

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADOS
PROGRAMA DE POSGRADOS EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE FISIOPATOLOGÍA DE PÚRPURA
TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y FLUJOGRAMA DE EVALUACIÓN Y
MANEJO PARA LA CCSS

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad en
Hematología para optar por el grado y título de Especialista en Hematología

Dr Jonathan Gamboa Méndez

San José, Costa Rica

Junio 2023

Agradecimiento

Aprovecho este espacio para agradecer a Dios, a Costa Rica y a la Universidad de Costa Rica, pues sin ellos no hubiera conseguido ser lo que soy ahora y poder demostrarme a mí mismo y a muchas personas que en este país puedes conseguir tus metas con mucho esfuerzo y dedicación sin importar tu estrato social.

A todas las personas que me han acompañado en este proceso: mis padres, que siempre me han apoyado y me han dado amor en los momentos más difíciles; mis hermanos que siempre han estado presentes y, en especial, a mi esposa que ha sido mi amiga, compañera y cómplice en cada momento de esta residencia en las buenas y en las malas.

Agradezco a mis compañeros de residencia, los cuales hicieron que los momentos difíciles fueran más fáciles.

Doy gracias al postgrado de Hematología de la UCR por haberme guiado paso a paso en esta aventura llamada residencia, por brindarme una mano cuando estaba perdido y ser los mejores mentores que alguien hubiera podido pedir.

Le agradezco a la CCSS y a los pacientes que ella cobija por haberme permitido crecer como especialista y darme cuenta día a día que amo lo que hago.

Si volviera a nacer sin duda desearía que fuera en este país lleno de paz y sobretodo lleno de amor.

Gracias.

CARTA APROBACIÓN

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado **Hematología**”

(Karolina Vargas Marín Dra en Hematología)
Tutor/Profesor Guía

(Fabian Jiménez Morales Dr en Hematología)
Lector 1

(Rafael Rojas Saurez Dr en Hematología)
Lector 2

Director (a) Coordinador (a) Programa de Posgrado en la Especialidad en Hematología

(Jonathan Gamboa Méndez)
Sustentante

CARTA FILOLOGO

Turrialba, 7 de junio del 2023

A quien interese:

Por este medio hago constar que el estudiante Jonathan Gamboa Méndez, cédula de identidad 113070840, carné universitario A52246, me presentó para revisión y corrección filológica su trabajo final de graduación, titulado: *Revisión bibliográfica sobre fisiopatología de Púrpura trombocitopénica trombótica y flujograma de evaluación y manejo para la CCSS*, para optar por el grado y título de Especialista en Hematología.

El proceso de revisión consistió en corregir el formato, la estructura gramatical, acentuación, puntuación y algunos vicios del lenguaje que se trasladan al ámbito escrito.

Por lo tanto, certifico que el documento se encuentra listo para ser presentado ante las autoridades académicas correspondientes.

Se despide



Lic. Sergio Alberto Castillo Calvo

Cédula de identidad: 304740613

Carné Colegio de Licenciados y Profesores 99732

INDICE

Tabla de contenido

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA.....	1
Agradecimiento	2
CARTA APROBACIÓN.....	3
CARTA FILOLOGO	4
INDICE	5
CAPITULO I.....	6
Marco Metodológico	7
Resumen:.....	8
Summary:.....	8
CAPITULO II.....	10
OBJETIVOS	11
CAPITULO III.....	12
Marco Teórico.....	13
Historia.....	13
Epidemiología	14
Fisiopatología.....	15
Diagnóstico	21
Factores de riesgo:.....	23
PTTi primaria o secundaria.....	24
Presentación clínica y de laboratorios	24
Diagnósticos diferenciales:	27
Tratamiento	30
CAPITULO IV.....	41
Conclusiones:	42
CAPITULO V	43
Bibliografía	44

CAPITULO I

Marco Metodológico

Este capítulo describe el diseño metodológico utilizado en el proceso de investigación para cumplir con el objetivo general y los objetivos específicos de investigación. Desde esta perspectiva, aplica un método de análisis con alcances descriptivo e interpretativo en la patología a analizar, referidos a un paradigma y un enfoque que componen esta patología.

Tipo de investigación

Esta investigación es de tipo descriptiva no experimental en la que se describe la fisiopatología de la Púrpura trombocitopénica trombótica de manera actualizada y en profundidad, mediante una revisión sistemática de diversas fuentes confiables de la literatura científica.

Por consiguiente, el diseño de la investigación describe la fisiopatología de la Púrpura trombocitopénica trombótica, con el fin de poder generar esquemas diagnósticos y de tratamiento que nos ayuden al manejo desde la bibliografía e investigaciones previas de dicha enfermedad.

El tipo descriptivo implica que la descripción y revisión de la literatura aporte una buena base de conocimiento para obtener un enfoque más claro del tema en estudio.

Fuentes de información

Fuentes primarias

La revisión exhaustiva y sistemática de fuentes relevantes y actualizadas de revistas, artículos y guías fue necesaria para este proyecto y su elaboración en un periodo correspondiente entre los años 2013 y 2023; esto con el fin de poder establecer diferentes puntos relacionados a la fisiopatología y el manejo de esta patología.

Resumen:

La Púrpura trombocitopénica trombótica, si bien no es muy frecuente, tiene una alta tasa de mortalidad en pacientes que no son tratados de manera oportuna y adecuada. Por lo tanto, se han implementado estrategias diagnósticas y escalas que ayudan a tener una sospecha más fidedigna para inicio oportuno de tratamiento. Por esto se implementará un algoritmo diagnóstico que facilite su detección al personal médico. La Purpura trombocitopénica trombótica es una patología que suele tener una adecuada respuesta al tratamiento con aféresis y esteroides, esta patología posee una alta tasa de recurrencia, exacerbación y de refractariedad al tratamiento, el cual llega a ser hasta del 50%, por lo tanto, se han investigado medicamentos como el rituximab (anticuerpo monoclonal antiCD20), que ha demostrado disminuir la tasa de refractariedad y recaída de esta patología. Tomando esto en cuenta se debe tener en mente cuales medicamentos se pueden utilizar en casos de refractariedad y recaída por lo cual se presentara un algoritmo de tratamiento con el fin de poder abarcar los casos que no tengan una buena respuesta al tratamiento de primera línea.

Palabras clave: Púrpura trombocitopenica trombótica, ADAMTS13, Factor de Von Willebrand, Rituximab y plasmaféresis

Summary:

The thrombotic thrombocytopenic purpura, although not very frequent, has a high mortality rate in patients who are not treated in a timely and adequate manner. Therefore, diagnostic strategies and scales have been implemented that help to have a more reliable suspicion for

timely initiation of treatment. For this reason, a diagnostic algorithm will be implemented to facilitate its detection by medical personnel. Thrombotic thrombocytopenic purpura is a pathology that usually has an adequate response to treatment with apheresis and steroids, this pathology has a high rate of recurrence, exacerbation and refractoriness to treatment, which can be up to 50%, therefore, Drugs such as rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) have been investigated, which has been shown to reduce the rate of refractoriness and relapse of this pathology. Taking this into account, it should be kept in mind which drugs can be used in cases of refractoriness and relapse, for which a treatment algorithm will be presented in order to cover cases that do not have a good response to first-line treatment.

CAPITULO II

OBJETIVOS

Objetivo general

Revisar la bibliografía a fondo sobre la fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica para la creación de un flujograma diagnóstico y de manejo de esta patología, en función del alcance de una mejor toma de decisiones en los colegas médicos en los diversos servicios de atención de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Objetivos específicos

Mencionar la definición de la Púrpura trombocitopénica trombótica.

Describir la fisiopatología de la Púrpura trombocitopénica trombótica.

Establecer los principales factores de riesgo asociados a la enfermedad.

Mencionar el abordaje diagnóstico y las herramientas asociadas a este.

Describir el tratamiento actualizado de esta patología.

Aportar un flujograma de diagnóstico y de tratamiento asociados a esta patología.

