse con diferentes manifestaciones clínicas desde anemia hemolítica con trombocitopenia, el hallazgo de esquistocitos en sangre periférica, las alteraciones isquémicas a diferentes órganos con alteraciones neurológicas, cardíacas , gastrointestinales, pulmonares además la lesión renal que dependiendo de la etiología es el impacto en la lesión renal aguda e incluso la progresión a enfermedad renal crónica, sin embargo puede presentarse sin manifestaciones sistémicas floridas y solo cursar con lesión renal en casos de microangiopatía trombótica aislada al riñón en donde la biopsia es fundamental para el diagnóstico. Siendo el riñón uno de los órganos más afectados por esta entidad encontrar marcadores de daño tempano e incluso factores pronósticos nos ayudaría a un inicio de tratamiento más temprano e incluso dirigir el uso de nuevas terapias que impacten en disminuir los desenlaces renales, el papel que juega la medición de este complejo de ataque de membrana final del complemento ya sea sérico o urinaria que se ha visto involucrado en la fisiopatología de la enfermedad de diferentes etiologías desde la asociada a SUA-atípico, enfermedades autoinmunes como : LES, vasculitis, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) entre otras, desencadenadas por infecciones por Escherichia coli productora de toxina Shiga, mediada en infecciones por influenza, SARS-CoV-2 y en neumonía grave por Streptococcus pneumoniae e incluso en MAT asociada a trasplante renal donde su medición se ha descrito en criterios de diagnóstico clínico de microangiopatía trombótica, a pesar del impacto tanto diagnóstico como pronóstico no existe revisión sistematizada donde vincule los niveles de sC5b-9 como herramienta diagnostica ni pronostica. Por lo que esta revisión buscara valores de corte tanto diagnósticos como pronósticos de los niveles séricos de sC5b-9 en microangiopatía trombótica renal que apoyen un diagnóstico temprano lo que se propone impactaría en los desenlaces de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el factor pronóstico y diagnóstico de la medición plasmática y urinaria de C5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica renal diagnosticada por biopsia?

OBJETIVOS

Objetivo general: Identificar el valor pronóstico y diagnóstico de la medición plasmática y urinaria de C5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica renal diagnosticada por biopsia.

Objetivos específicos

1. Evaluar los estudios publicados que evalúen el valor pronóstico y diagnóstico de la medición plasmática y urinaria de C5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica renal diagnosticada por biopsia.
2. Seleccionar los estudios publicados que cumplan con criterios de inclusión tales como la medición seria u orinaría de C5b-9 en pacientes con microangiopatía trombótica sin importar la etiología que cuenten con biopsia renal.
3. Evaluar la calidad metodológica de los estudios seleccionados.
4.Sintetizar los resultados en término de diagnóstico y pronóstico

Objetivos secundarios.

1. Evaluar mediante la revisión de la literatura otros marcadores de microangiopatía trombótica renal que impacten tanto diagnóstico como en factor pronóstico.

METODOLOGÍA

Se realizó una investigación documental por medio de una revisión sistematizada con una estrategia de búsqueda con uso de términos MESH y DeCS que son descriptores en Ciencias de la Salud con un vocabulario estructurado para mantener un lenguaje único en la búsqueda de artículos de revistas científicas y recuperación de asuntos de la literatura científica (16), los diferentes sinónimos con apoyo de operadores booleanos como (OR y AND) en diferentes plataformas tales como Pubmed: que es un es un recurso gratuito que tiene como objetivo apoyar a buscar información con objetivo de apoyo en salud que recaba recursos de la literatura en MEDLINE, PubMed Central (PMC) y Estante(17); BVS que una base de datos que se estableció como un modelo, estrategia y plataforma operativa de gestión de información, coordinada y promovida por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud que tiene la misión de contribuir al desarrollo de la salud en los países de América Latina y el Caribe mediante la democratización del acceso, la publicación y el uso de información, conocimiento y evidencia científica(18); Cochrane que es una organización independiente y sin fines de lucro que tiene como objetivo proveer sumarios clínicos que aparezcan y se actualicen de manera periódica, organizados por especialidad o subespecialidad(19), creativa que es un sistema de bibliotecas que tiene la misión de facilitar contenidos que impulsen la generación del conocimiento en la comunidad universitaria, en espacios físicos y virtuales acorde a las nuevas tendencias e innovaciones educativas(20) y se recuperaron artículos de una recuperación secundaria, esta búsqueda se llevó a cabo hasta noviembre del 2025.

En cuanto a los criterios de selección: Los criterios de inclusión fueron artículos donde se estableció el diagnóstico de microangiopatía trombótica renal por biopsia de cualquier etología con o sin manifestaciones extrarrenales en donde se realizaron medición sérica o urinaria de C5b-9. En cuanto a los criterios de exclusión artículos donde no se especificó como se hizo el diagnóstico o en donde no se realizó la medición de C5b-9. Acorde a la pregunta de investigación para poder realizar las estrategias de búsqueda

dentro de diferentes plataformas se utilizó el formato de pregunta pico siguiente (Tabla 1):

Pregunta pico.

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes con diagnóstico de microangiopatía renal	Medición sérica o urinaria de c5ab-9	Niveles bajos	Diagnóstico y pronostico

Tabla 1.-

De acuerdo a la pregunta pico se consultó dentro de los tesauros especializados en ciencias de la salud DESC y MESH, los cuales nos permitieron consultar los descriptores y los sinónimos que se representan en la siguiente tabla:

Descriptores

Termino	DECS	SINÓNIMOS	MESH	SYNONYMS	DEFINITION
1.Microangiopía trombótica	Microangiopatías trombóticas	-----	Thrombotic Microangiopathies	Microangiopathies, Thrombotic Microangiopathy, Thrombotic Thrombotic Microangiopathy	Enfermedades que provocan TROMBOSIS en la MICROVASCULATURA. Las dos enfermedades más importantes son la PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO. Existen múltiples factores etiológicos que incluyen: daño de las CÉLULAS ENDOTELIALES VASCULARES debido a la TOXINA SHIGA; deficiencia del FACTOR H y aberrante formación del FACTOR DE VON WILLEBRAND..
2.- Renal	Riñón	---	Kidney	Kidneys	Órgano del cuerpo que filtra la sangre para la secreción de ORINA y que regula las concentraciones de iones
3.- c5ab-9	Complejo de Ataque a Membrana del Sistema Complemento	Complejo C5b-9 de Complemento Complejo de Ataque a Membrana	Complement Membrane Attack Complex	C 5b-9 C5b-8-poly-C9 C5b 8 poly C9 C5b-9 Complement Complex C5b-9 Complement Complex C5b 9 Cytolytic Terminal Complement Complex Membrane Attack Complex Terminal Complement Complex Complement Complex, Terminal	Producto de la cascada de la ACTIVACIÓN DE COMPLEMENTO, al margen de las vías, que forma canales transmembrana y causando interrupción de la MEMBRANA CELULAR diana y lisis celular. Está formada por la conjunción secuencial de componentes terminales del complemento (COMPLEMENTO C5B, COMPLEMENTO C6, COMPLEMENTO C7, COMPLEMENTO

				Complex, Terminal Complement	C8 y COMPLEMENTO C9) dentro de la membrana diana. El resultante C5b-8-poli-C9 es el complejo de ataque de membrana o MAC.
4.- Pronóstico	Pronóstico	Factor Pronóstico Factores Pronósticos	Prognosis	Prognoses Prognostic Factors Prognostic Factor Factor, Prognostic Factors, Prognostic	Predicción de las probables consecuencias de una enfermedad que se basa en las condiciones individuales y en el curso usual de la enfermedad que ha sido visto previamente en situaciones similares.
5.-Diagnóstico	**Diagnóstico**	Detección Determinación Diagnosis Diagnosticar Diagnóstico Antemortem Diagnóstico Postmortem Diagnósticos y Exploración Diagnósticos y Exámenes Exámenes y Diagnósticos	Diagnosis	Diagnoses Diagnose Diagnoses and Examinations Diagnoses and Examination Examination and Diagnoses Examinations and Diagnoses Antemortem Diagnosis Antemortem Diagnoses Diagnoses, Antemortem Diagnosis, Antemortem Postmortem Diagnosis Diagnoses, Postmortem Diagnosis, Postmortem Postmortem Diagnoses	Determinación de la naturaleza de una enfermedad o estado o la distinción de una enfermedad o estado de otra. La evaluación puede hacerse por medio del examen físico, pruebas de laboratorio o similares. Pueden usarse programas automatizados para mejorar el proceso de toma de decisiones.

Tabla 2.-

Una vez obtenida los resultados de las estrategias de búsqueda y aplicando los criterios de inclusión y eliminación se realizó una matriz de datos en Excel en la cual se capturaron las variables de cada artículo como: autor, año, país, diseño del estudio, tamaño de la muestra, intervenciones y resultados principales. Una vez realizada ésta matriz se continuó a realizar la evaluación metodológica de cada artículo seleccionado por medio de las escalas: GRADE que es un sistema que ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar resúmenes de evidencia considerando la certeza de esta y, en un segundo paso, la fuerza de las recomendaciones que informan

y OPMER la cual es una guía basada en el desarrollo característico de un artículo de Investigación del área de la salud, y tiene como finalidad, la evaluación de la calidad metodológica empleada en la elaboración del artículo médico, tomando como base la separación entre lo que es el contenido del artículo y la parte metodológica.(21)

El plan de trabajo fue basado en el inicio del Taller de revisión sistematizada con opción a tesis de septiembre del 2025 a enero del 2026, como se describe a continuación:

Plan de trabajo.

Septiembre	Portada de protocolo.
Octubre	Antecedentes de la investigación Aceptación por el comité académico Llenado y recolección de firmas
Noviembre	Revisión por el comité de investigación y ética del Hospital Regional de alta especialidad Ignacio Morones Prieto. Recolección de artículos y su revisión por medio de GRACE y OPMER.
Diciembre	Recolección de artículos y su revisión por medio de GRACE y OPMER.
Enero	Análisis de la información obtenida
Febrero	Defensa de tesis,

Tabla 3.

En cuanto a los recursos humanos existió el apoyo del director metodológico el Dr. José Manuel López Quijano quien apoyó a la revisión de artículos y como director clínico el Dr. Alejandro Chevaile Ramos, además de Nitzy Anaid Gonzalez Soto como tesista de la revisión sistematizada. Para los recursos materiales se contó con computadora personal con acceso a internet, bases de datos, acceso a las escalas de evaluación y acceso a documentos completos.

La capacitación inició con el taller de Revisiones Sistemáticas: Opción a tesis que se llevó a cabo en el Hospital Regional de Alta Especialidad: Ignacio Morones Prieto iniciado

en septiembre del año 2025 y concluyó en enero del año en curso, el curso de uso de la información científica en salud por la OPS y el taller de buena práctica clínica.

