

11218

2
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"RESOLUCION DE LA PURPURA
TROMBOCITOPENICA TROMBOTICA CON EL
RECAMBIO PLASMATICO UTILIZANDO PLASMA
LIBRE EN CRIOPRECIPITADOS"

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

DRA. DULCE MARIA GRAILLET JUAREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

H E M A T O L O G I A



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

260341



Universidad Nacional
Autónoma de México

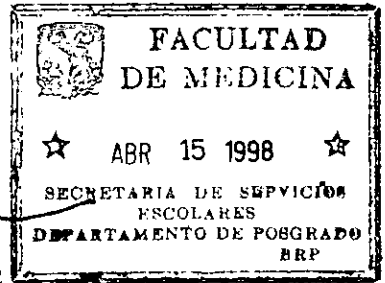
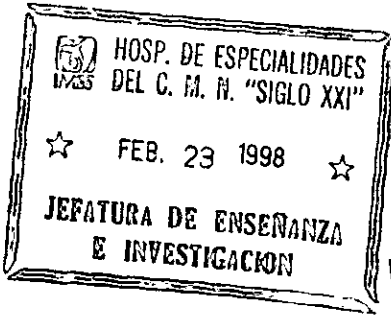


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Doctor

NIELS H WACHER RODARTE

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Doctor

JAVIER PIZZUTO CHÁVEZ

Jefe de Servicio de Hematología y Asesor de Tesis
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Doctora

SUE CYNTHIA GÓMEZ CORTES

Médico adscrito al Servicio de Hematología y Asesor de Tesis
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Y EL SEÑOR DIJO.....

*Te prestaré por un tiempo a un hijo mio
para que lo ames mientras viva,
podrán ser seis, siete años,
diez o treinta, hasta que lo llame.*

*Podrás cuidarlo?
Quiero que aprenda a vivir,
he buscado a un maestro
y le he elegido a tí.*

*Le enseñaras?
No te ofrezco que se quedará contigo,
sólo te lo presto,
porque lo que va a la tierra
a Mí regresara.*

*El dará la ternura, la alegría
y toda la comprensión de su juventud.*

*Y el día que lo llame
Tú no llorarás ni me odiarás
por regresarlo conmigo,
su ausencia corporal
quedará compensada con los muchos
y agradables recuerdos
y con ello tu luto será más llevadero
y habrás de decir con agradecida humildad*

¡SEÑOR HAGASE TU VOLUNTAD!

DEDICATORIAS

A DIOS:

Te agradezco el mantenerme viva y haberme ayudado, iluminando mi entendimiento y camino logrando a través de tí cumplir esta meta.

A MIS PADRES:

Sr. Gastón Graillet Prigadaa (in memoriam)

Por que sé que de tenerte a mi lado hubiera contado con todo tu apoyo, vaya pues este trabajo a la memoria de un gran hombre que nos dejó como enseñanza que con sacrificios puede uno lograr superarse a pesar de todas las dificultades que puedan presentarse en nuestro camino y lograr las metas que nos proponemos.

Sra. Amelia Juárez de Graillet.

A tí madre por ser la mujer más extraordinaria y valiosa que tengo en mi vida, te agradezco todo el apoyo y confianza que siempre me has dado, gracias por enseñarnos lo difícil que puede ser la vida pero lo fácil que puede convertirse poniendo empeño y dedicación en todas nuestras obras, **TE QUIERO MUCHO.**

A mis asesores de tesis:

Dra Gómez y Dr Pizzuto.

Por ayudarme a concluir este trabajo y permitir compartir con Ustedes sus conocimientos y enseñanza.

A todos los Médicos del Servicio de Hematología del CMN SIGLO XXI:

Por su empeño y dedicación en la enseñanza para la formación de nuestro aprendizaje como médicos residentes.

A TODOS MIS HERMANOS:

Agradeciendo la confianza depositada en mí.

MELISSA:

Que sirva como ejemplo para que día a día te superes más y puedas lograr todas la metas que te propongas.