CAPITULO III

Marco Teórico

Historia

El primer caso descrito de PTT lo realizó el doctor Eli Moschowitz en 1924 en una joven paciente de tan solo 16 años, la cual falleció por microangiopatía trombótica con la presencia de microtrombosis en arterias terminales y capilares del corazón, hígado y riñón (Joly et al., 2017; Matsumoto et al., 2017)

En 1947, Singer et al. acuñaron por primera vez el término de Púrpura trombocitopénica trombótica (Matsumoto et al., 2017); pocos años después se introduciría el nombre microangiopatía trombótica por Symmers y colaboradores en 1952. (Scully, 2019)

Entre 1960 y 1970, Upshaw y Schulman describen casos reincidentes de PTT, al plantearse la hipótesis de posibles casos congénitos de PTT (Scully, 2019); en 1966 Amorosi y Ultman proponen la pentaada diagnóstica de fiebre, anemia hemolítica, alteraciones neurológicas, lesión renal aguda y trombocitopenia. (Matsumoto et al., 2017)

En 1977 se da el primer caso de paciente con PTT tratado con plasmaféresis, lo que produjo el inicio del tratamiento actual de esta patología, la cual sería demostrada más adelante en 1991 con dos estudios llevados a cabo en Estados Unidos. (Le Besnerais et al., 2019; Matsumoto et al., 2017); Moake et al. (1982) describen la presencia de multímeros de factor de von Willebrand extralargos asociados a PTT (Matsumoto et al., 2017) (Scully, 2019), pero no fue hasta 1996 cuando se logró separar una metaloproteasa del plasma capaz de escindir, específicamente, el factor de Von Willebrand, (Joly et al., 2017) (Scully, 2019) lo que condujo al siguiente paso, el cual fue dado en 2001 al secuenciar la metaloproteasa antes descrita dándole el nombre de ADAMTS-13. (Halkidis & Zheng, 2022; Joly et al., 2017; Scully, 2019)

Por consiguiente, se introduce en el esquema de tratamiento rituximab a mediados de los 2000 como estándar mediante la marca del segundo punto de quiebre importante en el tratamiento de esta patología al tomarse en cuenta: el primer punto de quiebre, la introducción de plasmaféresis y esteroides.(le Besnerais et al., 2019)

Finalmente, en 2017, Bendapudi et al crean el *Plasmic score*, esto con el fin de predecir con signos clínicos cuales pacientes tenían ADAMTS13 menor del 10% y por ende cuales son candidatos a aféresis.

Epidemiología

Es una patología que se presenta en personas adultas en el 90% de los casos (Sukumar et al., 2021). La incidencia de PTT ronda entre los 4 y 11 casos por millón de habitantes al año (Matsumoto et al., 2017) (Pascual-Izquierdo et al., 2021) (Stubbs et al., 2022) y afecta mayoritariamente a mujeres de Europa y Estados Unidos entre los 30 y 50 años de edad; pero en Japón es más común que se manifieste en la séptima década (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017), con una relación hombre mujer de 1:2.5, y también lo más frecuente en personas de etnia negra (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017; Sukumar et al., 2021) NO obstante se observa poco en menores de 18 años (Kremer Hovinga et al., 2017) con una mortalidad cercana al 90% en pacientes sin tratamiento; de estos, el 50% fallece en las primeras 24 horas (Contreras et al., 2015; Stubbs et al., 2022)

En cuanto a la variante congénita, esta suele presentarse en un pico bimodal entre los 2 -5 años y un segundo pico en la adultez temprana; más común en el contexto de consanguinidad y suele documentarse en la península Escandinava y alrededor del Mar Báltico. Por lo tanto, se cree que estos vienen siendo en un 5-10% de los casos de PTT,

teniendo una incidencia de 0.5-2 casos por millón (Kremer Hovinga et al., 2017; Sukumar et al., 2021).

La supervivencia de estos pacientes ha ido en aumento con el paso de los años, gracias a que los tratamientos han pasado de un 10% entre los años 1925-1964 al 80-85% desde el año 1995 hasta la actualidad; en su mayoría producto de la plasmaféresis (Knoebl et al., 2020) (Stubbs et al., 2022); estos pacientes corren un riesgo de recaída del 30% al 50%, y la primera recaída suele ser dentro de los primeros 2 años posteriores al diagnóstico. (Knoebl et al., 2020).

Fisiopatología

Esta patología poco común se produce ante la severa deficiencia de actividad de la desintegrina y la metaloproteínasa con un motivo de trombospondina tipo 1 conocida como ADAMTS-13 (Alwan et al., 2019; Li et al., 2018) (Pascual-Izquierdo et al., 2021) (Shaw & Dutt, 2022) en este caso menos de un 10%; esta es una enzima proteolítica que escinde los multímeros ultralargos del Factor de Von Willebrand en monómeros (Zheng et al., 2020), el sitio de escisión de ADAMTS-13 al FvW en el sitio específico Tyr1605Met1606 que se encuentra en el dominio A2. (Sui et al., 2022)

ADAMTS13 es una enzima larga y compleja compuesta por 14 dominios, el gene de ADAMTS13 cubre aproximadamente 37 kilobases en el cromosoma 9q34 con 29 exones y, de esta manera codifica una proteína multidominio de 1427 residuos de aminoácidos. (Alwan et al., 2019; Joly et al., 2019; Kremer Hovinga et al., 2018) Su concentración plasmática es de aproximadamente 1ug/ml, la actividad de ADAMTS13 puede disminuir en condiciones fisiológicas como periodo neonatal, ancianos, etnia negra, embarazo. (Joly et al., 2019)

Asimismo, la proteasa ADAMTS13 consta de un dominio de metaloproteasa (M), dominio desintegrina (D), la primera repetición de trombospondina tipo 1 (TSP1-1), los dominios ricos en Cys (C) y espaciador (S), seguidos de siete repeticiones más de TSP1 y dos dominios CUB asociados a los componentes del complemento C1r/C1s y proteína morfogenética ósea; de estos sitios probablemente el más relevante va a ser el espaciador, el cual tiene 10 láminas beta que conforman un “sándwich” que expone varios bucles, a su vez, sirven como epítopos importantes para la unión de anticuerpos (Halkidis & Zheng, 2022). Además, el ADAMTS13 es producido principalmente por: células estrelladas en el hígado, podocitos renales, células epiteliales tubulares, megacariocitos y células endoteliales; estos últimos dos sintetizan el ADAMTS13 biológicamente activo; este circula unido al FvW del 3-5% tiene una vida media plasmática de dos a tres días (Joly et al., 2019; Kremer Hovinga et al., 2018; Sui et al., 2022).

Aunado a esto, se ha demostrado que ocurre una activación conformacional de ADAMTS13, que circula en una conformación cerrada con sus dominios CUB, al tiempo que interactúa con el dominio espaciador; así, la interrupción de esta interacción genera un aumento de la actividad de ADAMTS13 (Halkidis & Zheng, 2022), y la unión de FvW a esta conformación cerrada de ADAMTS13 conduce a una exposición de exositos funcionales en el dominio espaciador de ADAMTS13 y se provoca su activación. (Kremer Hovinga et al., 2017; Sukumar et al., 2021) Es sabido que no existe un inhibidor biológico del ADAMTS13 (Kremer Hovinga et al., 2017) se sabe que la actividad de ADAMTS13 puede aumentar significativamente a un pH ácido de 6 por medio de la unión del FvW y por anticuerpos monoclonales dirigidos al extremo C terminal distal de ADAMTS13. (Sui et al., 2022)

La mayoría de los anticuerpos de los pacientes con PTTi están codificados por los genes de la región variable de la cadena pesada VH1-69(75%) y VH1-3 (Hrdinová et al., 2018; Kremer Hovinga et al., 2017); sin embargo, la respuesta inmune es policlonal, generalmente dirigida al dominio espaciador, pero también puede orientarse a otros dominios.

En los casos adquiridos se producen autoanticuerpos inhibidores o no inhibidores contra ADAMTS13; estos se pueden demostrar en aproximadamente un 75% de los casos de PTT en la fase aguda y suelen ser comúnmente inmunoglobulinas G4 y G1 en el 90% de los casos; en contraparte, IgA e IgM solo en un 10% de los casos, estos van a inhibir la actividad proteolítica de ADAMTS13 al FVW. (Hrdinová et al., 2018; Joly et al., 2017) Así, adquiere relevancia dado que se asocia a la presencia de anticuerpos IgA e IgG1 en episodios agudos con mayor mortalidad; también los anticuerpos IgG4 se han logrado asociar a un mayor riesgo de recaída (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021) Estos anticuerpos van a generar, ya sea, una disminución de la actividad de ADAMTS13, conocido como anticuerpos inhibidores evaluados con ensayos de tipo Bethesda, o un aumento en el aclaramiento de este mediante la formación de complejos inmunes(no inhibidores) que representan un 10-25% de los anticuerpos (Hrdinová et al., 2018; Kremer Hovinga et al., 2018). En consecuencia, suelen ser policlonales y actúan contra los dominios de metaloproteasa, desintegrina, espaciador (el más común) o el rico en cisteína; los mencionados bloquean de manera física la interacción entre ADAMTS13 y el factor de Von Willebrand. (Hrdinová et al., 2018; Joly et al., 2017).