RESULTADOS

Se realizó las estrategias de búsqueda básicas y avanzadas en las distintas fuentes de información, anteriormente descritas, dentro de las cuales se obtuvieron los siguientes resultados plasmados en la siguiente tabla y figura:

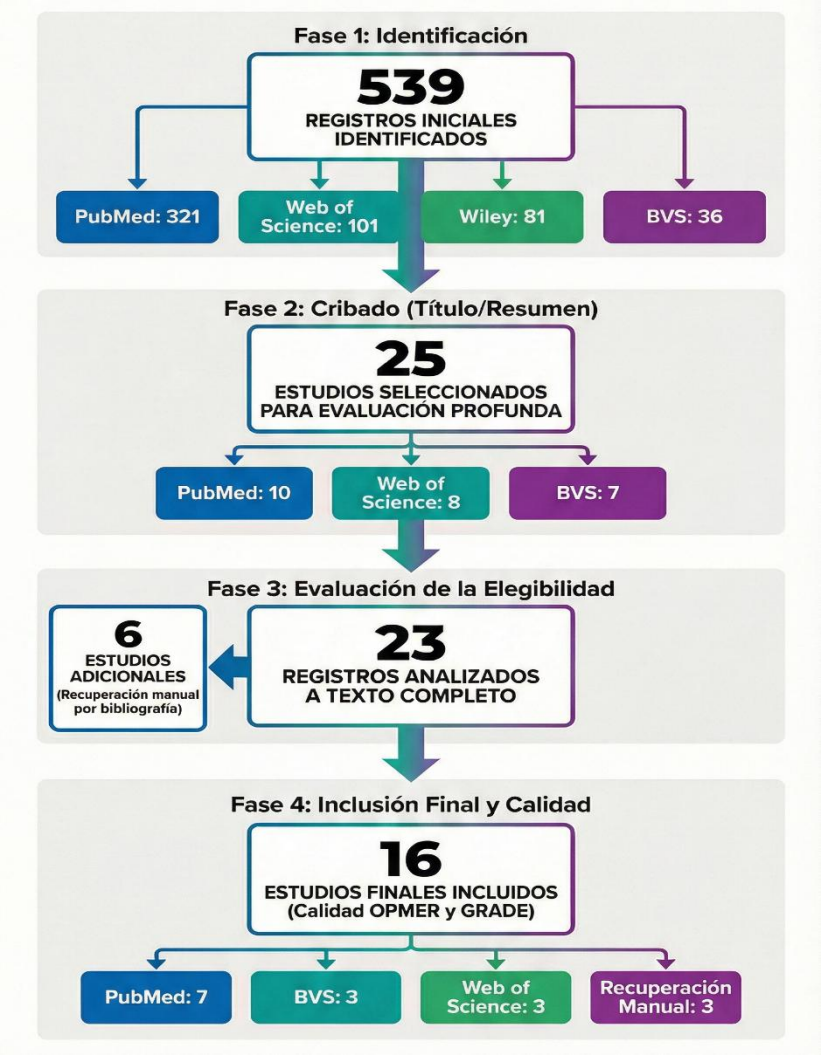


Figura 1.-Flujograma de resultados acorde a Prisma

Resultados de búsqueda

Fuentes de información	Método de búsqueda	Resultados	Limites	Título y resumen	Criterios de inclusión	Evaluaciones (OPMER, GRADE)
BVS	(Microangiopatías trombóticas) AND (Complejo de Ataque a Membrana del Sistema Complemento)	36	36	7	5	3
PUBMED	(Thrombotic Microangiopathies OR Microangiopathies, Thrombotic OR Microangiopathy, Thrombotic OR Thrombotic Microangiopathy) AND (Kidneys) AND (Complement Membrane Attack Complex OR C5b-9 OR C5b-8-poly-C9 OR C5b 8 poly C9 OR C5b-9 OR Complement Complex C5b-9 OR Complement Complex C5b 9 OR Cytolytic Terminal Complement Complex OR Membrane Attack Complex OR Terminal	321	99	10	8	7

	Complement OR Complex Complement OR Complex, Terminal Complement)					
wiley		81	0			
Web of science	(Thrombotic Microangiopathies OR Microangiopathies, Thrombotic OR Microangiopathy, Thrombotic OR Thrombotic Microangiopathy) AND (Kidneys) AND (Complement Membrane Attack Complex OR C5b-9 OR C5b-8-poly-C9 OR C5b 8 poly C9 OR C5b-9 OR Complement Complex C5b-9 OR Complement Complex C5b 9 OR Cytolytic Terminal Complement Complex)	101	101	8	4	3
Recuperación manual	Por bibliografía				6	3

Tabla 4.

Biblioteca Virtual en Salud (BVS)

En la plataforma BVS se limitó a la siguiente estrategia de búsqueda: (Microangiopatías trombóticas) AND (Complejo de Ataque a Membrana del Sistema Complemento), puesto que al usar todos los operadores booleanos reportados en la tabla 2, no se encontraron resultados, mientras que con la estrategia previamente descrita se encontraron un total de 36 artículos sin establecer límites en cuanto a año de publicación o tipo de estudio, una vez que se revisó el título del estudio junto con el resumen un total de 7 artículos, al revisar los criterios de inclusión y exclusión 5 artículos fueron seleccionados que al ser evaluados por OPMER y GRADE se contemplaron 3 artículos a pesar de considerar a los 3 artículos cuentan con una calidad metodológica baja según GRADE al ser un estudio observacional y una cohorte prospectiva, ambos con tamaños de muestra reducida y heterogeneidad clínica, sin embargo en cuanto a OMPER el primero con calidad metodológica moderada (22) y el segundo (23) alta lo que respalda el uso de ambos y no se invalida el uso de estos estudios con GRADE bajo al ser una patología rara y sin opciones disponibles de marcadores séricos tempranos, el tercer artículo que es un reporte de caso que le confiere baja calidad mitológica tanto por GRADE y OMPER se decidió hacer uso por la vinculación directa que hace de microangiopatía trombótica con importante afección renal que si bien no se demostró por biopsia si de manera clínica reportado con proteinuria, necesidad de hemodiálisis y hematuria microscópica, y en el que se relacionó con la elevación de sC5b-9 plasmático e incluso su usó de este biomarcador para monitorizar la respuesta al tratamiento posterior al bloqueo con eculizumab (24). (anexo 1)

En cuanto a la estrategia de búsqueda en PUBMED (Thrombotic Microangiopathies OR Microangiopathies, Thrombotic OR Microangiopathy, Thrombotic OR Thrombotic Microangiopathy) AND (Kidneys) AND (Complement Membrane Attack Complex OR C5b-9 OR C5b-8-poly-C9 OR C5b 8 poly C9 OR C5b-9 OR Complement Complex C5b-9 OR Complement Complex C5b 9 OR Cytolytic Terminal Complement Complex OR Membrane Attack Complex OR Terminal Complement OR Complex Complement OR Complex, Terminal Complement) con resultado de 321 artículos que al limitar a un

periodo de 1975 a 2026 eliminando aquellos que son libros y documentos tenemos un total de 99 artículos, una vez que se revisó el título del estudio junto con el resumen un total de 10 y al revisar los criterios no inclusión y exclusión fueron 8 artículos a revisión de OPMER y GRADE, de los cuales se contemplaron 7 que a pesar de tener nuevamente una evolución baja por GRADE por su diseño siendo estos un estudio observacional retrospectivos con población pequeña (25), una cohorte observacional donde se realizó prueba ex vivo (26), 2 reportes de casos (24,27), un ensayo abierto (28) y una serie observación (29) estos se contemplaron; uno de los estudios observacionales retrospectivos obtuvo una calificación moderada alta de OPMER (25) y el siguiente con OMPER alto (26), estos dos estudios destacaron por su clara definición en cuanto a su población, definen como se hace la medición de sC5a-9, y en ambos se vincula como factor diagnóstico e incluso en este último se relaciona con pronóstico de daño renal (25,26), en cuanto a los reportes de caso nuevamente a pesar de su baja calidad metodológica se decidieron incluir debido a su relevancia directa con el objetivo de la revisión, al documentar activación terminal del complemento mediante sC5b-9 en escenarios de microangiopatía trombótica con afectación renal severa, así como una respuesta clínica y renal temporalmente asociada al bloquear la generación de C5a y C5b-9 (24,27), el ensayo abierto la evidencia por GRADE es de baja certeza al ser un estudio abierto, que no realizó aleatorización y de un solo brazo, con OPMER moderado este trabajo aporta mediciones robustas de activación terminal del complemento en incluso mostrando una disminución inmediata tras eculizumab y una reducción paralela de biomarcadores urinarios de lesión renal en una cohorte con lesión renal grave (28); por ultimo en la serie observacional con OMPER moderado otorgada por hacer una medición clara de sC5a-9 pero que requiere de otros biomarcadores diagnóstico como uso definitivo (29). (anexo 2)

En web of science se usó la misma estrategia de búsqueda descrita en PUBMED que arrojo un total de 99 artículos a partir de 1977 al 2026 no se realizó ajuste por límites y se revisó de manera manual tanto de título como de resumen contemplando de manera final 8 artículos los cuales al revisar criterios de inclusión y exclusión solamente 4 fueron sometidos a valoración por GRADE y OPMER contemplando finalmente 3 artículos con una calidad metodológica nuevamente baja por GRADE al ser una cohorte prospectiva

(22), una cohorte de validación (30), un ensayo observacional (23) y un reporte de caso (24), estos dos primeros con calificación de OMPER alta (22,30), el siguiente con calificación moderada al evaluar asociaciones diagnósticas transversales en una población definida, pero sin medición seriada que se decidió incluir por medición adecuada de sC5a-9 y su relación con MAT asociado a trasplante (23), en cuanto al reporte de caso es los miso que se encontró durante la búsqueda en BVS (24). (anexo 3)

Se realizó una búsqueda manual por bibliografía donde se recabó un total de 6 artículos de los cuales 3 fueron contemplados acorde a sus calificaciones por GRADE y OPMER donde la evaluación de la calidad metodológica como era de esperar por su diseño fue baja siendo ensayos una cohorte prospectiva multicéntrica (31), un estudio prospectivo piloto (32) y un estudio de casos y controles (33) a pesar de esto los dos primeros cuenta con una calificación por OPMER alto (31,32) y el ultimo citado con calidad operacional acorde a OPMER moderado (33), pero que aportar evidencia de sC5b-9 como biomarcador en microangiopatía trombótica inducida por fármacos y ampliando su aplicabilidad clínica a formas secundarias de TMA con afectación renal." (anexo 4)

Los resultados de manera general una vez establecidas las evaluaciones y eliminando resultados repetidos, se evaluaron un total de 16 artículos, los cuales se en listan en el anexo 6, acorde a la relevancia para el objetivo y calificación operacional (22-33), de los cuales por diseño de estudio 3 fueron cohortes prospectivas de estas una sola fue multicéntrica, una cohorte de validación, 2 cohortes observacionales de estas con una donde se realizó medición de prueba ex vivo, 3 ensayos observacionales de los cuales uno solo retrospectivo, otro descriptivo de casos; un único ensayo de reporte de casos y controles; un ensayo abierto con análisis de biomarcadores y 4 reportes de casos (22-33). (anexo 5)

De los 16 artículos finales en 15 se realizó medición sérica de sC5a-9 (15/16 - 93.8%) (22-33), mientras que la medición urinaria fue solamente en un paciente (1/16- 6.3%) (28) y solamente en 4 se realizaba reporte de los hallazgos por biopsia renal lo que representó un 25% (26,27,32).