MANUEL:

Gracias tanto por tu apoyo moral como económico y por haber despertado en mí el espíritu de la superación personal.

A MI TIA.

Dra. Olga Juarez

Por enseñarme el camino de la rectitud en esta profesión, siguiendo tu ejemplo de responsabilidad y amabilidad hacia nuestros pacientes.

A TI MARIO:

Gracias por todo el gran apoyo que siempre me has brindado, por el sacrificio de la lejanía y soledad al separarnos para realizar esta Especialidad, por tu paciencia, cariño y amor que siempre me has profesado. **TE AMO...**

A LAS FAMILIAS:

Márquez Nava y Peña Hernández:

Por la bella amistad que me han ofrecido, por todo su apoyo dado para la realización de esta meta, su cariño y confianza. **GRACIAS POR TODO.**

A MIS AMIGOS:

María Peña Hernández, Conchis Mtz, Yolanda Lugo y a todos los residentes de 2o año de Hematología:

Les agradezco todos los bellos momentos, el compartir con todos Ustedes una parte de mi vida y por esta maravillosa amistad.

Y a todas aquellas personas que directa o indirectamente participaron y me apoyaron en esta etapa de mi vida contando por siempre con mi amistad.

DULCE MARIA.....

INDICE

	Pág.
ANTECEDENTES	1
OBJETIVO	18
MATERIAL Y METODOS	19
RESULTADOS	25
CONCLUSIONES	28
TABLAS Y GRAFICAS	30
BIBLIOGRAFIA	43

ANTECEDENTES.

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un síndrome de causa y patogénesis desconocida, caracterizada básicamente por anemia hemolítica microangiopática, déficits neurológicos evanescentes, falla renal y fiebre, su importancia radica en que sin tratamiento tiene una mortalidad elevada que puede llegar a ser mayor del 90% y las complicaciones trombóticas de la patología debido a la presencia de trombos ricos en plaquetas es el responsable de eventos isquémicos que caracterizan ésta enfermedad, incluyendo ambos: deterioro renal y neurológico (1,4,5).

Esta entidad nosológica ha recibido múltiples nombre entre ellos: Enfermedad o Síndrome Moschcowitz, anemia hemolítica microangiopática trombótica, acro-angiotrombosis trombocítica, trombosis arterial y arteriolar diseminada, síndrome trombosis plaqueta, púrpura trombocitopénica trombohemolítica y una variedad de otros nombre, actualmente es denominada como Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) (1,2,3).

Fue reconocida por primera vez en 1925 por Moschcowitz, quien empleo el término "anemia pleiocrómica febril aguda con trombosis hialina de capilares y arteriolas terminales" al describir el caso de una mujer de 16 años con anemia, petequias, fiebre, parálisis y proteinuria. Cuatro casos similares fueron entonces reportados como anemia y púrpura trombocitopénica por George Baerh quien primero sugirió el rol de la agregación plaquetaria intravascular en la patogénesis

de la enfermedad. En 1947 Karl Singer introduce el término Púrpura trombocitopénica trombótica, en 1955 Von Charlott Gasser utiliza el término "Síndrome Urémico Hemolítico" (SUH) al describir 5 casos de niños con trombocitopenia, anemia hemolítica coombs negativo y falla renal (1,2,3).

En efecto, ambos PTT y SUH describen síndromes de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con agregación plaquetaria en la micro circulación (microangiopatía trombótica), por lo que, PTT se usa para describir los casos de adultos con microangiopatía trombótica con signos neurológicos predominantes y SUH es el término preferido para describir casos de niños con alteración renal (1).

Tanto la PTT como el SUH comparten la misma lesión histológica - ensanchamiento del espacio subendotelial y trombo plaquetario intraluminal- y un proceso patofisiológico similar, que entre consumo plaquetario y disrupción eritrocítica en la micro circulación dañada conduce a trombocitopenia y anemia hemolítica (1).