Los complejos inmunes pueden además activar el complemento y unirse a los receptores celulares Fc, promoviendo así la inflamación y la activación endotelial con trombosis, las cuales se han relacionado con una mayor mortalidad (Hrdinová et al., 2018;

Sukumar et al., 2021). También, se ha detectado la presencia de IgG anti-ADAMTS13 en 5% de personas sanas, esta unión antígeno anticuerpo no es un patógeno por tener una menor afinidad hacia ADAMTS13. (Hrdinová et al., 2018). Además, se ha documentado la presencia de anti-ADAMTS13 en pacientes con otras microangiopatías trombóticas hasta en un 20%; 13% en pacientes con LES y 13% en pacientes con trombocitopenia de causa diversa. (Hrdinová et al., 2018) Cabe señalar que se han documentado células TCD4+ autorreactivas en pacientes con PTTi. (Kremer Hovinga et al., 2018)

El factor de Von Willebrand es una glicoproteína multimérica que está dispuesto como péptido señal (SP) con dominios D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK; la Pre-pro-FvW contiene 22 aminoácidos, un propéptido SP de 741 aminoácidos (D1-D2) y una subunidad madura de 2050 aminoácidos. (Joly et al., 2019) La síntesis de este es compleja a nivel plaquetario o de células endoteliales, ya que implica la eliminación del péptido y propéptido, glicosilación, sulfatación, dimerización y, finalmente, la multimerización, El FvW está compuesto por subunidades idénticas unidas por enlaces disulfuros; cada subunidad cuenta con múltiples dominios que tienen sitios de unión a diferentes componentes, entre ellos: colágeno, glicoproteínas de membrana plaquetaria, factor VIII y ADAMTS13. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017; Sadler, 2017) El gen que codifica a FvW contiene 52 exones y cubre 178kb en el cromosoma 12 p13.3. (Joly et al., 2019)

Seguidamente se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales en los gránulos alfa de las plaquetas en forma de multímeros ultralargos. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Kremer Hovinga & George, 2019) En plasma, la concentración de FvW es de aproximadamente 10ug/ml y su vida media es de aproximadamente 12 horas. (Joly et al., 2019) Por lo tanto, cuando se produce una

estimulación por varios agonistas, tales como citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa, IL8, histamina y estrés de cizallamiento por fluidos; estos multímeros se secretan y pueden permanecer anclados a la superficie endotelial por medio de P-selectinas o incluso liberarse a la circulación. En comparación con el FvW en solución, aquel que está anclado requiere una tensión de cizallamiento mucho menor para inducir cambios conformacionales que promuevan la unión a las plaquetas o la escisión por ADAMTS13 (Sadler, 2017).

Además del ADAMTS13 hay varias proteasas leucocitarias, como la elastasa, la proteinasa 3, la catepsina G y la metaloproteasa de matriz 9; asimismo factores de coagulación trombina, Grandzima B y plasmina son capaces de escindir el FvW en la región A2, uno o más de estos podría compensar en parte la deficiencia de ADAMTS13 y protegerse contra la microangiopatía trombótica. (Kremer Hovinga et al., 2018; Sadler, 2017) El FvW circula en el plasma unido a las plaquetas (Kremer Hovinga et al., 2017); estas se adhieren a través de la glucoproteína Ib y el complejo GpIIb/GpIIIa a los dominios A1 y A3 de las subunidades monoméricas del factor de Von Willebrand; también, el FvW es la proteína transportadora del factor VIII en la circulación con un complejo no covalente compacto en la región D'-D3 del FvW. (Joly et al., 2019)

Ahora bien, en el contexto de un paciente con PTT los multímeros ultralargos de FvW presentan una unión aumentada a las plaquetas, lo que provoca microtrombos oclusivos ricos en FvW y producen trombocitopenia al eliminar las plaquetas de manera diseminada; en consecuencia, destruyen de manera mecánica a los glóbulos rojos lo que conlleva una anemia hemolítica con formación de esquistocitos, los cuales ocluyen la microcirculación y causan isquemia de órganos. (Kremer Hovinga et al., 2017; Matsumoto et al., 2017)

Estudios de mapeo de epítopes han revelado que en el 95% de los pacientes con PTTi, los autoanticuerpos se dirigen al exosítio-3 del dominio espaciador y el epítope comprende

los residuos R568/F592/R660/Y661/Y665(RFRYY). (Halkidis & Zheng, 2022; Hrdinová et al., 2018) Por consiguiente, este solo queda expuesto al estar el ADAMTS13 en conformación abierta o no plegada, esta se ha observado en la forma aguda de PTT y permanece en conformación abierta en casos de recaída, así, aumenta el riesgo del ADAMTS13; de manera contraria, se observa cerrada en pacientes con remisión de la enfermedad, por lo cual queda por determinar cuáles factores generan la apertura de la conformación de ADAMTS13. (Halkidis & Zheng, 2022; Hrdinová et al., 2018) Es importante resaltar que no todos los pacientes con disminución de los niveles de ADAMTS13 desarrollan PTT.

En los casos congénitos son poco comunes aproximadamente en un 2%, conocidos como: Síndrome de *Upshaw-Schulman* en los que se documenta una severa deficiencia de ADAMTS13 causado por mutaciones de la enzima, ya sea homocigoto o doble heterocigoto (Joly et al., 2017; Wada et al., 2014); estos pacientes pueden ser asintomáticos durante muchos años.

En la actualidad, se contabilizan más de 150 mutaciones reportadas, por lo cual, su fenotipo es muy variable con edad de presentación inconstante; la mayoría de estas mutaciones presentes la región N-terminal del gen de ADAMTS13 y estas albergan aproximadamente el 62% mutaciones sin sentido; esto es, 12.5% mutación sin sentido, 8% del sitio de empalme, deleciones o inserciones en un 17.5%, sin embargo, la deleción total del gen de ADAMTS13 no se ha descrito. (Joly et al., 2017) (Kremer Hovinga et al., 2017) (Kremer Hovinga & George, 2019) (Sukumar et al., 2021) Así pues, la penetrancia de las mutaciones de ADAMTS13 va ser variable (Joly et al., 2017); además, la mutación más común de presentación de inicio en edad adulta es p.Arg1060Trp. (Alwan et al., 2019; Joly et al., 2017)

Por lo tanto, las mutaciones c.4143_4144dupA en el exón 29 (la cual suele presentar una variante clínica bastante severa) y la mutación sin sentido c.3178C>T se han documentado en familias de la región norte y central de Europa, pero estas no suelen ser asociadas a la consanguineidad como es frecuente. La mutación más común en los pacientes de Reino Unido y Francia acostumbra ser la p.R1060W. (Alwan et al., 2019; Kremer Hovinga et al., 2017). La actividad residual de ADAMTS13 se midió de diferentes genotipos, dando como resultado que la actividad residual de ADAMTS13 <3% se correlaciona con una edad más temprana en la aparición de la enfermedad, una necesidad de infusiones profilácticas de plasma y una tasa de eventos mayor. (Sukumar et al., 2021) El inicio de PTT depende de la exposición a eventos gatillo y del porcentaje de ADAMTS13. (Wada et al., 2014)

Diagnóstico

El diagnóstico de PTT suele tener mucha variedad de signos y síntomas, por lo cual requiere de un alto índice de sospecha y perspicacia clínica del profesional de salud para sospechar la patología. Por ello, se utilizan criterios clínicos o una puntuación de la evaluación de riesgo, como lo es el PLASMIC SCORE (Bae et al., 2022), el cual toma en cuenta el conteo plaquetario, la presencia de hemólisis (conteo de reticulocitos, haptoglobina o bilirrubina indirecta), la presencia de cáncer activo, la historia de trasplante de médula ósea u órgano sólido, volumen corpuscular medio, INR y el nivel de creatinina con una puntuación de 6 o más, que es altamente probable en el diagnóstico de PTT con un 72% de riesgo de severa deficiencia de ADAMTS13. (Li et al., 2018) Se debe contar con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, los cuales se documentan en 100% de los casos de PTT.

Por otra parte, los ensayos utilizados para la actividad de ADAMTS13 se basan en la degradación del FvW de longitud completa o de péptidos sintéticos de FvW por ADAMTS13

en la muestra de plasma analizada; entre estos están los siguientes ensayos: transferencia de energía de resonancia de fluorescencia VWF73 (actualmente el más utilizado en el entorno clínico), cromogénico basado en el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), tiempo de vuelo de desorción/ionización con láser mejorado en la superficie, espectrometría de masas, electroforesis, unión reducida de colágeno y la reducción de la aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina; estos ensayos tienen una sensibilidad analítica de 0.1% a 10%. Por lo cual, el diagnóstico de PTT se hace con menos de un 10% de actividad de ADAMTS13 y es sumamente importante que la muestra se tome previo a la plasmaféresis.