La evidencia recabada se encontró en un rango de tiempo de 2016 a 2023, con una media de presentación en 2018 (22-33), mientras el contexto clínico de la evidencia fue en su mayoría de MAT asociada a trasplante en un 31.3% (22,23,30,31) y en aHUS en un 25% (25,28,29), entre otras patología de menor frecuencia TMA post-hemorragia postparto con lesión renal aguda (24), un ensayo con TMA inducida por fármacos (33), crisis renal esclerodérmica (27), asociada a hipertensión severa (26); por último se reporta un ensayo donde se mide sC5b-9 plasmático y se correlaciona con diferentes cambios histológicos en biopsia renal que si bien tenía como objetivo primario correlacionar los niveles plasmáticos de sC5b-9 con su marcador tisular, su objetivo secundario fue determinar la utilidad de medir el sC5b-9 plasmático como parte de la evaluación rutinaria en pacientes con sospecha de trastornos mediadores por el complemento como es el aHUS (tabla 5) (figura 2) (32).

En cuanto su objetivo el valor pronóstico se buscó 50% de los estudios en los que se buscaba predecir el desarrollo de TA-TMA, la asociación que tenía con desenlaces renales y los cambios mantenidos de manera longitudinal tras tratamiento (22,30,31), mientras que en el 62.5% de los pacientes se buscó el valor diagnóstico (25,26,29,32) y en el 37.5% se uso como marcador bioquímico de la respuesta a eculizumab (24,27,28).

Contexto clínico

Contexto	n	%
TA-TMA post-trasplante	5	31.3%
aHUS	4	25%
MAT obstétrica / postparto	2	12.5%
MAT asociada a hipertensión severa	1	6.3%
Crisis renal esclerodérmica	1	6.3%
MAT inducida por fármacos	1	6.3%
Series mixtas con biopsia renal	2	12.5%

Tabla 5.-

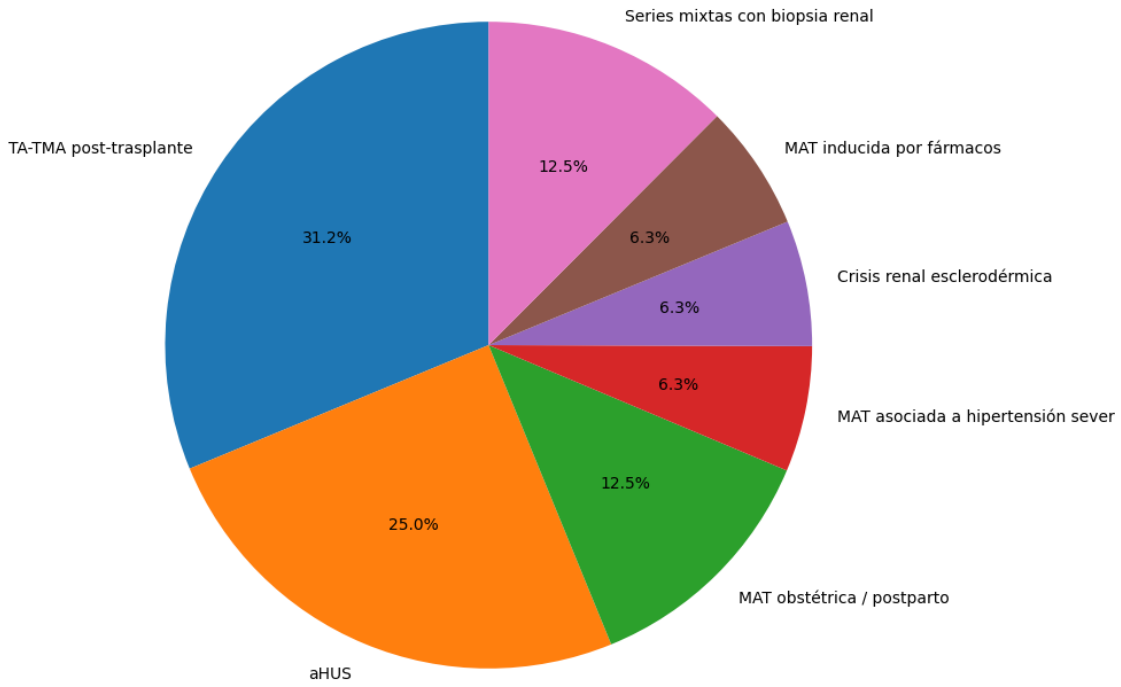


Figura 2.- Distribución acorde a contexto clínico.

El número total de pacientes reportados en los 16 artículos fue un aproximado entre 1150 a 1200 pacientes; este se considera aproximado debido a los casos reportados en las cohortes más grandes de MAT asociada a trasplante donde se usaron grupos controles, además de la heterogeneidad en los ensayos donde se integraron reportes de casos con casos únicos.

En cuanto a las características de la población la edad media de presentación fue de 45 a 55 años, con cierta variabilidad asociada a la etiología como lo fue asociada a hipertensión arterial (26) y la asociada a trasplante (22,23,30,31) con edades medias de presentación entre los 50 y 60 años de edad, mientras que para la MAT asociada con aHUS (25,28,29) y obstétrica (24) la edad media de presentación fue de 30 a 45 años. En cuanto al sexo predominó el masculino con un porcentaje alrededor de 55 al 60 % y en mujeres de 40 a 45%; estas variantes se proporcionan de manera agregada y aproximada puesto que algunos de los ensayos no proporcionan distribuciones individuales. (Tabla 6)

En cuanto a la etiología de la MAT de los aproximadamente 1100 pacientes, el 38 al 42% estuvo relacionada a TA-TMA post-trasplante (22,23,30,31), aHUS el 17 al 22%

(25,28,29), MAT asociada a hipertensión solo en 40 a 50 pacientes que representó 3-4% de la muestra (26) y menos del 1% asociado a hemorragia obstétrica (24).

El diagnóstico y la definición de MAT se hizo en el 100% de los pacientes de manera clínica con anemia hemolítica y trombocitopenia. La elevación de la DHL se presentó en el 90 a 95% de los pacientes, esquistocitos en frotis en 80-90%, haptoglobina baja en el 60-70% de los pacientes sin reportes de manera sistematizada. La medición de ADAMTS13 no se realizó de manera rutinaria y solo se hizo en busca de establecer diagnóstico diferencial con TTP, particularmente en estudios centrados en aHUS (25).

El compromiso a nivel renal se reportó por elevación de la creatinina en el 70 al 80% de los pacientes, de los cuales 350 a 450 pacientes que representa del 30 al 40% de la población en contextos de gravedad requirió terapia de sustitución renal, principalmente en cohortes asociadas a trasplante (22,23,30,31). Solamente del 12 al 15 % tenían biopsia renal, principalmente en estudios que evaluaron correlación histológica con sC5b-9 (26,32). (Tabla 7)

Características poblacionales.

Característica	Número de estudios	Pacientes estimados (n)	Porcentaje del total (%)	Edad (mediana/rango)	Sexo (% masculino / femenino)	Comentario metodológico
Medición sérica/plasmática de C5b-9	15	≈ 1080–1120	93–95%	40–60 años	≈ 55–60% / 40–45%	Predominante; limitaciones preanalíticas en algunos estudios
Medición urinaria de C5b-9	1	≈ 30–40	3–4%	30–50 años	≈ 45% / 55%	Único estudio con medición urinaria válida
Dominio diagnóstico / actividad	10	≈ 700–750	60–65%	40–65 años	≈ 55% / 45%	Incluye diagnóstico diferencial y actividad de MAT
Dominio pronóstico	8	≈ 600–650	50–55%	45–65 años	≈ 60% / 40%	Predicción de TA-TMA y desenlaces renales
Monitorización terapéutica	6	≈ 350–400	30–35%	35–60 años	≈ 50% / 50%	Seguimiento antes/después de eculizumab
TA-TMA post-trasplante	5	≈ 450–500	38–42%	40–60 años	≈ 60–65% / 35–40%	Cohortes post-HSCT
aHUS	4	≈ 200–250	17–22%	30–50 años	≈ 45% / 55%	Cohortes observacionales y traslacionales
MAT obstétrica / postparto	2	2	<1%	20–35 años	0% / 100%	Reportes de caso

MAT asociada a hipertensión severa	1	40–50	3–4%	50–65 años	≈ 65% / 35%	Serie con biopsia renal
Confirmación con biopsia renal	4	150–170	12–15%	45–65 años	≈ 55% / 45%	Biopsia no factible en la mayoría de los casos

Tabla 6.-

Marcadores diagnósticos.

Herramienta diagnóstica	Pacientes (n)	Porcentaje del total (%)
Criterios clínicos MAT (anemia + trombocitopenia)	1150–1200	100%
DHL elevada (hemólisis)	1050–1100	90–95%
Esquistocitos en frotis	950–1050	80–90%
Haptoglobina disminuida	700–850	60–70%
Daño renal (Cr elevada / AKI)	850–950	70–80%
Requerimiento de diálisis	350–450	30–40%
Medición sC5b-9	1100–1150	90–95%
Medición ADAMTS13	300–350	25–30%
Biopsia renal	150–170	12–15%

Tabla 7.-

La biopsia renal estuvo disponible en un pequeño número de pacientes, lo que representa a nivel clínico las dificultades para realizarla en contextos de MAT grave. Los hallazgos histopatológicos se reportan en la tabla 8; estos fueron consistentes con microangiopatía trombótica renal, siendo el más frecuente la tumefacción y edema endotelial en un 80–90% de los reportes, seguido de trombos fibrinoides en capilares glomerulares y arteriolas en un 60–70%, los cuales correlacionan con microtrombosis secundaria a activación endotelial.