La PTT es más común en las mujeres que en los varones (proporción 3:2) y la incidencia es máxima en personas de 30 a 40 años con una incidencia global de un caso en un millón. Esta enfermedad es progresiva y fatal sin tratamiento, con un rango de mortalidad del 93%, con 72% de pacientes falleciendo en un lapso de 90 días (5,6).

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.

El daño endotelial es el principal evento en el desarrollo de la enfermedad, tiene una capacidad disminuida para formar prostaciclina (PGI₂), la cual es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y es sintetizada por el endotelio vascular (1).

Se ha analizado el papel potencial de los defectos del metabolismo del Factor de Von Willebrand (FvW), en condiciones normales, los multímeros grandes de FvW sintetizados por las células endoteliales adquieren tamaño normal en el plasma, dicha transformación puede llevarse a cabo por medio de un sistema de despolimerasas o por degradación proteolítica o disrupción de los puentes disulfuro intramoleculares de FvW. En la PTT de este proceso, quizás por efecto de un inhibidor de las despolimerasas (Factor "PTT") puede motivar la acumulación de multímeros de FvW muy grandes y se comprueba que aglutinan las plaquetas in vitro. Por lo que estos multímeros pueden constituir el factor agregante plaquetario que inicia la PTT por promoción de la aglutinación intravascular y el depósito de grumos plaquetarios en las superficies endoteliales.(1,2,16,17)

Inusualmente los grandes multímeros del Factor de Von Willebrand (FvW) en el plasma de pacientes con PTT son considerados como evidencia de disfunción celular endotelial vascular. Estos multímeros no circulan normalmente, pero son almacenados en los cuerpos celulares de Weibel-Palade del endotelio y su presencia en la sangre periférica refleja daño endotelial.(1,17)

Los pacientes con PTT aguda pueden tener diferentes anomalías en el patrón multimérico del FvW- incluyendo cualquiera, la presencia inusual de multímeros grandes del FvW o una relativa disminución en el plasma de las formas del FvW-, las cuales suelen normalizarse después de la remisión. (17)

Aunque parece indudable que las manifestaciones propias de la PTT derivan de las lesiones trombóticas, la etiología de estos es incierta, de acuerdo con el concepto tradicional esta enfermedad es una vasculitis, los estudios de inmunofluorescencia sugieren que el compromiso subendotelial en expresión expone el colágeno y la membrana basal con el consiguiente depósito de plaquetas y fibrina, según esta hipótesis la patología endotelial precede a la trombosis. (16,17)

Otras investigaciones se centran en la búsqueda de alteraciones sanguíneas que puedan provocar agregación plaquetaria intravascular, la evaluación adicional de éste fenómeno reveló la existencia de inhibidores del factor de agregación plaquetaria denominados como IFAP, cuyo déficit puede explicar la agregación plaquetaria en la PTT. (16,18,19)

CUADRO CLÍNICO.

Las manifestaciones clínicas son secundarias a la formación de trombos en las arteriolas a consecuencia de una agregación plaquetaria diseminada, se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática (96 a 100%), trombocitopenia (96 a 100%),

anormalidades neurológicas oscilantes (63%), nefropatía (67%) y fiebre (30%).
(1,19)

El comienzo suele ser súbito, las manifestaciones iniciales más comunes son las neurológicas y las hemorrágicas, al principio la anemia y la trombocitopenia suelen ser acentuadas, la fiebre aparece más tarde (16). Las alteraciones neurológicas se describen como intermitentes y fluctuantes, se advierte cefalea, confusión estupor, coma, hemiparesia, parálisis de pares craneales y convulsiones de distintos tipos.
(1,19)

La causa de la fiebre es desconocida puede atribuirse al compromiso del centro de la termo regulación en el hipotálamo, a necrosis tisular o bien relacionada a los productos de hemolisis o liberación de citocinas desde los leucocitos dañados.(17)

Pueden agregarse otros eventos, encontrándose en ocasiones arritmias y otros signos de compromiso cardíaco, trastornos gastrointestinales y dolor abdominal que puede ser atribuido a pancreatitis secundaria a oclusión trombótica de las arteriolas del páncreas con infarto pancreático.(20)

Manifestaciones infrecuentes se han reportado como fenómeno de Raynaud's, hipertensión maligna, periarteritis y agammaglobulinemia.(19,20)

CLASIFICACIÓN.