De esta forma, la actividad de ADAMTS13 está asociada un mayor riesgo de exacerbación o recaída cuando es de menos de 10U/dl de 3 a 7 días después del tratamiento o cuando se logra la respuesta clínica inicial (Sui et al., 2022; Sukumar et al., 2021)

Ahora bien, cuando se establece una actividad de ADAMTS13 severamente deficiente se debe indicar si hay un anticuerpo inhibidor de ADAMTS13, el cual es fundamental para diferenciar el PTTi y PTTc. Lo anterior es sumamente importante en pacientes niños y en pacientes obstétricas debido a la alta tasa de PTTc en estos grupos. Los Anticuerpos se pueden detectar mediante Kits ELISA comerciales; el test de Bethesda solo puede detectar autoanticuerpos ADAMTS13 que inhiben funcionalmente ADAMTS13 a diferencia del ELISA que funciona tanto para inhibidores como para no inhibidores en los pacientes en los que no se detectan autoanticuerpos; acto seguido, en presencia de una deficiencia severa de ADAMTS13 se debe analizar el gen de ADAMTS13 para confirmar el diagnóstico de PTTc. (Sukumar et al., 2021)

Factores de riesgo:

Se ha documentado mayor incidencia de PTTi en pacientes de raza negra con un mayor riesgo de exacerbación en la fase aguda, pero con resultados menos fatales, además, el predominio en mujeres en edad fértil y durante el embarazo plantea la hipótesis de que los estrógenos podrían favorecer la aparición de PTTi; en lupus eritematoso sistémico es probable que los estrógenos aumenten el riesgo de PTTi en mujeres genéticamente predispuestas y la obesidad también representa un factor de riesgo (Hrdinová et al., 2018).

Aunado a esto, los alelos del antígeno leucocitario (HLA)-DQB1*11 están sobrerrepresentados y codifican una molécula CMH clase II, particularmente adecuada para presentar péptidos ADAMTS13 a células T CD4+, lo cual genera una autoreactividad de linfocitos T CD4+. (Joly et al., 2017) En cambio, HLA-DQB*03:01 en pacientes con PTTi y HLA DRB1*04 tienen un efecto protector; en pacientes japoneses se identificó HLA-DRB1*08:03, HLA-DRB3/4/5*, HLA-DQA1*01:03 y HLA-DQB1*06:01 como factores predisponentes. (Stubbs et al., 2022; Sukumar et al., 2021)

La lipoproteína de alta densidad (HDL) o ApoA-1 en plasma inhiben la autoasociación de FvW inducida por el cizallamiento; por lo tanto, inhiben la adhesión plaquetaria y ejercen un efecto como un factor protector. (Sadler, 2017)

Además, el riesgo infeccioso genera un estrés el cual produce una susceptibilidad, el cual podría depender del receptor de tipo toll 9 (TLR-9) que reconoce el ADN bacteriano y viral e induce a una variedad de células efectoras inmunitarias a producir citosinas. Consecuentemente, se han documentado polimorfismos de TLR-9 con una mayor frecuencia en pacientes con PTT, esta inflamación generada se asocia con una mejora en la adhesión plaquetaria; ejemplo de ello es el ácido policloroso de la mieloperoxidasa de los neutrófilos porque puede activar ADAMTS13 y provocar que FvW sea resistente a la proteólisis. (Sadler,

2017). Los niveles altos de creatinina sérica es un factor de mal pronóstico. (Matsumoto et al., 2017)

La aparición de PTTi se ha documentado con una deficiencia de ADAMTS13 grave posterior a una infección de virus de influenza, también, se ha observado el papel de lipopolisacáridos (componentes de las membranas externas de las bacterias Gram-negativas); El gen de la aciloxiacil hidrolasa mantiene un fuerte vínculo implícito con una enzima involucrada en la inactivación de ADAMTS13.(Kremer Hovinga et al., 2018)

PTTi primaria o secundaria

Se clasifica como primaria cuando no se logra identificar una enfermedad subyacente obvia; asimismo, secundaria cuando se logra identificar el trastorno subyacente. La mayoría son primarios y los secundarios pueden estar asociados a infecciones donde las mayores evidencias son en VIH, pancreatitis, microangiopatía trombótica por fármacos se han asociado, pero no con deficiencia de ADAMTS13; por lo cual no son PTT a excepción de la ticlopidina que sí se ha relacionado con la deficiencia de ADAMTS13 severa. Varias enfermedades autoinmunes se han ligado a PTTi, tal como el lupus eritematoso sistémico. La PTTi secundaria también requiere del tratamiento de la afección subyacente. (Sukumar et al., 2021)

Presentación clínica y de laboratorios

Estos se producen como consecuencia de los agregados formados entre las plaquetas y FvW con muy poca fibrina dado que pueden embolizar y ocluir las arteriolas, corriente abajo. (Sadler, 2017; Shaw & Dutt, 2022)

Antiguamente, se describía una pentada clásica: fiebre, trombocitopenia ($<120000/uL$ y generalmente $<30000/uL$), anemia hemolítica microangiopática, déficit neurológico e insuficiencia renal; en consecuencia, se ha demostrado que menos de un 10% de los casos presentan esta péntada al diagnóstico. (Joly et al., 2017, 2019) (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Las manifestaciones prodrómicas que incluyen fatiga, artralgia, mialgia, dolor abdominal o lumbar sugieren un episodio similar a gripe, por lo cual hace casi imposible sospechar de PTT en ese momento. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Por otra parte, un adulto tiene solamente de 10 a 20ml de plaquetas circulantes que pueden secuestrarse fácilmente en agregados de plaquetas con FvW. (Sadler, 2017) Estos trombos ocurren en todos los tejidos, pero son raros en los pulmones y el hígado dado que la sangre circula a través de ellos con fuerzas de cizallamiento bajas e insuficiente para promover la unión de las plaquetas al FvW; contrariamente en el corazón, páncreas, cerebro y riñones, ya que suele observarse oclusión transitoria y no necrosis ante una oclusión continua. (Sadler, 2017; Shaw & Dutt, 2022)

Por lo tanto, los glóbulos rojos experimentan fuerzas de corte elevadas en los vasos de resistencia parcialmente ocluidos, lo que podría explicar la aparición de la anemia hemolítica ($<10g/dl$ y típicamente $<7g/dl$, el valor medio en Japón es de $7.3g/dl$) con esquistocitos en microvasos de $<300\mu m$. Las fibras de FvW pueden cruzar repetidamente la luz y extenderse hasta varios milímetros, puesto que son pequeñas arterias y arteriolas que obstruyen el flujo sanguíneo y obligan a los glóbulos rojos a plegarse sobre ellas y romperse en fragmentos. (Joly et al., 2019; Matsumoto et al., 2017) (Sadler, 2017)

De manera más general, se puede observar un recuento elevado de reticulocitos, bilirrubina total elevada de predominio indirecta, haptoglobina indetectable, lactato

deshidrogenasa elevada y la prueba de Coombs suele ser negativa. (Kremer Hovinga & George, 2019)

Entre los síntomas que se pueden presentar están:

Fiebre: pueden presentar fiebre leve de 37-39C o fiebre alta 39C; se ha observado del 30%-72% en los pacientes con PTT. (Bae et al., 2022; Matsumoto et al., 2017) Los síntomas relacionados a la anemia y trombocitopenia son la hemorragia cutánea y de mucosas, debilidad y disnea. (Joly et al., 2017)

Manifestaciones renales: la lesión renal no es infrecuente, las manifestaciones clínicas más recurrentes son hematuria y proteinuria; asimismo, suele presentarse una elevación de creatinina que no supera los 2mg/dl, llegando a requerir diálisis menos del 4%(Joly et al., 2019) (Kremer Hovinga & George, 2019) (Matsumoto et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Manifestaciones cardiovasculares: el 25% presenta una isquemia miocárdica manifestada en una elevación de troponina en laboratorio y clínicamente con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto al miocardio; en estos pacientes es importante la realización del electrocardiograma que se podría detectar desde arritmias hasta datos de isquemia, ya sean, sutiles o de elevación del ST (Kremer Hovinga & George, 2019) (Sukumar et al., 2021)

Manifestaciones gastrointestinales: hasta el 35% presentan isquemia gastrointestinal manifestada con diarrea, náuseas y dolor abdominal; en muy pocas ocasiones se observa una afectación hepática y rara vez se ocasiona pancreatitis o isquemia mesentérica. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Manifestaciones neurológicas: más del 60% presentan estas manifestaciones que se han estudiado de manera importante en pacientes con PTTc, en quienes los síntomas más recurrentes fueron los dolores de cabeza, la migraña no hemipléjica y el letargo en pacientes no tratados y un 25% experimento ataques isquémicos transitorios o eventos

cerebrovasculares. (Shaw & Dutt, 2022) De los pacientes con PTTc que recibieron infusiones profilácticas de plasma, más del 80% notificó un alivio sintomático al comenzar la profilaxis con menor incidencia de evento cerebro vascular 2% vs 17%.(Shaw & Dutt, 2022) Incluso se ha empezado a hablar de la función neuroprotectora de ADAMTS13 a través de la regulación de la inflamación dependiente de FvW. (Shaw & Dutt, 2022)