En las formas subagudas o crónicas se observó engrosamiento de la membrana basal en un 50–60%, representando lesión microvascular crónica. La necrosis fibrinoide arteriolar se presentó en un 30 a 40% y se asoció principalmente a MAT asociada a hipertensión severa (26) y crisis renal esclerodérmica (27).

Mientras que el compromiso túbulo-intersticial se presentó de forma variable, asociado a lesión tubular aguda en un 40 a 50%. En las biopsias en las que se buscaron depósitos tisulares de C5b-9, estos se encontraron en estructuras vasculares glomerulares y arteriales en un 60 a 70% de los casos, particularmente en estudios que evaluaron

correlación entre niveles plasmáticos y depósito tisular del complejo terminal del complemento (26,32).

Hallazgos histopatológicos.

Hallazgo histopatológico	Frecuencia estimada (%)	Estructura renal afectada	Contextos clínicos reportados	Interpretación fisiopatológica
Edema y tumefacción endotelial	80–90%	Glomérulos y arteriolas	aHUS, TA-TMA post-trasplante, HTA severa	Daño endotelial mediado por activación del complemento
Trombos fibrinoides	60–70%	Capilares glomerulares y arteriolas	aHUS, HTA severa, crisis renal esclerodérmica	Microtrombosis secundaria a activación endotelial
Engrosamiento / duplicación de membrana basal	50–60%	Glomérulos	Formas subagudas o crónicas de MAT	Lesión microvascular crónica
Necrosis fibrinoide arteriolar	30–40%	Arteriolas	MAT asociada a HTA severa, crisis renal esclerodérmica	Daño vascular severo por estrés hemodinámico y complemento
Lesión tubular aguda	40–50%	Túbulos	MAT severa con AKI	Isquemia secundaria a daño microvascular
Fibrosis intersticial / atrofia tubular	25–30%	Intersticio renal	Biopsias tardías	Daño renal crónico establecido
Depósitos tisulares de C5b-9	60–70%*	Endotelio glomerular y arteriolar	aHUS, HTA severa, crisis renal esclerodérmica	Activación terminal del complemento (*cuando se evaluó)

Tabla 8.-

Como ya se comentó anteriormente, la medición de sC5b-9 plasmática se realizó en el 90–95% de los pacientes. Esta medición se llevó a cabo mediante pruebas ELISA en tubo con EDTA (o citrato); la muestra se mantuvo en frío (4 °C), posteriormente se realizó centrifugación temprana entre 30–60 minutos y se procedió a separar el plasma para la medición mediante ELISA de captura: anticuerpo capturador en placa, adición de plasma/suero, posterior adición de anticuerpo detector conjugado, sustrato cromogénico y lectura de absorbancia con medición de concentración (ng/mL).

En cuanto a la medición en orina, se recolectó muestra única o de 24 horas, se realizó centrifugación a 4 °C para retirar sedimento, posteriormente conservación con buffer o inhibidores de proteasa (cuando fue especificado) y realización de la misma técnica ELISA previamente descrita; los reportes se expresaron como U-sC5b-9 normalizado por creatinina urinaria.

Esta técnica fue descrita en los artículos analizados; sin embargo, el grado de detalle metodológico fue variable, lo que generó heterogeneidad y contribuyó a la disminución en la certeza de la evidencia, reportándose una descripción completa del procedimiento en aproximadamente el 40% de los estudios. En el anexo 6 se describe el nivel de detalle metodológico de cada artículo.

Los estudios que evaluaron la utilidad diagnóstica de sC5b-9 como objetivo primario fueron cinco (22,25,29,30,31), representando aproximadamente 400 a 450 pacientes, principalmente en los contextos de MAT asociada a trasplante (TA-TMA) (22,30,31) y síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) (25,29), lo que representó alrededor del 70% de la población analizada.

En los pacientes con TA-TMA post-trasplante, correspondientes a aproximadamente 300 a 350 pacientes (22,30,31), la elevación temprana de sC5b-9 ayudó a identificar casos de MAT subclínica antes de observar elevaciones en creatinina sérica, DHL o incluso trombocitopenia.

Para aHUS, con un total aproximado de 180 a 200 pacientes (25,29), la elevación de sC5b-9 se presentó en fases iniciales de la enfermedad y fue útil como herramienta para el diagnóstico diferencial frente a otras etiologías de MAT, particularmente TTP (25).

En cuanto a MAT asociada a hipertensión severa (26) y MAT obstétrica/postparto (24), la elevación de sC5b-9 se observó en fases donde la enfermedad ya estaba clínicamente establecida, por lo que su utilidad fue más como marcador de apoyo diagnóstico que como herramienta predictiva temprana.

Utilidad diagnostica de C5b-9

Artículo	Patología / Contexto	Diseño (cohorte / caso)	Actividad diagnóstica evaluada	Elevación temprana de C5b-9	Comparación con otros biomarcadores	Conclusión diagnóstica
Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP	aHUS vs TTP	Cohorte	Utilidad diagnóstica primaria	Sí (antes de diagnóstico definitivo)	Comparado con ADAMTS13, LDH y plaquetas	C5b-9 apoya diagnóstico de MAT mediada por complemento

Early Increase in Complement Terminal Pathway Activation Marker sC5b-9 Is Predictive for TA-TMA	TA-TMA post-HSCT	Cohorte	Diagnóstico temprano / subclínico	Sí (precede criterios clínicos completos)	Antes de creatinina, LDH y trombocitopenia	Identifica MAT subclínica de alto riesgo
Validation of Early Increase in Complement Activation Marker sC5b-9	TA-TMA post-HSCT	Cohorte	Confirmación diagnóstica temprana	Sí	Superior a marcadores clínicos iniciales	Refuerza uso diagnóstico temprano
C5b-9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects	MAT renal asociada a HTA severa	Cohorte pequeña	Apoyo diagnóstico	No claramente documentada	Comparado con creatinina y hallazgos histológicos	Marcador de actividad de MAT renal
Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis	Crisis renal esclerodérmica	Reporte de caso	Apoyo diagnóstico secundario	No	Comparado con parámetros clínicos y renales	Asociación biológica consistente
Eculizumab reduces complement activation in aHUS	aHUS	Cohorte	Actividad diagnóstica secundaria	Sí (en fase activa)	En paralelo a LDH y creatinina	Confirma activación terminal del complemento
Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 increased in TMA after HSCT	TA-TMA post-HSCT	Cohorte	Actividad diagnóstica secundaria	Sí	Comparado con LDH y Cr	Apoyo diagnóstico y de actividad

Tabla 9.-

En un análisis comparativo con otros biomarcadores de microangiopatía trombótica como la elevación de DHL, la disminución de la cuenta plaquetaria, la presencia de esquistocitos en frotis, la disminución de haptoglobina y la elevación de la creatinina

sérica, el sC5b-9 se encontró elevado en aproximadamente el 90% de los pacientes. Esta frecuencia fue comparable e incluso superior a la elevación de DHL y la trombocitopenia, y más frecuente que la aparición de esquistocitos, la elevación de creatinina o la disminución de haptoglobina.

Sin embargo, estos hallazgos son de carácter descriptivo y muestran heterogeneidad entre grupos etiológicos, siendo más consistente la elevación temprana y sostenida de sC5b-9 en la MAT asociada a trasplante (TA-TMA) (22,23,30,31) y en el síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) (25,28,29), tal como se muestra en la figura 3.

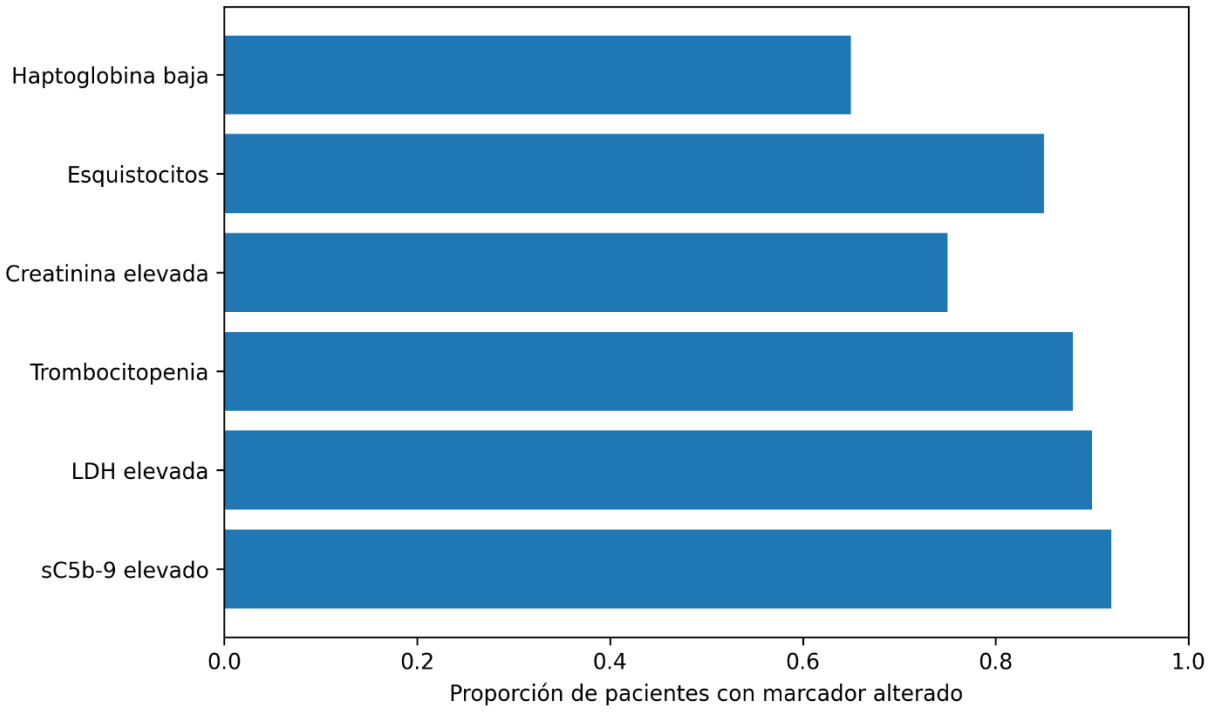


Figura.3 Comparación de C5b-9 con otros biomarcadores en MAT

La elevación temporal de sC5b-9 parece preceder al descenso de plaquetas y haptoglobina, al aumento en la DHL sérica y a la aparición de esquistocitos en frotis entre 1 a 3 días antes, o coincidir con el momento en que se establece el diagnóstico clínico de anemia microangiopática y la elevación de la creatinina, particularmente en cohortes de MAT asociada a trasplante y en estudios con medición seriada del biomarcador (22,30,31). En contextos de aHUS también se ha descrito una elevación temprana del

complejo terminal del complemento en fases iniciales de la enfermedad (25,28). (Figura 4)