De acuerdo a su inicio, curso y respuesta terapéutica, la PTT es clasificada en aguda idiopática y PTT refractaria crónica. Las formas secundarias asociadas con embarazo, infecciones virales, bacterianas, enfermedades autoinmunes, cáncer, trasplante de órganos y terapia inmunosupresora y antineoplásica (mitomicina y ciclosporina) han sido también reconocidas.(1)

PTT AGUDA : es más frecuente en mujeres con rango mujer:varón 3:2, con mayor incidencia en la tercera década de la vida. Una fase prodrómica semejando una enfermedad viral se reporta hasta en el 40% de los pacientes. Casos esporádicos de PTT y colitis hemorrágica han sido asociados con E coli verotoxina. (1,2). Cerca del 90% de los pacientes presentan un inicio abrupto de signos neurológicos, púrpura y fiebre, dominando el cuadro los síntomas neurológicos, siendo la cefalea, somnolencia y confusión los más comunes asociados frecuentemente con déficits neurológicos focales o convulsiones y eventualmente estupor y coma, estos síntomas son fluctuantes y probablemente reflejan la formación de trombos y dispersión en la micro circulación cerebral.(1) La púrpura es una consecuencia de la severa trombocitopenia y puede asociarse a la presencia de epistaxis, hematuria, hemoptisis, menorragias y hemorragia gastrointestinal, la fiebre siempre es una hallazgo constante, la oliguria es rara, pero algún grado de compromiso renal esta presente en 40 a 80% de los casos y ciertas anomalías urinarias, incluyendo hematuria microscópica y proteinuria son frecuentes (2). Otros signos de compromiso orgánico como arritmias, falla cardiaca, infiltrados

intersticiales y alveolares pulmonares e insuficiencia pancreática pueden estar presentes. (3) En ocasiones el curso puede ser fulminante, con una elevada mortalidad que ocurre durante la fase aguda debido al daño neurológico o hemorragias, sin embargo los pacientes con PTT aguda se recuperan completamente en pocas semanas.(1,6)

PTT REFRACTARIA CRÓNICA: algunos autores consideran que estos casos pueden ser considerados como una forma diferente de resistencia al plasma o de PTT dependiente de plasma. Las recaídas se esperan en un periodo de 4 semanas o más de un episodio agudo, usualmente como una consecuencia de interrupción prematura del tratamiento, estas formas de recaídas, interesantemente se han reportado en niños pero con hallazgos clínicos de SUH.(7,8)

Una variante extremadamente rara de PTT en recaída es caracterizada por episodios frecuentes con intervalos libres de síntomas, esta forma, también conocida como "refractaria crónica" o bien "PTT recayendo frecuentemente" es asociado con persistencia de multímeros anormalmente grandes del FvW en la circulación, se considera que probablemente estos multímeros anormalmente grandes del FvW pueden ser liberados en la circulación por el endotelio vascular cronicamente expuesto por auto anticuerpos o inmunocomplejos circulantes que pueden favorecer la agregación plaquetaria y la recurrencia de la enfermedad.(9)

FORMAS SECUNDARIAS.

EMBARAZO: la relación causa-efecto entre el embarazo y PTT aguda no es clara, la edad media gestacional al inicio de los síntomas es a las 23.5 semanas y 58% de pacientes los presentan dentro de las 24 semanas de gestación. Se ha considerado que la presencia de anticuerpos circulantes o complejos antígeno-anticuerpo causados por una aberración autoinmune primaria, induce daño endotelial y consecuentemente PTT, el diagnóstico de PTT puede ser oscurecido por signos de eclampsia o de SUH.(1,10,11)