Por tanto, los niveles de actividad de ADAMTS13 que persisten en el extremo inferior de lo normal en remisión pueden correlacionarse con secuelas neurológicas evidentes en una etapa posterior e incluso con un mayor riesgo de evento cerebrovascular. (Shaw & Dutt, 2022) En ausencia de un manejo adecuado, los pacientes desarrollan insuficiencia multiorgánica y eventualmente mueren en días o semanas. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Las morbilidades a largo plazo observadas en este grupo de pacientes son: hipertensión arterial, depresión mayor, déficit neurocognitivo y expectativa de vida reducida inexplicable, lo cual sugiere una cronicidad de la PTTi. (Kremer Hovinga et al., 2018)

Manifestaciones clínicas en PTTc: la hiperbilirrubinemia en neonato en presencia de hemólisis y trombocitopenia, se debe sospechar de PTTc en mujeres embarazadas con menos de 25sem de gestación con preeclampsia, por consiguiente se debe realizar una resonancia magnética de cerebro para descartar infartos cerebrales silentes que puedan producir una disminución en la función cognitiva y depresión. (Kremer Hovinga & George, 2019)

Diagnósticos diferenciales:

Ante una patología con tanta diversidad en su presentación clínica siempre se debe de sospechar de otras causas; las cuales deben ser abordadas de manera oportuna con el fin de alcanzar el mayor beneficio en un diagnóstico y en un abordaje adecuado de manera temprana.

Coagulación intravascular diseminada(CID): esta patología suele presentarse en contexto de una condición de fondo como suelen ser: traumas, complicaciones obstétricas, sepsis, malignidad u otro trastorno hematológico. En estos pacientes, también se documenta la trombocitopenia, pero en contraste con PTT; así, tanto el tiempo de protrombina como el tiempo parcial de tromboplastina son normales en PTT y en CID están usualmente prolongados.

Además, el fibrinógeno es normal en PTT y en CID se encuentra disminuido; los productos de degradación del fibrinógeno y el dimero D están levemente elevados en PTT y en CID están muy elevados. (Matsumoto et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Síndrome hemolítico urémico: este es inducido por cepas de Escherichia coli, productoras de toxina Shiga como el E.coli O157 o Shigella, en los cuales suelen haber una historia clínica de una fase prodrómica de diarrea sanguinolenta durante unos 5-7 días antes del cuadro clínico típico de Síndrome hemolítico urémico, que presenta una triada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal grave, con una actividad de ADAMTS13 normal o levemente disminuida. Esta patología frecuente manifestarse en pacientes menores de 5 años, rara vez se observa en adultos (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Síndrome hemolítico urémico atípico: se relaciona con una activación descontrolada de la vía alternativa del sistema de complemento, esto por varios mecanismos como: las mutaciones de ganancia de función de C3 y CFB, la regulación defectuosa del complemento debido a mutaciones en CFH (factor H del complemento que son las más comunes hasta un 25%), CFI (factor I del complemento)y CD46, el evento gatillo de esta patología suele ser infecciones, embarazo, cirugía y vacunación.(Kremer Hovinga et al., 2017; Sukumar et al., 2021)

Síndrome de HELLP: este se caracteriza por tener hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y un recuento bajo de plaquetas a pesar de tener en común este último punto y en la hemólisis con PTT, la elevación de enzimas hepáticas es poco común en el contexto de PTT. El Síndrome de HELLP genera una relación con nefropatía hipertensiva inducida por el embarazo o por la preeclampsia, así, podría ocasionar insuficiencia orgánica múltiple. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017)

Asociado a fármacos: se produce anemia hemólita microangiopática por diversos fármacos en los cuales no hay compromiso de la actividad de ADAMTS13, entre ellos están: los inhibidores de calcineurina, agentes antineoplásicos (como mitocina C o gemcitabina), bleomicina, ciclosporina inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular; el abuso intravenoso de oximorfona oral, el clopidogrel y Prasugrel raramente producen anemia microangiopática hemolítica. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

La anemia hemolítica microangiopática asociada a trasplante de progenitores hematopoyéticos o neoplasia diseminada prácticamente nunca se asocia a una deficiencia de actividad de ADAMTS13, la toxicidad de las células endoteliales provocada por la quimioterapia o la irradiación podría tener un papel fisiopatológico y, de manera similar, la anemia microangiopática asociada a neoplasia diseminada, que usualmente se acompaña de el hallazgo en el hemograma de leucoeritroblastosis, lo que es indicativo de metástasis a medula ósea con un mecanismo de acción que suele ser multifactorial para su anemia microangiopática; entre ellos: por quimioterapéuticos, CID y la obstrucción de la microcirculación por células neoplásicas (Kremer Hovinga et al., 2017; Sukumar et al., 2021)

Infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana): su prevalencia va a depender de la zona geográfica que se documenta en gran cantidad de pacientes en África, la presencia de anemia microangiopática asociada a VIH ha ido en disminución desde el inicio

de las terapias antirretrovirales; dicha patología se puede documentar en presencia de valores normales de actividad de ADAMTS13. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Trastornos del tejido conectivo: estos incluyen lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y la esclerosis sistémica, las cuales se han demostrado por un estudio japonés en que la mayoría de los pacientes que asocian estas enfermedades con una anemia microangiopática no tienen disminuida la actividad de ADAMTS13. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Anemia microangiopática inducida por el embarazo: es común que las pacientes con PTTc debuten durante el embarazo antes del tercer trimestre, también se puede presentar preeclampsia o síndrome de HELLP, los cuales frecuentan atestiguar posterior a la semana 34 del embarazo. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Síndrome de Evans: esta patología podría ser causa de confusión diagnóstica al presentarse clínicamente con anemia hemolítica y trombocitopenia, usualmente estos presentan Coombs directo positivo e indicaría la presencia de anemia hemolítica autoinmune no observada en PTT; pero en los casos que el Coombs sea negativo, la medición de actividad de ADAMTS13 será la que marque la diferencia. (Joly et al., 2017)

Tratamiento

El paciente que cuenta con alta sospecha diagnóstica de PTT debe iniciar urgentemente el tratamiento, siempre antes tomando una muestra para valorar la actividad de ADAMTS13 y la presencia de autoanticuerpos anti ADAMTS13; preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. (Sukumar et al., 2021) La edad avanzada, un nivel plasmático de troponina y niveles muy altos de deshidrogenasa láctica se asocian a una mayor mortalidad y refractariedad del tratamiento. (Joly et al., 2017; Kremer Hovinga et al., 2017)

Definición de respuesta clínica: obtención de una cifra de plaquetas superior a 150000/uL de forma sostenida y el nivel de deshidrogenasa láctica menor de 1.5 veces el límite superior normal y ausencia de hemólisis. (Bae et al., 2022; Contreras et al., 2015; Franch-Sarto et al., 2020; Sukumar et al., 2021)

Remisión clínica: consiste en tener una respuesta clínica sostenida que se mantenga durante más de 30 días después del cese de la plasmaféresis. (Sukumar et al., 2021)

Definición de Recaída: recurrencia de un episodio después de 30 o más días de haber conseguido la remisión completa. El riesgo es mayor durante el primer y segundo año, pero igual pueden ocurrir 10 o 20 años posterior; las recaídas pueden ocurrir entre un 30-50% de los casos y rara vez son múltiples; asimismo, son el resultado de una deficiencia severa de ADAMTS13 causada por la persistencia o recurrencia de los autoanticuerpos antiADAMTS13. (Bae et al., 2022; Coppo et al., 2019) La persistencia de la deficiencia grave de ADAMTS13 se ha interrelacionado con una recaída clínica; también, se presenta un vínculo entre el riesgo de recaída y la edad menor de 25 años y no haber recibido tratamiento con rituximab. Es sumamente importante aclarar que cada recaída genera en el paciente mayor riesgo de muerte y de complicaciones asociadas a la patología. (Doyle et al., 2023) (Franch-Sarto et al., 2020) (Pascual-Izquierdo et al., 2021) (Sadler, 2017)

Definición de exacerbación de la enfermedad: recurrencia de trombocitopenia con aumento de deshidrogenasa láctica y la necesidad de reiniciar la plasmaféresis dentro de los 30 días posteriores a la interrupción de la aféresis. (Bae et al., 2022) (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

Definición de refractariedad: trombocitopenia persistente de menos de 50000/uL y deshidrogenasa láctica elevada a pesar de cinco tratamientos de plasmaféresis junto con un tratamiento adecuado con esteroides.(Sukumar et al., 2021)

Definición de refractaria grave: si el recuento de plaquetas permanece menor de 30000/uL. (Sukumar et al., 2021)