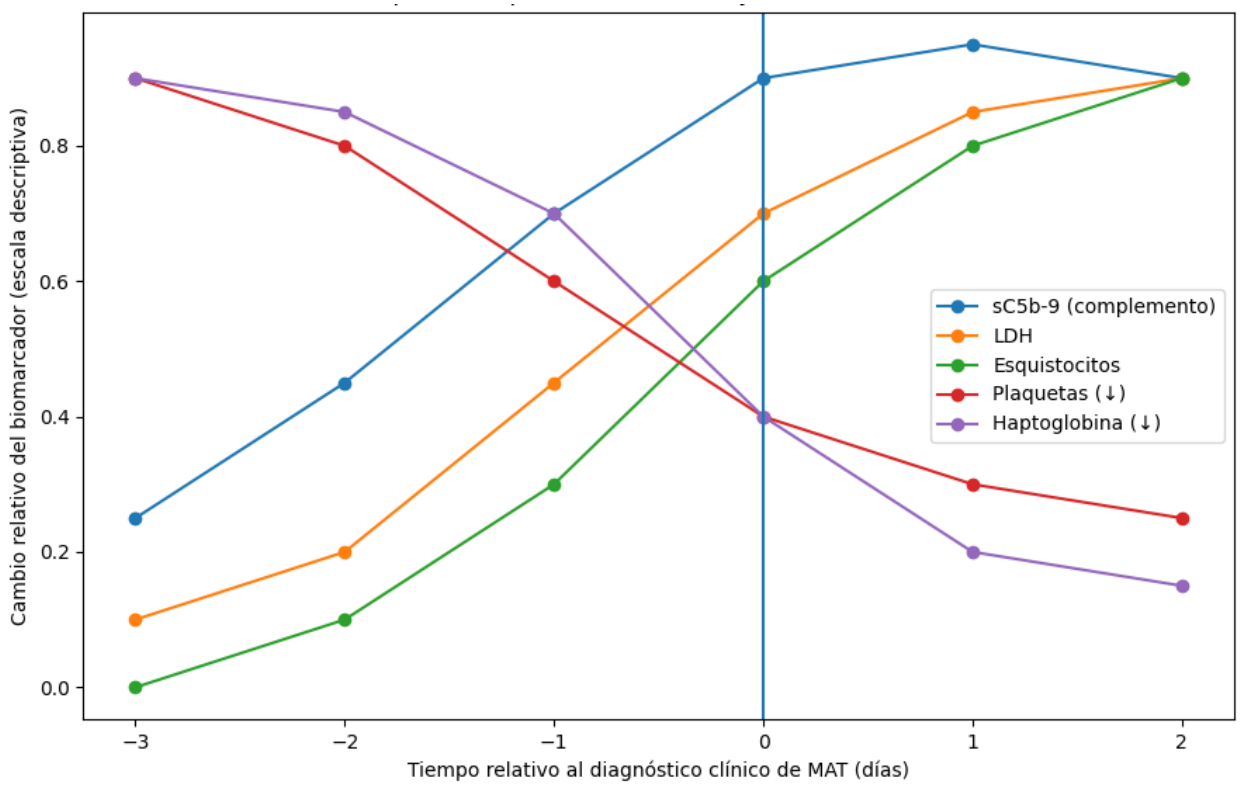


Figura 4. Dinámica temporal que compara sC5b-9 con otros marcadores clásicos de MAT.

En cuanto a la evolución y el pronóstico, aproximadamente el 50% de los artículos evaluaron el factor pronóstico, lo que representó un total aproximado de 600 a 650 pacientes. Los contextos clínicos en los que se evaluó incluyeron MAT asociada a trasplante (TA-TMA) (22,30,31), síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) (25,28) y MAT secundaria a condiciones críticas como obstétrica (24) e hipertensión severa (26).

Los desenlaces evaluados fueron desarrollo o progresión de MAT, lesión renal aguda grave, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad global o relacionada con MAT, lo cual se refleja en la tabla 9.

La asociación pronóstica más consistente se observó en TA-TMA post-trasplante, donde la elevación temprana de sC5b-9 se relacionó directamente con mayor riesgo de progresión a MAT clínica, mayor requerimiento de hemodiálisis y aumento de mortalidad temprana (22,30,31).

En aHUS, los niveles elevados de sC5b-9 se asociaron con enfermedad activa, mayor probabilidad de requerir hemodiálisis y mayor mortalidad en ausencia de bloqueo temprano del complemento (25,28).

En aproximadamente 40 a 50 pacientes con MAT asociada a hipertensión severa, la elevación de sC5b-9 se relacionó con mayor riesgo de lesión renal aguda KDIGO 3, aunque sin evidencia concluyente respecto a mortalidad (26).

Relación pronostico

Población / Contexto	Pacientes evaluados (n)	C5b-9 elevado asociado a desarrollo de MAT clínica	C5b-9 elevado asociado a requerimiento de diálisis	C5b-9 elevado asociado a mayor mortalidad temprana	Comentario pronóstico
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	≈450–500	Sí (elevación temprana precede diagnóstico clínico)	Sí (≈30–40%)	Sí (incremento de mortalidad temprana)	Mayor evidencia pronóstica; cohorte más grande
aHUS	≈200–250	Sí (asociado a enfermedad activa)	Sí (en formas severas)	Sí (en ausencia de bloqueo temprano)	Pronóstico ligado a persistencia del biomarcador
MAT obstétrica / postparto	2	Sí (casos clínicos severos)	Sí (AKI estadio 3)	No concluyente	Evidencia limitada por tamaño muestral
MAT asociada a hipertensión severa	≈40–50	Sí (TMA renal establecida)	Sí (asociado a AKI grave)	No reportada	Asociación con daño renal severo
Crisis renal esclerodérmica	1	Sí	Sí	No reportada	Reporte de caso con correlación biológica

Tabla 10.

En la figura 5 se muestra de manera visual y descriptiva la proporción de desenlaces adversos asociados a la elevación de sC5b-9 en diferentes contextos clínicos. Al no tratarse de un metaanálisis, no se establecen estimaciones ponderadas ni puntos de cohorte, sino una representación descriptiva de la evidencia.

Sin embargo, se observa una elevación consistente del biomarcador asociada al desarrollo de TA-TMA post-trasplante (22,30,31) y a aHUS (25,28), con correlación a peores desenlaces tanto renales como en mortalidad.

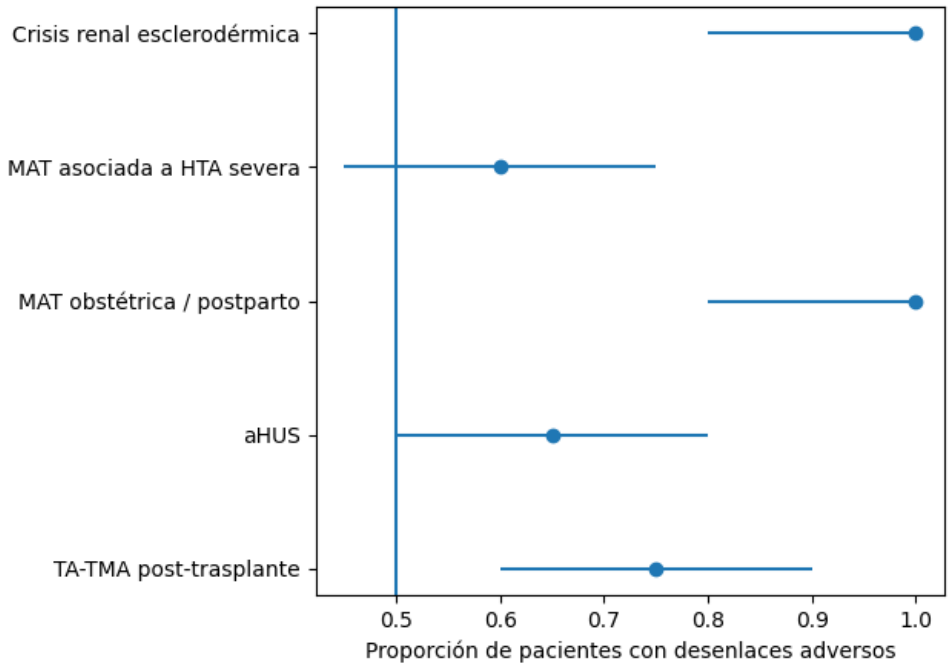


Figura 5. Desenlaces adversos asociados a c5b-9.

Otro aporte interesante encontrado es el valor que se le atribuye a sC5b-9 como marcador de respuesta al tratamiento con eculizumab. Esta variable fue evaluada en aproximadamente el 40% de los estudios que analizaron valor pronóstico, donde se observó que la disminución del biomarcador se asoció con mejores desenlaces clínicos y recuperación de la función renal (24,28,31).

En el contexto de aHUS también se describió que la reducción de sC5b-9 tras el bloqueo del complemento se correlacionó con mejoría clínica y estabilización renal (25,29). (Tabla 11)

Marcador de respuesta a tratamiento.

Etiología / Contexto clínico	Número de estudios con seguimiento	Pacientes con seguimiento longitudinal (n)	Dinámica de sC5b-9 observada	Desenlaces asociados	Contexto terapéutico predominante
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	4	300–350	Descenso o persistencia según intervención	Descenso: mejoría clínica y renal; Persistencia: MAT refractaria, diálisis,	Inhibición del complemento (eculizumab) frecuente

				mortalidad temprana	
aHUS	3	180–200	Descenso sostenido tras tratamiento	Recuperación hematológica y renal; recaída si persistencia	Bloqueo de C5 temprano vs tardío
MAT obstétrica / postparto	1	2	Descenso tras resolución del evento agudo	Recuperación renal parcial	Soporte + inhibición del complemento en casos seleccionados
MAT asociada a hipertensión severa	1	40–50	Persistencia inicial con descenso tardío	AKI grave; recuperación renal incompleta	Control hemodinámico ± inhibición del complemento

Tabla 11.

Mientras que la persistencia de niveles elevados de sC5b-9 se asoció con peores desenlaces en el mismo grupo de pacientes con seguimiento longitudinal, particularmente en cohortes de TA-TMA post-trasplante (22,30,31) y en estudios de aHUS con monitorización dinámica del biomarcador (25,29), así como en el ensayo abierto con evaluación seriada tras eculizumab (28).