Estos pacientes requieren tratamiento continuo con recambio plasmático antes del parto, Weinwer describe un rango de mortalidad materna global de 44% en una serie de 45 pacientes con embarazo asociado a PTT, el rango de mortalidad fue del 68%; en 28 pacientes quienes no recibieron terapia con plasma comparado con 0% en 17 pacientes quienes recibieron infusión de plasma o bien recambio plasmático.
(12)

INFECCIONES: la PTT se ha asociado con infecciones bacterianas incluyendo verotoxina producida por E coli, Shigella disenteriae, Salmonella typhi, Campylobacter jejuni, Yersinia, Pneumococos, micoplasmas así como infecciones virales incluyendo los virus Coxsackie B, echovirus, Epstein Barr, herpes simple y virus de la inmunodeficiencia humana.(13,14)

ENFERMEDADES SISTEMICAS: el lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad subyacente más común teniéndose un rango de prevalencia entre 0.5% a 23%, pero también se han documentado asociaciones con el Síndrome de Sjögrens, artritis reumatoide y poliarteritis.(1)

CÁNCER Y QUIMIOTERAPIA: la microangiopatía trombótica complica alrededor del 6% de los casos de carcinoma metastásico y el cáncer gástrico ocupa la mitad de los casos. La PTT ha sido descrita en 2 a 10% de pacientes con cáncer tratados con mitomicina, el rango de mortalidad es del 60 al 70% y ocurre dentro de los primeros meses.(15)

DIAGNOSTICO.

La trombocitopenia y la anemia hemolítica microangiopática son los principales hallazgos de laboratorio en PTT; el descenso en la cuenta de plaquetas refleja la agregación plaquetaria intravascular por lo que la anemia hemolítica es probablemente la consecuencia de la fragmentación mecánica de los eritrocitos durante su paso a través de la micro circulación parcialmente ocluida. La agregación plaquetaria intravascular reduce la sobrevivida plaquetaria y determina la oclusión trombótica de capilares y arteriolas pequeñas. (1,4,5)

El recuento plaquetario es entre 8 000 y 44 000mm³ al inicio de la PTT aguda, la anemia es usualmente severa con hemoglobina de 10gr/dl, las células rojas fragmentadas (esquistocitos) con el aspecto típico de células en casco son las

principales anormalidades en el frotis de sangre periférica revelándose también policromasia, punteado basófilo y glóbulos rojos nucleados, la cifra de reticulocitos se eleva en proporción a la anemia.(1,2)

Otros hallazgos bioquímicos son la presencia positiva de los marcadores de hemólisis, la cual suele ser intravascular, incluyéndose elevación de la hemoglobina libre en plasma así como niveles bajos de haptoglobina y se produce hemoglobinuria y hemosiderinuria, existe además elevación importante de la deshidrogenasa láctica e hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción no conjugada, las concentraciones de DHL y el recuento plaquetario constituyen indicadores sensibles de la respuesta terapéutica.(1,16)

Se documenta la presencia de hematuria, proteinuria, azotemia leve y disfunción hepática, el análisis del líquido cefalorraquídeo señala elevación de las proteínas y cierta xantocromía, menos a menudo es hemorrágico.(17,18)

En la médula ósea se observa hiperplasia normoblástica y aumento de los megacariocitos, las pruebas de coagulación son normales, pero es común notar ligero ascenso de los productos de degradación de la fibrina y leve prolongación del tiempo de trombina. (15)

Para detectar los multímeros de FvW se requieren técnicas especiales como la electroforesis en gel de agarosa y la inmunolectroforesis cruzada.(17)

Los hallazgos electroencefalográficos son inespecíficos y en la tomografía computada (TC) cerebral se identifican áreas transparentes múltiples dispersas. (18)

La confirmación histopatológica de las lesiones de la PTT puede ser difícil, aun en el material de autopsia, los hallazgos histológicos sugiere una interacción anormal entre el endotelio vascular y las plaquetas circulantes como un evento crucial que determina la presencia de las manifestaciones de la enfermedad, el porcentaje de positividad de las biopsias cutáneas y musculares es escaso (32%), las muestras gingivales son "diagnósticas" en cerca del 50% de los casos, pero en la coagulación intravascular diseminada (CID), las vasculitis, el SUH el cuadro es similar. (1,2 18)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