El International Working Group (IWG) propuso definiciones que incorporan la remisión parcial de ADAMTS13, la cual se define como la actividad de ADAMTS13 mayor o igual a 20% a menos del límite inferior normal, y la remisión completa de ADAMTS13 se refiere a la actividad de ADAMTS13 mayor o igual al límite inferior normal. (Bae et al., 2022)

Niveles de severidad: diseñado por el sistema MHLW japonés para sistema de gastos médicos en el caso de PTTc; se clasifica severo, ya sea, si el paciente tiene diálisis de mantenimiento o aquellos pacientes con secuelas de ictus o eventos trombóticos; moderado en pacientes que requieren transfusiones de plasma fresco congelado, sea periódica o esporádicamente; finalmente, leve si los pacientes están bajo observación sin necesidad de terapia. (Matsumoto et al., 2017)

En el caso de PTTi si cumple >3 criterios es severo, 1-2 criterios moderado y 0 leve en los siguientes:

1. títulos de inhibidor de ADAMTS13 mayor o igual a 2BU/ml. 2. Fallo renal. 3. disfunción neurológica. 4. Manifestaciones cardiacas (elevación de troponina, alteración en electrocardiograma. 5. Síntomas gastrointestinales. 6. Hemorragia o trombosis de vasos profundos. 7. Resistencia al tratamiento. 8. Recurrencia. (Matsumoto et al., 2017)

Terapia de plasmaféresis: sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de PTT, se debe iniciar a 1.5 de recambio plasmático para las primeras aféresis (primeros 3 días); posteriormente se pasa a un volumen plasmático para los siguientes procedimientos (Bae et al., 2022) (Matsumoto et al., 2017) (Sukumar et al., 2021); se debe realizar a diario hasta que

se hayan resuelto las características asociadas a la lesión de órgano blanco y el nivel de plaquetas se haya estabilizado y haya cesado la hemólisis.

Algunos grupos sugieren disminuir progresivamente las sesiones de aféresis dentro de las 3 semanas con el objetivo de prevenir exacerbaciones graves, pero, idealmente el intercambio plasmático debe realizarse diariamente hasta 2 días después de que se normalice el recuento de plaquetas, según lo recomendado por las guías de Reino Unido. (Bae et al., 2022; Matsumoto et al., 2017)

De manera que, se han reportado casos de aféresis dos veces por día; en casos muy severos se puede utilizar: plasma fresco congelado de cuarentena, plasma viralmente atenuado con solvente o un derivado de soraleno; todos estos se consideran equivalentes al reemplazar grandes volúmenes de plasma que reponen la actividad de ADAMTS13 y eliminan tanto los autoanticuerpos anti-ADAMTS13 como los multímeros de FvW de alto peso molecular y las citoquinas inflamatorias. (Bae et al., 2022; Joly et al., 2017)

Ahora bien, estudios aleatorizados han demostrado una supervivencia de 6 meses en un 78% para plasmaféresis vs 49% para la infusión de plasma y una tasa de respuesta de 47% vs 27%, respectivamente. (Kremer Hovinga et al., 2017) (Matsumoto et al., 2017) La solución de albumina sérica no se recomienda como reemplazo, ya que, no aporta ADAMTS13. (Matsumoto et al., 2017)

Las infusiones regulares de plasma son eficaces para prevenir episodios agudos en PTTc, pero, no existen pautas oficiales de cuándo se debe iniciar un régimen de plasma profiláctico. (Alwan et al., 2019) (Kremer Hovinga et al., 2017) Se administra plasma a un volumen de 5-10ml/kg una vez cada 2 a 3 semanas, tratando de recolectarlo del menor número de donadores posibles para evitar los riesgos infecciosos asociados a las transfusiones. (Matsumoto et al., 2017)

Esteroides: la justificación del uso de esteroides en la PTTi es su naturaleza inmune y se espera que suprima la producción de anticuerpos. (Bae et al., 2022; Matsumoto et al., 2017) (Zheng, 2021) La metilprednisolona se utiliza en dosis altas de 10mg/kg/d durante 3 días y luego 2.5mg/kg/d es más eficaz que la dosis estándar de 1mg/kg/d. (Sukumar et al., 2021) Además, se implementa como adyuvante de la aféresis. A pesar de que todo el nivel de evidencia del uso de esteroides es bajo se justifica su implementación como terapia de primera línea, dado que con un bajo costo y con pocos efectos adversos graves con uso de terapia en corto tiempo disminuye la mortalidad antes del uso de aféresis se reportó una respuesta del 55% en un plazo de 48h a 72h del tratamiento con esteroides. (Kremer Hovinga et al., 2017; Zheng et al., 2020b)(Joly et al., 2017)

Por consiguiente, se deben considerar dosis más bajas de esteroides en pacientes de edad avanzada o con diabetes mellitus en el contexto de infección grave. (Matsumoto et al., 2017) Las dosis altas de esteroides vs dosis estándar lograron una remisión al cabo de 23 días de tratamiento de 77% vs 47%, respectivamente. Se ha reportado la disminución en el número de sesión de plasmaféresis al adicionar esteroides para lograr remisión. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Un pequeño ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado comparó la prednisona con la ciclosporina A como complemento a la plasmaféresis, demostrando superioridad de la prednisona en tratamiento inicial.(Sukumar et al., 2021)

Rituximab: el anticuerpo monoclonal anti CD20 humanizado se utilizó por primera vez en pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento convencional y se logró una remisión en estos pacientes con recurrencia o refractarios hasta en un 89%. El grupo de Reino Unido reportó en 2011 que el tratamiento con rituximab en primera línea resultó en hospitalización más corta y que ello previene recaídas posteriores hasta 74% en comparación

con el grupo con tratamiento estándar sin rituximab. (Bae et al., 2022) (Jestin et al., 2018) (Joly et al., 2017) (Westwood et al., 2013) (Wieland et al., 2015) Los pacientes refractarios continuaron con el tratamiento con aféresis y esteroides mediante la adición de rituximab de forma semanal a dosis de 375mg/m² por 4 semanas; esto se asoció a una disminución rápida y sustancial de células B periféricas, a una recuperación más frecuente de la actividad de ADAMTS13 y a un agotamiento más eficaz de autoanticuerpos antiADAMTS13 (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021).

Es importante saber que el tratamiento con Rituximab requiere al menos de 10-14 días para demostrar impacto clínico, asimismo, se debe administrar posterior a la implementación de la plasmaféresis (Matsumoto et al., 2017). Un grupo francés informó sobre la eficacia del rituximab preventivo en pacientes con PTTi con actividad de ADAMTS13 menor al 10% durante la remisión, lo que llevó a una reducción significativa en la tasa de recaídas. (Bae et al., 2022)

Ahora bien, la complicación más grave del rituximab es la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la cual se estima en 1 en 25000 en general o 1 en 500000 para pacientes con enfermedades autoinmunes; no obstante, ante su baja incidencia podría justificar el tratamiento preventivo de recaída en pacientes con PTTi. (Jestin et al., 2018)

Caplacizumab: inmunoglobulina de dominio variable único, humanizado y originaria de las llamas con una estructura de 259 aminoácidos que se dirige al dominio A1 del FvW, con esto inhibe la agregación plaquetaria mediada por FvW y posterior trombosis microvascular, esto a velocidades altas de cizallamiento, pero no así a velocidades bajas. (Bae et al., 2022) (Chen & Shortt, 2022) (Le Besnerais et al., 2019) (Sukumar et al., 2021) (Zheng, 2021) Su eficacia y seguridad fue valorada en los ensayos de fase 2 TITAN y fase 3 HERCULES; la mediana de normalización de plaquetas y la estancia hospitalaria fue más

corta que con placebo con disminución en la tasa de refractariedad. El efecto adverso más común asociado a caplacizumab fue el sangrado mucocutáneo de grado leve a moderado. (Bae et al., 2022) (Knoebl et al., 2020) (Sukumar et al., 2021) (Zheng, 2021) La dosis de carga fue de 10mg intravenoso, seguido de 10mg vía subcutánea cada día. (Bae et al., 2022)

Vincristina: a dosis de 1mg/m² se administra vía intravenosa a velocidad lenta de infusión y se restringe a una dosis para evitar neurotoxicidad o supresión de la médula ósea. (Matsumoto et al., 2017) Se utilizaba en la era prerituximab para los pacientes refractarios, logrando una remisión estable en hasta 73% de los pacientes, pero la confianza de los hematólogos a este fármaco ha ido en disminución, tanto así que ha sido llevada prácticamente al desuso. (Joly et al., 2017; Kremer Hovinga et al., 2017)