Esta relación se representa de manera descriptiva en la figura 6; el peor pronóstico y la etiología asociada se detallan en la tabla 12

Persistencia de sC5b-9 y su relación a peor pronosticó

Etiología / Contexto clínico	Pacientes con seguimiento longitudinal (n)	Patrón de sC5b-9	Desenlaces clínicos asociados	Interpretación pronóstica
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	300–350	Persistencia elevada	MAT refractaria, mayor requerimiento de diálisis, aumento de mortalidad temprana	La persistencia de sC5b-9 identifica pacientes de alto riesgo y peor pronóstico
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	300–350	Descenso tras tratamiento	Mejoría clínica, recuperación hematológica y renal	El descenso se asocia a respuesta terapéutica favorable
aHUS	180–200	Persistencia elevada	Progresión del daño renal, recaídas, menor recuperación funcional	Marcador de activación continua del complemento y mal pronóstico

aHUS	180–200	Descenso sostenido	Recuperación renal parcial o completa	Asociado a bloqueo efectivo y temprano del complemento
MAT asociada a hipertensión severa	40–50	Persistencia elevada	AKI grave, recuperación renal incompleta	Sugiere daño microvascular activo persistente
Etiología / Contexto clínico	Pacientes con seguimiento longitudinal (n)	Patrón de sC5b-9	Desenlaces clínicos asociados	Interpretación pronóstica
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	300–350	Persistencia elevada	MAT refractaria, mayor requerimiento de diálisis, aumento de mortalidad temprana	La persistencia de sC5b-9 identifica pacientes de alto riesgo y peor pronóstico
TA-TMA post-trasplante (HSCT)	300–350	Descenso tras tratamiento	Mejoría clínica, recuperación hematológica y renal	El descenso se asocia a respuesta terapéutica favorable
aHUS	180–200	Persistencia elevada	Progresión del daño renal, recaídas, menor recuperación funcional	Marcador de activación continua del complemento y mal pronóstico
aHUS	180–200	Descenso sostenido	Recuperación renal parcial o completa	Asociado a bloqueo efectivo y temprano del complemento
MAT asociada a hipertensión severa	40–50	Persistencia elevada	AKI grave, recuperación renal incompleta	Sugiere daño microvascular activo persistente

Tabla 12.-

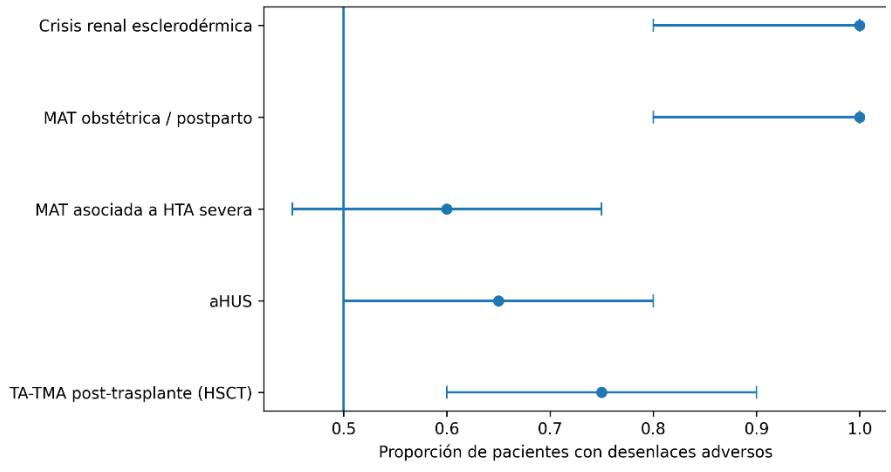


Figura 6.- Persistencia de sC5b-9 y su relación a peor pronosticó.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistematizada se evaluó el factor pronóstico y diagnóstico de C5b-9 en su medición tanto sérica como urinaria en pacientes que tuvieran diagnóstico de microangiopatía trombótica de cualquier etiología con afección renal, desde el punto de vista fisiopatológico de las microangiopatías trombótica el papel del daño de las células endoteliales por algún desencadene favorece la liberación del factor de von Willebrand (vWF), la activación de las plaquetas y el inicio de la cascada de coagulación.(2), sin embargo se ha observado que la desregulación del sistema del complemento es un mecanismo patogénico decisivo en muchas formas de MAT, siendo el impulsor central en el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa), donde la activación crónica o excesiva de la vía alternativa del complemento y la activación descontrolada provoca una mayor formación del complejo C5b-9 (el complejo de ataque de membrana o MAC), el cual daña directamente las células endoteliales y crea un microambiente protrombótico.(2) , que no solamente se ha visto elevado en SHUa , si no en otras etiologías como en el síndrome urémico hemolítico por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga donde se activa el complemento y se han identificado niveles aumentados de C3a y sC5b-9 durante la fase activa de la enfermedad , en cuanto a la microangiopatía trombótica asociada al trasplante alogénico de células hematopoyéticas (MAT-HCT) la fisiopatología es multifactorial debido a factores como los inhibidores de la calcineurina, las infecciones, la enfermedad injerto contra huésped y procesos inherentes al trasplante (4), donde se han identificado niveles elevados de C3b y sC5b-9 en estos pacientes; En cuanto a la microangiopatía mediada por hipertensión grave, se ha identificado una activación excesiva de la vía terminal del complemento, planteándose que esta actividad puede ser medida mediante niveles séricos de sC5b-9 (26).

Los resultados de esta revisión sistematizada demuestran que la medición de sC5b-9, ya sea sérica o urinaria, puede apoyar en el diagnóstico de MAT, especialmente en escenarios clínicos como TA-TMA (22,30,31) y aHUS (25,29), donde los biomarcadores clásicos (DHL, trombocitopenia, esquistocitos, haptoglobina baja) pueden no estar presentes en fases tempranas de la enfermedad.

Esto cobra especial relevancia en la MAT renal aislada, donde el daño a nivel renal puede preceder a los datos de hemólisis o trombocitopenia, particularmente en estudios que evaluaron correlación entre niveles plasmáticos y hallazgos histológicos renales (26,32).

En cinco estudios con objetivo diagnóstico primario y dos adicionales con objetivo diagnóstico secundario, se demostró que sC5b-9 puede elevarse de forma temprana, previo al desarrollo de MAT clínicamente manifiesta (22,25,29,30,31). Las etiologías donde fue más representativo este patrón fueron TA-TMA post-trasplante (22,30,31) y aHUS (25,29), donde se observó que el aumento de sC5b-9 precedió o acompañó de manera temprana las alteraciones en DHL, plaquetas o creatinina.

De manera diferente, en otras etiologías como MAT asociada a hipertensión severa (26), MAT asociada a hemorragia obstétrica (24) o en crisis renal esclerodérmica (27), el aumento de sC5b-9 se observó predominantemente en fases donde el diagnóstico de MAT ya estaba establecido, lo que puede apoyar su uso para la detección temprana en TA-TMA post-trasplante y en aHUS, pero limita su utilidad como herramienta universal de detección precoz.

Esto apoya el conocimiento de que sC5b-9 no sustituye los criterios diagnósticos tradicionales, pero podría funcionar como marcador de apoyo diagnóstico o marcador inicial en etiologías donde la MAT es mediada por complemento o existe activación terminal persistente, como en TA-TMA post-trasplante (22,30,31) y en aHUS (25,29).

En el 50% de los estudios incluidos se evaluó el valor pronóstico, encontrándose que la persistencia de niveles elevados de sC5b-9 se asoció con peores desenlaces clínicos, incluyendo mayor gravedad de MAT clínicamente manifiesta, mayor daño renal, aumento en el requerimiento de terapia de reemplazo renal y mayor número de muertes tempranas (22,30,31,25,28).

De manera contraria, la disminución de sC5b-9 reflejó mejoría clínica, recuperación en la cuenta plaquetaria, menor hemólisis y recuperación parcial o completa de la función renal, particularmente en estudios donde se utilizaron inhibidores del complejo de ataque a membrana como eculizumab (24,28,31). Esto respalda que sC5b-9 es un biomarcador dinámico de actividad de enfermedad y que su monitorización longitudinal puede apoyar la evaluación de respuesta terapéutica y la predicción pronóstica.

A pesar de que la biopsia renal solo estuvo disponible en 12–15% de los casos, los hallazgos en ese subgrupo fueron consistentes en demostrar que los niveles elevados de sC5b-9 se correlacionaron con hallazgos histopatológicos característicos de MAT renal, incluyendo daño endotelial, microtrombos y, en algunos casos, depósitos tisulares de C5b-9 detectados por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia (26,32).

Esto refuerza el papel central del complemento terminal en la lesión microvascular renal y confirma el valor de la medición de sC5b-9 como herramienta para identificar daño endotelial activo. La gravedad clínica de las microangiopatías trombóticas limita la realización de biopsias renales, lo que resalta la necesidad de biomarcadores séricos que correlacionen con la histopatología y sirvan como apoyo diagnóstico, como parece ser la medición de sC5b-9.

LIMITACIONES.

A pesar de que los hallazgos son consistentes con lo esperado acorde a la fisiopatología, la veracidad global de la evidencia fue baja (GRADE bajo). Lo que se entiende por la prevalencia de estudios observacionales, el tamaño pequeño de la muestra, heterogeneidad etiológica, falta de puntos de corte estandarizados y falta de estandarización en los métodos de medición de C5b-9.

PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Esta revisión deja claro la necesidad establecer una estandarización metodológica y clínica sobre el uso de sC5b-9 como biomarcador en la microangiopatía trombótica con daño renal. En primer lugar, establecer los procedimientos preanalíticos y analíticos para la medición de sC5b-9, incluyendo el tipo de muestra (sangre u orina), las condiciones en que se procesan esto con la finalidad de mejorar la reproducibilidad entre estudios. De misma manera, se requieren estudios prospectivos que nos permitan identificar puntos de corte diagnósticos y pronósticos y que estos sean específicos por etiología, el momento clínico en el que se realiza la medición de manera particular para aHUS y TA-TMA, donde la evidencia actual es más consistente; este tipo de diseños con mediciones longitudinales permitirá validar un punto de corte de elevación temprana y como la

persistencia de sC5b-9 es un predictor de progresión clínica, necesidad de terapia de reemplazo renal y mortalidad. Se requiere de estudios comparativos que integren mediciones séricas y urinarias de C5b-9 que ayuden a definir la utilidad diferencial en la MAT renal aislada. Finalmente, sería interesante ensayos que utilicen sC5b-9 para guiar el inicio, o término de terapias dirigidas a esta parte final del complemento.

CONCLUSIONES.