En el diagnóstico diferencial de PTT se incluyen la púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune idiopática, el síndrome de Evans (coexistencia de anemia hemolítica y trombocitopenia), LES, periarteritis nodosa, eclampsia, reacción a drogas, exposición a toxinas, sepsis, anemia aplástica, hemoglobinuria paroxística nocturna, SUH que incluso en algunas de estas situaciones la PTT se ha considerado como una forma secundaria, básicamente estos diagnósticos diferenciales están basados en los hallazgos de anemia, hemolisis y trombocitopenia.(2,3)

Las mujeres embarazadas con eclampsia grave podrían presentar las cinco manifestaciones clásicas que sugieren PTT, la presencia de embarazo, hipertensión y azotemia severa pueden ayudar en la diferenciación clínica de la PTT.(2,13,14)

TRATAMIENTO Y PRONOSTICO.

Desde 1964 se ha reportado la supervivencia en pacientes con PTT aguda, la cual fue reportada por Ultman únicamente en un 10%, Ridolfi y Bell reportaron 46% de sobrevivida entre 1964 y 1980 que se incremento a un 80 a 90% en dos grandes series publicadas en 1991.(18,20)

Los factores pronósticos incluyen los cuidados intensivos, el diagnóstico temprano que permite la intervención oportuna terapéutica, se describe que uno de los primeros pacientes en 1959 fue tratado con recambio transfusional, múltiples tratamientos han sido empleados simultáneamente, en 1963 se sugirió que la terapéutica con plasma podría ser benéfica, lo anterior marca la dificultad para determinar cual terapia puede ser la efectiva.(3)

TERAPIA CON PLASMA.

La forma más efectiva de tratar la PTT aguda es el recambio plasmático o la infusión de plasma, los rangos globales de respuesta al recambio plasmático inicialmente fue entre 60 y 70%, pero ahora alcanza hasta un 90%, Bukowski y cols. revisaron la terapia de todas las series reportadas y mostraron que el recambio plasmático fue el tratamiento de elección con 76% de respuesta en pacientes.(1,2)

Los resultados de un estudio randomizado comparando el recambio plasmático con la infusión de plasma documento la aparente superioridad del recambio sobre la infusión y estos últimos tuvieron una mortalidad elevada a 6 meses.(3)

Sin embargo la infusión de plasma puede ser considerada como terapia de mantenimiento después de la recuperación observada con el recambio plasmático, los efectos benéficos obtenidos con el recambio plasmático se ha sugerido que son debidos a que con el plasma normal (el cual es infundido durante el procedimiento de recambio) restaura la PGI2 posiblemente por reemplazamiento del potencial antioxidante del plasma o inhibiendo la actividad aglutinante plaquetaria del plasma de la PTT.(1,3)

El plasma fresco congelado inhibe la liberación de multímero inusualmente grandes del FvW desde las células endoteliales o restaura el FvW normal en la circulación, considerándose que el tratamiento inmediato en un episodio agudo de PTT es el recambio plasmático usando plasma depletado de crioprecipitado y así de los grandes multímeros de FvW.(4,8)

En el paciente grave los resultados de la plasmaféresis suelen ser espectaculares. Las manifestaciones neurológicas desaparecen y las alteraciones de laboratorio mejoran en pocas horas, es preciso extraer 2 a 5 litros diarios de plasma (alrededor de 1.5 volúmenes) durante por lo menos 4 días y a veces el procedimiento debe continuarse durante 10 días o más para lograr la remisión completa.(3,4,6)

Sin embargo se ha reportado la presencia de recaídas tempranas y tardías que pueden ocurrir en 20 a 30% de pacientes al suspender el recambio o la infusión de plasma, algunos pacientes pueden responder nuevamente al recambio plasmático, pero las múltiples recaídas pueden ocurrir y la respuesta puede ser retardada.(6,12)

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS.