Ciclosporina A: se utiliza vía oral a 4mg/kg/día en dos dosis, se deben mantener niveles sanguíneos en 100-200ng/ml (Matsumoto et al., 2017); es un tratamiento eficaz en la PTT refractaria a tratamiento. También se ha empleado como terapia de primera línea junto a la aféresis y ha mejorado la actividad de ADAMTS13 mediante la supresión de los anticuerpos anti-ADAMTS13; sin embargo, algunos estudios han mostrado que no hay diferencia entre su uso o esteroides en primera línea, por lo cual, ha permanecido como terapia en paciente refractario. (Joly et al., 2017; Kremer Hovinga et al., 2017)

Esplenectomía: durante mucho tiempo se utilizó como último recurso en pacientes con PTT antes del uso de plasmaféresis con resultados variables. Actualmente bajo un estudio que realizó un seguimiento durante 9 años en 33 pacientes con PTT recurrente o refractaria se logró llevar a remisión a todos estos excepto a uno y la sobrevida libre de recaídas a 10 años fue de 70%. En caso de escoger esta terapia en paciente refractario se debe realizar de manera laparoscópica y el paciente debe estar lo más estable posible. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Bortezomib: inhibe selectiva y reversiblemente la subunidad del proteosoma 26S, puesto que altera la degradación de proteínas ubiquitinadas, dando como resultado una reducción de la proliferación celular y un aumento de la apoptosis. (Chen & Shortt, 2022) Por lo tanto, se utilizó de manera efectiva para eliminar las células plasmáticas productoras de anticuerpos anti-ADAMTS13 en pacientes resistentes al tratamiento habitual. (Bae et al., 2022) (Kremer Hovinga et al., 2017) (Sukumar et al., 2021)

N-Acetilcisteína: inhibe la adherencia de las plaquetas a los multímeros de FvW anclados en las células endoteliales y reduce el tamaño de los multímeros solubles de FvW de alto peso molecular (Chen & Shortt, 2022) (Le Besnerais et al., 2019) (Sukumar et al., 2021). Encima, produce reducción del enlace 1278-1458 de disulfuro en el dominio A1 del FvW que es importante para la unión a la glicoproteína Iba de las plaquetas. (Kremer Hovinga et al., 2017)

Aspirina: este se podría aplicar cuando se obtengan conteos plaquetarios mayores a 50000/uL, además, se podrían implementar dosis de 81-100mg una vez al día hasta el término del uso de esteroide. (Matsumoto et al., 2017)

Transfusión: Los glóbulos rojos empacados se indican en pacientes con trastornos cardíacos con niveles de hemoglobina menor a 8g/dl, la transfusión de plaquetas puede estar indicada para pacientes con hemorragia potencialmente mortal, no así de manera profiláctica, ya que más bien puede agravar la trombosis.(Matsumoto et al., 2017)

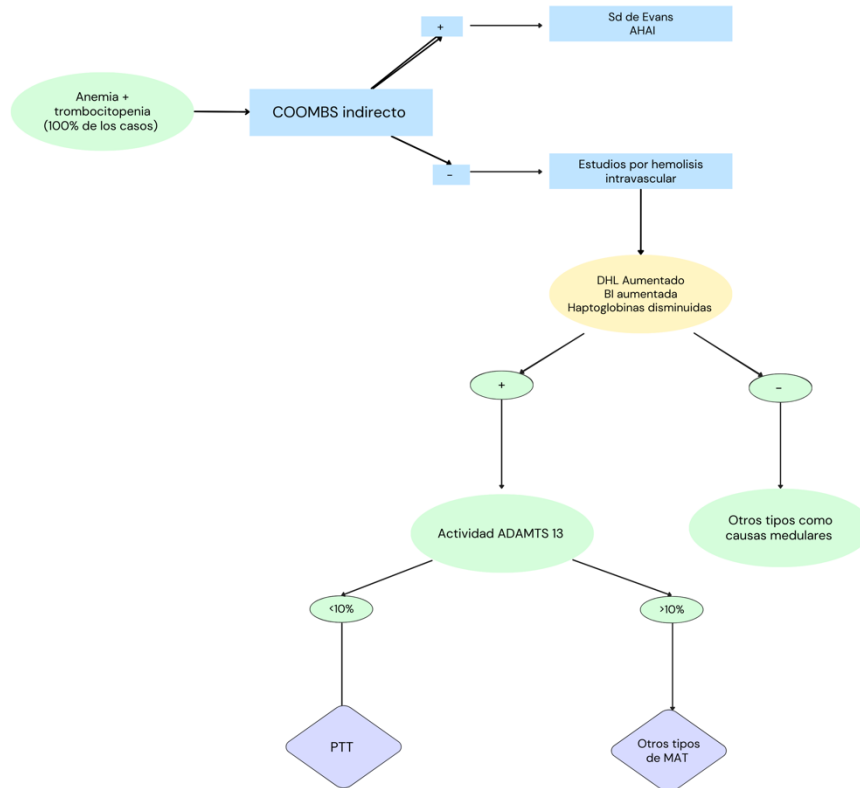
Ciclofosfamida: se utiliza a dosis de 500mg/m² y se administra una vez al día por 2 horas de infusión. Una sola dosis, esto con el fin de evitar la supresión de medula ósea. (Matsumoto et al., 2017)

Daratumumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti CD38. Este es una glicoproteína transmembrana tipo II con actividad ectoenzimática que es ampliamente

expresada en las células plasmáticas. La unión de daratumumab a CD38 se ha usado en pacientes con resistencia al tratamiento en series de casos, ya que induce citotoxicidad dependiente del complemento, la toxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos. (Chen & Shortt, 2022)

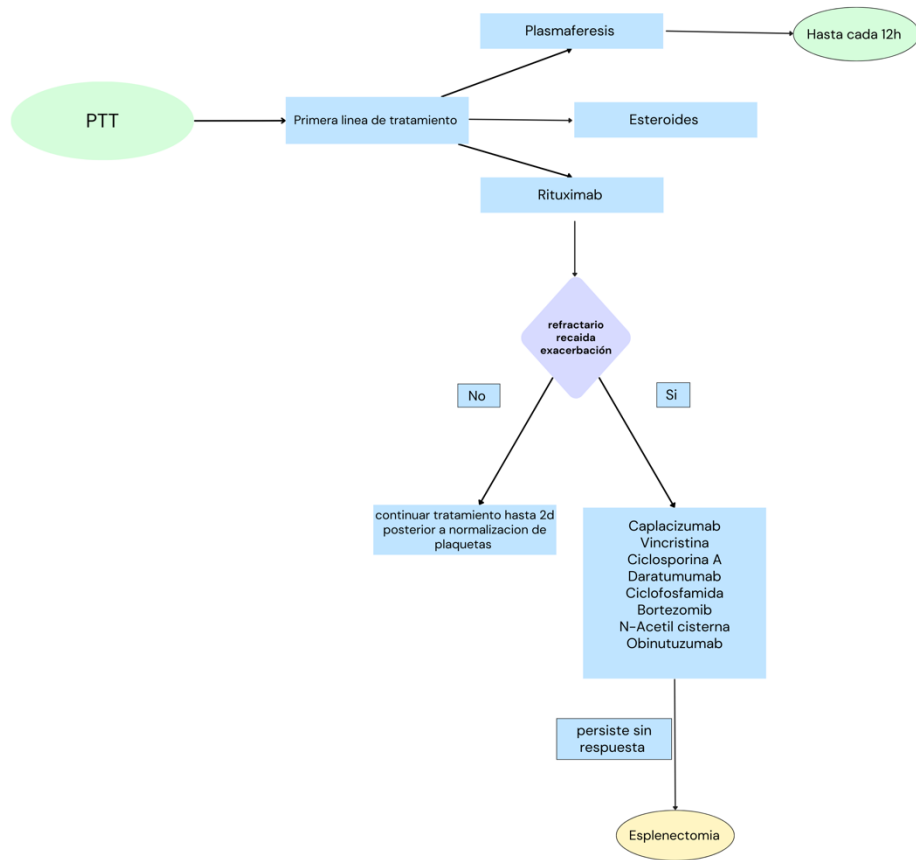
Obinutuzumab y ofatumumab: Se realizó un estudio con estos anti CD20 en pacientes que se encontraban en recaída y que previamente habían recibido esquemas de tratamiento con rituximab, logrando una remisión completa en un 90% de los casos. La respuesta se observa posterior a 2 semanas de inicio del tratamiento, por lo cual deben ser considerados como una opción en pacientes que no puedan recibir tratamiento con rituximab. (Doyle et al., 2022)

Algoritmo diagnostico de PTT



PTT

Algoritmo de tratamiento



CAPITULO IV

Conclusiones:

- La Púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad de poca incidencia, pero si no es abordada de manera temprana tiene alto índice de mortalidad.
- Su aparición en algunas ocasiones se asocia a patologías de fondo como el VIH, así como a al embarazo.
- La péntada clásica es poco común y la anemia microangiopática con trombocitopenia profunda debe hacer sospechar de la patología.
- Dentro de la fisiopatología de esta patología, el déficit genético de ADAMTS13 y la presencia de autoanticuerpos contra el ADAMTS 13 son la razón de esta.
- El uso de escalas como PLASMIC score nos ayuda a tener una mayor sospecha diagnóstica y poder iniciar de manera más oportuna el tratamiento.
- Las secuelas de todo tipo son poco estudiadas en estos pacientes, pero se debería dar un seguimiento más profundo de estas con el fin de poder documentarlas y así valorar la posibilidad de prevención.
- Se debe tener más en mente los términos de recaída, refractariedad y exacerbación con el fin de poder tener un plan terapéutico.
- El flujograma creado en este trabajo será guía para el diagnóstico con el fin de hacer un diagnóstico diferencial oportuno para el inicio de la terapia.
- El flujograma de manejo será fundamental para evitar al máximo recaídas, refractariedad y exacerbación para tener claro las posibilidades terapéuticas en caso que estas se presenten.