Esta revisión sistematizada deja claro que la medición de C5b-9, tanto sérica como urinaria, contribuye como un biomarcador relevante en la presentación de la microangiopatía trombótica con afección renal. Con la evidencia disponible hasta la actualidad vemos que la elevación de sC5b-9 es un reflejo de la activación terminal del complemento, el cual es un mecanismo patogénico clave en múltiples etiologías de MAT, particularmente en el síndrome urémico hemolítico atípico y la MAT asociada al trasplante. A pesar de esto su medición no sustituye los criterios diagnósticos clásicos, la medición de sC5b-9 da un valor agregado al permitir identificar actividad temprana de la enfermedad e incluso a mejorar la certeza diagnóstica en casos clínicos complejos, además de ser un apoyo al determinar el factor pronóstico, sobre todo cuando su elevación persiste con la evolución clínica. No obstante, la alta heterogeneidad metodológica y la falta de puntos de corte limitan su evidencia, lo que deja claro la necesidad de ensayos prospectivos y estandarizados. En este contexto, sC5b-9 surge como un biomarcador favorable, con el potencial para ser parte de algoritmos diagnósticos y terapéuticos en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Genest DS. Renal thrombotic microangiopathy: a review. Am J Kidney Dis. 2022. doi:10.1053/j.ajkd.2022.10.014

2. Schiebener LC. Thrombotic microangiopathy and kidney injury. Master's thesis. 2025.

3. Chua JS, Baelde HJ. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. J Am Soc Nephrol. 2015. doi:10.1681/ASN.2014050429

4. Blasco M. Complement mediated endothelial damage in thrombotic microangiopathies. Front Med. 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.811504

5. Wu TC, Yang S. Complement activation and mortality during an acute episode of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2013. doi:10.1111/jth.12369

6. Jodele S. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. Blood. 2014;124. doi:10.1182/blood-2014-03-564997

7. da Silva RL. Viral-associated thrombotic microangiopathies. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2011;4:51-59. doi:10.5144/1658-3876.2011.51

8. Fernández S. Distinctive biomarker features in the endotheliopathy of COVID-19 and septic syndromes. Shock. 2021;57. doi:10.1097/SHK.0000000000001823

9. Zubera J, Le Quintrec M. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am J Transplant. 2012;12:3337–3354. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04252.x

10. Legendre CM. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2169-2181. doi:10.1056/NEJMoa1208981

11. Cammett TJ. Exploratory prognostic biomarkers of complement-mediated thrombotic microangiopathy in adults with atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Diagn Ther. 2023;27:61–74. doi:10.1007/s40291-022-00620-3

12. Liu X. Differential contributions of the C5b-9 and C5a/C5aR pathways to microvascular and macrovascular thrombosis in complement-mediated thrombotic microangiopathy patients. Clin Immunol. 2024;259. doi:10.1016/j.clim.2023.109871

13. Zhang B. Thrombotic microangiopathy mediates poor prognosis among lupus nephritis via complement lectin and alternative pathway activation. Front Immunol. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1081942

14. Schoettler ML, Bhatt H, Vasu S. A systematic review of diagnostic, prognostic, and risk blood and urine biomarkers of transplant-associated thrombotic microangiopathy. Front Immunol. 2023;13:1064203. doi:10.3389/fimmu.2022.1064203

15. Manenti L, Vaglio A, Gnappi E, Maggiore U, Allegri L, Allinovi M, et al. Association of serum C3 concentration and histologic signs of thrombotic microangiopathy with outcomes among patients with ANCA-associated renal vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(12):2143-2151. doi:10.2215/CJN.00120115

16. Alves BO. Acerca del DeCS/MeSH – DeCS [Internet]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/sobre-decs/

17. PubMed [Internet]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/

18. Portal Regional de la BVS [Internet]. Disponible en: https://bvsalud.org/es/sobre-es/

19. ¿Qué es y qué hace Cochrane? [Internet]. Disponible en: https://mx.cochrane.org/

20. Sistema de Bibliotecas – UASLP [Internet]. Disponible en: https://www.bibliotecas.uaslp.mx/

21. Cómo leer un artículo de investigación en ciencias de la salud [Internet]. Disponible en: https://opmer.com.mx/

22. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, Wallace G, Lane A, et al. Early increase in complement terminal pathway activation marker sC5b-9 is predictive for the

development of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(6):973-979. doi:10.1016/j.bbmt.2014.03.001

23. Zhang Y, Meyer NC, Wang K, Nishimura CJ, Frees KL, Jones M, et al. Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 are significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation. Transplantation. 2014;98(4):451-457. doi:10.1097/TP.0000000000000123

24. Guzzo G, Kissling S, Pantaleo G, Pascual M, Sadallah S, Teta D. Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury: a case report. BMC Nephrol. 2021;22:252. doi:10.1186/s12882-021-02456-1

25. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, Yang S, Wu HM. Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. Blood. 2014;123(24):3733-3738. doi:10.1182/blood-2013-12-547570

26. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, Eggleston JJ, Cohen DJ. C5b-9 formation on endothelial cells reflects complement defects among patients with renal thrombotic microangiopathy and severe hypertension. Kidney Int. 2014;85(6):1324-1333. doi:10.1038/ki.2013.487

27. Volokhina EB, Westra D, van der Velden TJ, van de Kar NC, Mollnes TE, van den Heuvel LP. Complement activation patterns in atypical hemolytic uremic syndrome during acute phase and in remission. Clin Exp Immunol. 2015;179(3):356-364. doi:10.1111/cei.12426

28. Cofiell R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M, et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. Blood. 2015;125(21):3253-3262. doi:10.1182/blood-2014-09-600411

29. Bu F, Meyer NC, Zhang Y, Borsa NG, Thomas C, Nester C, et al. Soluble C5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome. Am J Kidney Dis. 2015;65(6):968-971. doi:10.1053/j.ajkd.2015.02.326

30. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy CE, Goebel J, et al. Validation of early increase in complement activation marker sC5b-9 as a predictive biomarker for the development of thrombotic microangiopathy after stem cell transplantation. Transplantation. 2016;100(8):e42-e49. doi:10.1097/TP.0000000000001243

31. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, et al. A prospective multi-institutional study of eculizumab to treat high-risk stem cell transplantation–associated thrombotic microangiopathy. Blood. 2016;127(23):3038-3046. doi:10.1182/blood-2015-11-679217

32. Mollnes TE, Bergseth G, Fure H, Gran JT, Videm V, Lappegård KT. Measurement of complement activation via plasma-soluble C5b-9: comparison with terminal complement complex staining in a series of kidney biopsies. Clin Exp Immunol. 2002;127(2):331-337. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01736.x

33. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. Genetic and functional evidence of complement dysregulation in multiple myeloma patients with carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy compared to controls. Kidney Int. 2018;94(3):572-580. doi:10.1016/j.kint.2018.04.020

Anexo 1

Artículo	Tipo de estudio	Patología / contexto	C5b-9 sérico/plasma o urinaria	OPMER	OPMER (calidad operacional)	GRADE (certeza)
Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation	Cohorte observacional	TA-TMA post-trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Sí	O: Identificación de TA-TMA; P: receptores de trasplante alogénico; M: sC5b-9 plasmático (ELISA); E: niveles elevados; R: comparación TA-TMA vs no TA-TMA.	Moderada	Baja
Early Increase in Complement Terminal Pathway Activation Marker sC5b-9 Is Predictive for the Development of Thrombotic Microangiopathy after Stem Cell Transplantation	Cohorte prospectiva	TA-TMA post-trasplante de células madre hematopoyéticas	Sí	O: Desarrollo de TA-TMA; P: pacientes post-HSCT; M: sC5b-9 plasmático seriado; E: incremento temprano; R: diagnóstico clínico de TA-TMA.	Alta	Baja
Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury: a case report	Reporte de caso	TMA post-hemorragia postparto con lesión renal aguda	Sí	O: Evolución clínica y renal; P: paciente con TMA postparto; M: sC5b-9 plasmático seriado; E: bloqueo C5 con eculizumab; R: recuperación clínica y renal.	Baja	Muy baja

ANEXO 2.

Artículo (título)	Tipo de estudio	Patología / contexto	C5b-9 sérico/urinario	OPMER	OPMER (calidad operacional)	GRADE (certeza)
Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP	Observacional retrospectivo (registro)	TMA aguda: aHUS (clínico) vs TTP (ADAMTS13 deficiente)	Sí	O: Diferenciar aHUS vs TTP (clasificación diagnóstica) | P: Pacientes con TMA aguda del registro; subgrupos aHUS clínico (ADAMTS13 no severamente deficiente) y TTP (ADAMTS13 deficiente) | M: sC5b-9 plasmático pretratamiento (ELISA comercial) | E: Nivel elevado de sC5b-9 (comparación de distribuciones/umbral no estandarizado) | R: TTP definida por ADAMTS13 severamente bajo; aHUS por criterios clínicos/ADAMTS13 no severamente bajo (sin biopsia)	Moderada (medición clara, pero umbrales/estándar de referencia heterogéneos)	Baja–Muy baja
C5b9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects among Patients with Renal Thrombotic Microangiopathy and Severe Hypertension	Cohorte observacional + prueba ex vivo	TMA renal asociada a hipertensión severa	Sí	O: Identificar defectos del complemento y asociación con desenlaces renales (ESRD/recurrencia post-trasplante) | P: Pacientes con HTA severa y TMA renal; controles con arterione-froesclerosis | M: sC5b-9 plasmático	Moderada–Alta (definiciones y timing razonables; muestra pequeña)	Baja

				(ELISA) y formación de C5b-9 en células endoteliales (ensayo ex vivo) | E: sC5b-9 elevado y/o formación ex vivo aumentada/anormal | R: Fenotipo clínico/biopsia renal + comparación con controles; complementopatía sugerida por ensayos/genética cuando disponible		
Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury	Reporte de caso	TMA/AKI post-hemorragia postparto masiva	Sí	O: Evolución clínica/renal y normalización de biomarcadores con tratamiento | P: Paciente individual con TMA/AKI postparto | M: sC5b-9 plasmático seriado (método de laboratorio reportado) | E: Elevación basal y descenso post-eculizumab | R: Diagnóstico clínico de TMA (sin estándar histológico; exclusión parcial de TTP)	Baja (caso único; referencia clínica)	Muy baja
Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis	Reporte de caso (con hallazgos histológicos y pruebas complementarias)	Crisis renal esclerodérmica con TMA	Sí	O: Respuesta hematológica/biológica y relación con activación terminal en SRC | P: Paciente individual con SRC y TMA | M: sC5b-9 sérico + C5b-9 tisular/ex vivo | E: Elevación de sC5b-9 y depósitos; cambios tras eculizumab | R:	Baja–Moderada (medición clara; caso único)	Muy baja

				Diagnóstico clínico + biopsia renal (para TMA) y hallazgos tisulares		
Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS	Ensayo abierto (análisis exploratorio de biomarcadores)	aHUS tratada con eculizumab	Sí(urinario)	O: Cambio en biomarcadores y marcadores de lesión renal con tratamiento; recuperación renal/hematológica | P: Pacientes adultos con aHUS incluidos en ensayo abierto | M: U-sC5b-9 (cuantificación urinaria; seriada) | E: U-sC5b-9 elevada al inicio y descenso post-eculizumab | R: Diagnóstico clínico de aHUS (sin biopsia como estándar)	Moderada (medición seriada; sin comparador/umbral diagnóstico)	Baja
Soluble C5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome	Serie / carta (observacional)	aHUS activa vs inactiva	Sí	O: Discriminar fase activa vs inactiva (actividad) | P: Pacientes con aHUS clínico en diferentes estados de actividad | M: sC5b-9 plasmático (ELISA Quidel) | E: sC5b-9 elevado vs normal | R: Definición clínica de actividad (criterios hematológicos)	Moderada (medición clara; definición clínica variable)	Baja–Muy baja

ANEXO 3.