CAPITULO V

Bibliografia

1. Alwan, F., Vendramin, C., Liesner, R., Clark, A., Lester, W., Dutt, T., Thomas, W., Gooding, R., Biss, T., Watson, H. G., Cooper, N., Rayment, R., Cranfield, T., van Veen, J. J., Hill, Q. A., Davis, S., Motwani, J., Bhatnagar, N., Priddee, N., ... Scully, M. (2019). Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, *133*(15), 1644–1651. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-884700>
2. Bae, S. H., Kim, S. H., & Bang, S. M. (2022). Recent advances in the management of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Research*, *57*(S1), 37–43. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022005>
3. Chen, M., & Shortt, J. (2022). Plasma Cell Directed Therapy for Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP). *Transfusion Medicine Reviews*, *36*(4), 204–214. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2022.09.001>
4. Contreras, E., De La Rubia, J., Del Río-Garma, J., Díaz-Ricart, M., García-Gala, J. M., & Lozano, M. (2015). Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Medicina Clinica*, *144*(7), 331.e1-331.e13. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.013>
5. Coppo, P., Cuker, A., & George, J. N. (2019). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. In *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 3, Issue 1, pp. 26–37). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/rth2.12160>
6. Doyle, A. J., Stubbs, M. J., Dutt, T., Lester, W., Thomas, W., van Veen, J., Hermans, J., Cranfield, T., Hill, Q. A., Clark, A., Bagot, C., Austin, S., Westwood, J. P., Thomas, M., & Scully, M. (2023). Long-term risk of relapse in immune-mediated thrombotic

thrombocytopenic purpura and the role of anti-CD20 therapy. *Blood*, *141*(3), 285–294.
<https://doi.org/10.1182/blood.2022017023>

7. Doyle, A. J., Stubbs, M. J., Lester, W., Thomas, W., Westwood, J. P., Thomas, M., Percy, C., Prasannan, N., & Scully, M. (2022). The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, *198*(2), 391–396. <https://doi.org/10.1111/bjh.18192>
8. Franch-Sarto, M., Alonso Nogués, E., & Xicoy Cirici, B. (2020). Multiple relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicina Clinica Practica*, *3*(4–5).
<https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2020.100138>
9. Halkidis, K., & Zheng, X. L. (2022). ADAMTS13 conformations and mechanism of inhibition in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *20*(10), 2197–2203. <https://doi.org/10.1111/jth.15822>
10. Hrdinová, J., D'Angelo, S., Graça, N. A. G., Ercig, B., Vanhoorelbeke, K., Veyradier, A., Voorberg, J., & Coppo, P. (2018). Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: Interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica*, *103*(7), 1099–1109.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2016.151407>
11. Jestin, M., Benhamou, Y., Schelpe, A. S., Roose, E., Provôt, F., Galicier, L., Hié, M., Presne, C., Poullin, P., Wynckel, A., Saheb, S., Deligny, C., Servais, A., Girault, S., Delmas, Y., Kanouni, T., Lautrette, A., Chauveau, D., Mousson, C., ... Coppo, P. (2018). Preemptive rituximab prevents long-term relapses in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, *132*(20), 2143–2153.
<https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-840090>

12. Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, *129*(21), 2836–2846. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>
13. Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2019). An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Review of Hematology*, *12*(6), 383–395. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1611423>
14. Knoebl, P., Cataland, S., Peyvandi, F., Coppo, P., Scully, M., Kremer Hovinga, J. A., Metjian, A., de la Rubia, J., Pavenski, K., Minkue Mi Edou, J., De Winter, H., & Callewaert, F. (2020). Efficacy and safety of open-label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(2), 479–484. <https://doi.org/10.1111/jth.14679>
15. Kremer Hovinga, J. A., Coppo, P., Lämmle, B., Moake, J. L., Miyata, T., & Vanhoorelbeke, K. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*, 1–17. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.20>
16. Kremer Hovinga, J. A., & George, J. N. (2019). Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*, *381*(17), 1653–1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813013>
17. Kremer Hovinga, J. A., Heeb, S. R., Skowronska, M., & Schaller, M. (2018). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *16*(4), 618–629. <https://doi.org/10.1111/jth.13956>
18. le Besnerais, M., Veyradier, A., Benhamou, Y., & Coppo, P. (2019). Caplacizumab: a change in the paradigm of thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Expert*

Opinion on Biological Therapy, 19(11), 1127–1134.
<https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1650908>

19. Li, A., Khalighi, P. R., Wu, Q., & Garcia, D. A. (2018). External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(1), 164–169. <https://doi.org/10.1111/jth.13882>
20. Matsumoto, M., Fujimura, Y., Wada, H., Kokame, K., Miyakawa, Y., Ueda, Y., Higasa, S., Moriki, T., Yagi, H., Miyata, T., & Murata, M. (2017). Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *International Journal of Hematology*, 106(1), 3–15. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2264-7>
21. Pascual-Izquierdo, C., del Rio-Garma, J., de la Rubia, J., Viejo, A., Mingot, E., Cid, J., Solanich, X., Fernández-Sojo, J., Martín-Sánchez, J., Hernández, L., García-Gala, J. M., Alonso, N., González, V., Oliva, A., Gómez-Seguí, I., Goterris, R., Guerra, L., García-Candel, F., Fernández-Docampo, M., ... Vidán, J. (2021). Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Clinical Apheresis*, 36(4), 563–573. <https://doi.org/10.1002/jca.21894>
22. Sadler, J. E. (2017). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 130(10), 1181–1188. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431>
23. Scully, M. (2019). Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, 104(10), 1916–1918. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.225896>
24. Shaw, R. J., & Dutt, T. (2022). Mind and matter: The neurological complications of thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 197(5), 529–538. <https://doi.org/10.1111/bjh.18127>

25. Stubbs, M. J., Coppo, P., Cheshire, C., Veyradier, A., Dufek, S., Levine, A. P., Thomas, M., Patel, V., Connolly, J. O., Hubank, M., Benhamou, Y., Galicier, L., Poullin, P., Kleta, R., Gale, D. P., Stanescu, H., & Scully, M. A. (2022). Identification of a novel genetic locus associated with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*, *107*(3), 574–582. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.274639>
26. Sui, J., Zheng, L., & Zheng, X. L. (2022). ADAMTS13 Biomarkers in Management of Immune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0050-ra>
27. Sukumar, S., Lämmle, B., & Cataland, S. R. (2021). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(3), 1–24. <https://doi.org/10.3390/jcm10030536>
28. Wada, H., Matsumoto, T., & Yamashita, Y. (2014). Natural History of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, *40*(8), 866–873. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395154>
29. Westwood, J. P., Webster, H., McGuckin, S., McDonald, V., Machin, S. J., & Scully, M. (2013). Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: Benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *11*(3), 481–490. <https://doi.org/10.1111/jth.12114>
30. Wieland, I., Kentouche, K., Jentsch, M., Lothschütz, D., Graf, N., & Sykora, K. W. (2015). Long-term remission of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after Rituximab in children and young adults. *Pediatric Blood and Cancer*, *62*(5), 823–829. <https://doi.org/10.1002/pbc.25398>

31. Zheng, X. L. (2021). The standard of care for immune thrombotic thrombocytopenic purpura today. In *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 19, Issue 8, pp. 1864–1871). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jth.15406>
32. Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R. A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., & Peyvandi, F. (2020a). ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(10), 2486–2495. <https://doi.org/10.1111/jth.15006>
- Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R. A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., & Peyvandi, F. (2020b). ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(10), 2496–2502. <https://doi.org/10.1111/jth.15010>

Abreviaturas y acrónimos

PTT Púrpura trombocitopenica trombótica

PTTc: purpura trombocitopenica trombótica congénita.

PTTi: purpura trombocitopenica inmune

CID: coagulación intravascular diseminada

MAT: microangiopatía trombótica

VIH: virus inmunodeficiencia humana

FvW: factor de Von Willebrand

CFH: factor H del complemento