Artículo (título)	Tipo de estudio	Patología / contexto	C5b-9 sérico/urinario	Objetivo aportado	OPMER	OPMER (calidad operacional)	GRADE (certeza)
Early Increase in Complement Terminal Pathway Activation Marker sC5b-9 Is Predictive for the Development of Thrombotic Microangiopathy after Stem Cell Transplantation	Cohorte prospectiva	TA-TMA post-trasplante de células hematopoyéticas	Sí	Pronóstico	O: Desarrollo de TA-TMA; P: pacientes post-HSCT; M: sC5b-9 plasmático seriado; E: incremento temprano; R: diagnóstico clínico de TA-TMA.	Alta	Baja
Validation of Early Increase in Complement Activation Marker sC5b-9 as a Predictive Biomarker for the Development of Thrombotic Microangiopathy After Stem Cell Transplantation	Cohorte de validación	TA-TMA post-HSCT	Sí	Pronóstico	O: TA-TMA; P: pacientes pediátricos HSCT; M: sC5b-9 plasmático; E: incremento temprano; R: TA-TMA clínica.	Alta	Baja

Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation	Observacional	TA-TMA post-trasplante alogénico	Sí	Diagnóstico / actividad	O: Identificación de TA-TMA; P: receptores de trasplante; M: sC5b-9 plasmático; E: niveles elevados; R: comparación TA-TMA vs no TA-TMA.	Media	Baja
Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis	Reporte de caso	Crisis renal esclerodérmica con TMA	Sí	Monitorización / apoyo diagnóstico	O: Actividad TMA/SRC; P: paciente con SRC; M: sC5b-9 sérico; E: bloqueo C5; R: evolución clínica.	Baja	Muy baja

ANEXO 4.

Artículo (título)	Tipo de estudio	Patología / contexto	C5b-9 sérico/plasma	Objetivo aportado	OPMER	OPMER (calidad operacional)	GRADE (certeza)
A prospective multi-institutional study of eculizumab to treat high-risk stem cell transplantation–associated thrombotic microangiopathy	Cohorte prospectiva multicéntrica	TA-TMA de alto riesgo post-trasplante de células madre hematopoyéticas	Sí	Pronóstico / monitorización terapéutica	O: evolución clínica y renal; P: pacientes con TA-TMA post-HSCT; M: sC5b-9 plasmático; E: bloqueo C5 con eculizumab; R: respuesta clínica y supervivencia.	Alta	Baja
Genetic and Functional Evidence of Complement Dysregulation in Multiple Myeloma Patients with Carfilzomib-Induced Thrombotic Microangiopathy Compared to Controls	Estudio caso-control	TMA inducida por carfilzomib en mieloma múltiple	Sí	Diagnóstico / fisiopatología	O: presencia de TMA inducida por fármaco; P: pacientes con mieloma múltiple; M: sC5b-9 plasmático; E: disfunción del complemento; R: comparación con controles.	Moderada	Baja

Measurement of Complement Activation via Plasma-Soluble C5b-9: Comparison with Terminal Complement Complex Staining in a Series of Kidney Biopsies	Estudio prospectivo piloto	Enfermedades renales diversas (incluye TMA) con biopsia renal	Sí	Diagnóstico / interpretación biológica	O: activación sistémica del complemento; P: pacientes con enfermedad renal biopsiada; M: sC5b-9 plasmático (ELISA); E: comparación con TCC tisular; R: correlación clínica-histológica.	Alta	Baja

ANEXO 5.

Base de datos	Artículo (título)	Tipo de estudio	Patología / contexto	C5b-9 sérico/urinario	Objetivo aportado	OPMER (calidad operacional)	GRADE (certeza)	Biopsia renal – descripción patológica	País de origen
Web of Science	Early Increase in Complement Terminal Pathway Activation Markers sC5b-9 Is Predictive for the Development of Thrombotic Microangiopathy after Stem Cell Transplantation	Cohorte prospectiva	TA-TMA post-trasplante de células hematopoyéticas	Sí	Pronóstico	Alta	Baja		Estados Unidos

Web of Science	Validation of Early Increase in Complement Activation Marker sC5b-9 as a Predictive Biomarker for the Development of Thrombotic Microangiopathy After Stem Cell Transplantation	Cohorte de validación	TA-TMA post-HSCT	Sí	Pronóstico	Alta	Baja		Estados Unidos
BVS	Plasma levels of complement activation fragments C3b and sC5b-9 significantly increased in patients with thrombotic microangiopathy after allogeneic stem cell transplantation	Cohorte observacional	TA-TMA post-trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Sí	Diagnóstico / actividad	Moderada	Baja		Francia

Recuperación manual	A prospective multi-institutional study of eculizumab to treat high-risk stem cell transplantation–associated thrombotic microangiopathy	Cohorte prospectiva multicéntrica	TA-TMA de alto riesgo post-trasplante de células madre hematopoyéticas	Sí	Pronóstico / monitorización terapéutica	Alta	Baja	-	Estados Unidos / Europa
Recuperación manual	Measurement of Complement Activation via Plasma-Soluble C5b-9: Comparison with Terminal Complement Complex Staining in a Series of Kidney Biopsies	Estudio prospectivo piloto	Enfermedades renales diversas (incluye TMA) con biopsia renal	Sí	Diagnóstico / interpretación biológica	Alta	Baja	Depósitos de C5b-9 (MAC) en capilares glomerulares y arteriolas; TMA variable; pobre correlación con sC5b-9 plasmático.	Noruega

Recuperación manual	Genetic and Functional Evidence of Complement Dysregulation in Multiple Myeloma Patients with Carfilzomib-Induced Thrombotic Microangiopathy Compared to Controls	Estudio caso-control	TMA inducida por carfilzomib en mieloma múltiple	Sí	Diagnóstico / fisiopatología	Moderada	Baja		Estados Unidos
PubMed	Biomarkers of terminal complement activation confirm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP	Observacional retrospectivo (registro)	TMA aguda: aHUS (clínico) vs TTP (ADAMTS13 deficiente)	Sí	Diagnóstico	Moderada (medición clara, pero umbrales/estándar de referencia heterogéneos)	Baja – Muy baja		Estados Unidos

PubMed	C5b9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects among Patients with Renal Thrombotic Microangiopathy and Severe Hypertension	Cohorte observacional + prueba ex vivo	TMA renal asociada a hipertensión severa	Sí	Diagnóstico + Pronóstico	Moderada–Alta (definiciones y timing razonables; muestra pequeña)	Baja	Microangiopatía trombótica renal con engrosamiento arteriolar, necrosis fibrinoide y lesiones endoteliales.	
PubMed	Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury	Reporte de caso	TMA/AKI post-hemorragia postparto masiva	Sí	Monitorización / Pronóstico (muy limitado)	Baja (caso único; referencia clínica)	Muy baja		Suiza
PubMed	Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis	Reporte de caso (con hallazgos histológicos y pruebas complementarias)	Crisis renal esclerodérmica con TMA	Sí	Diagnóstico biológico (apoyo etiológico) + Monitorización (limitada)	Baja–Moderada (medición clara; caso único)	Muy baja	Lesiones de TMA: edema endotelial, trombos fibrinoides, depósitos de C5b-9 en vasos renales.	

PubMed	Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS	Ensayo abierto (análisis exploratorio de biomarcadores)	aHUS tratada con eculizumab	Sí urinario	Monitorización / Pronóstico (actividad y respuesta)	Moderada (medición seriada; sin comparador/umbral diagnóstico)	Baja		Estados Unidos
PubMed	Soluble C5b-9 as a biomarker for complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome	Serie / carta (observacional)	aHUS activa vs inactiva	Sí	Actividad / apoyo diagnóstico (parcial)	Moderada (medición clara; definición clínica variable)	Baja – Muy baja		Estados Unidos
BVS	Complement activation and blockade in massive post-partum haemorrhage, thrombotic microangiopathy and acute kidney injury: a case report	Reporte de caso	TMA post-hemorragia postparto con lesión renal aguda	Sí	Monitorización / pronóstico (limitado)	Baja	Muy baja		#¿NOMBRE?

Anexo 6.

Nivel de descripción metodológica	Número de estudios	Porcentaje (%)	Elementos descritos	Implicación para calidad (GRADE)
Descripción completa	6	≈37.5%	Tipo de muestra, método ELISA, fabricante, controles, manejo preanalítico	Menor riesgo de sesgo preanalítico
Descripción parcial	7	≈43.8%	Método ELISA y tipo de muestra, sin detalle preanalítico	Riesgo moderado de heterogeneidad
Descripción mínima	3	≈18.7%	Mención de sC5b-9 sin detalle técnico	Mayor incertidumbre metodológica

Contenido suplementario.

Matriz global completa:
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1I3pKvfDi7CJ1hlcg8GJhhNEQ8Xk9Vwjm/edit?usp=sharing&ouid=108116352081937000438&rtpof=true&sd=true



Certificado de Participación

La Organización Panamericana de la Salud certifica que:

Nitzy Anaid Gonzalez Soto

ha participado y aprobado el curso virtual:

Acceso y uso de la información científica en salud

Ofrecido a través del Campus Virtual de Salud Pública

Horas: 40 - Porcentaje de aprobación: 96,70 %

30 de noviembre de 2025

Dr. Jarbas Barbosa da Silva Jr.
Director

OPS
CAMPUS VIRTUAL DE SALUD PÚBLICA
BIREME

*La autenticidad de este certificado se puede verificar en https://campus.paho.org/mooc/mod/simplecertificate/verify.php?code=5cef5548-6584-492f-ac11-1aa848211d5b

THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

NITZY ANAID GONZALEZ SOTO

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R3)

with a score of

80%

on

07/11/2025

his e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by ***TransCelerate BioPharma*** *as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors*

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number ea603489-6d06-4d61-82aa-b70ee25e6ead Version number 0