La razón para el uso de agentes antiplaquetarios (AAP) depende de la evidencia de la difundida agregación plaquetaria en la PTT. El Dextran 70 fue aparentemente usado satisfactoriamente y reportes subsecuentes describen remisiones seguidas al uso de la aspirina (sola o en combinación con dipiridamol), sulfipirazona y ticlopidina. (1,19,20).

Son pocos los reportes en los cuales los agentes antiplaquetarios fueron indicados como monoterapia y la respuesta obtenida fue menor del 15%, las complicaciones de sangrado sugiere que estos medicamentos no deben ser recomendados en la fase aguda de la PTT, y por otro lado, los autores sugieren que pueden ser usados en cuanto se logra la remisión con terapia a base de plasma.(1,4)

Los AAP han sido agregados a la terapia con esteroides, con o sin esplenectomia, los más comúnmente usados son el dipiridamol, la aspirina y el dextran.(18)

CORTICOSTEROIDES.

Bell y colaboradores reportaron recientemente que de 108 pacientes con cualquiera PTT o SUH, 30 tuvieron recuperación con el uso de esteroides como monoterapia, sin embargo estos pacientes tuvieron formas menos severas de PTT sin síntomas neurológicos o tuvieron SUH que en el adulto puede ocasionalmente recuperarse espontáneamente, por lo que su uso como terapia de primera línea puede ser desalentadora.(1,3,4,20)

En la experiencia de Cuttner, la esplenectomía, los esteroides en dosis altas y el dextran son altamente efectivos en el tratamiento de la PTT. Los corticosteroides pueden inicialmente darse como hidrocortisona 800 a 1000mg día por 1 semana y posteriormente iniciar su reducción en las siguientes semanas, después de 2 semanas se inicia prednisona 60mg día disminuyendo a 5mg cada 2 semanas, de no existir respuesta, la plasmaféresis puede intentarse.(3,18,19)

VINCRISTINA.

Son pocos los casos de PTT que concluyen que la vincristina (VCR) puede usarse como terapia de primera línea en PTT aguda, el uso de VCR puede ser considerado en pacientes con enfermedad refractaria o resistente al plasma.(1,9,19)

INMUNOGLOBULINAS.

La evidencia de que las inmunoglobulinas (Igs) inhiben in vitro la agregación plaquetaria en el plasma de pacientes con PTT aguda ha conducido a que algunos autores recomienden su uso en el tratamiento de esta enfermedad.(1)

Las dosis altas de las Igs han sido utilizadas en pacientes resistentes o con recaídas, dado las múltiples causas de PTT, como son las infecciones virales pueden explicar la eficacia de las dosis altas de Ig, la cual es comúnmente usada para prevenir o disminuir infecciones virales en pacientes inmunocomprometidos.(9)

ESPLENECTOMIA.

La esplenectomía fue comúnmente utilizada para tratar la PTT antes del advenimiento de la terapia con plasma, pero actualmente no se considera terapia de primera línea.(3)

Los beneficios observados son la disminución en el rango de recaídas de 2.3 eventos al por año a 0.12 eventos por año, por lo que se ha indicado primeramente para tratar pacientes con trombocitopenia que es refractaria a otras terapias.(19)

TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS.

- La trombocitopenia severa en PTT a conducido a muchos médicos a administrar transfusión plaquetaria con el objeto de prevenir sangrados severos, sin embargo, esto esta contraindicado en PTT aguda, con la excepción de sangrados que comprometan la vida del paciente.(1)

OBJETIVO.

Conocer el porcentaje de éxito en el tratamiento de la PTT con plasmaféresis utilizando plasma libre en crioprecipitados.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1. Diseño de estudio.

Serie de casos.

2. Universo de trabajo.

Se estudiarán los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, del 1o. de Enero de 1991 al 31 de Diciembre de 1996 con diagnóstico de PTT en base a la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, signos y/o síntomas neurológicos evanescentes y disfunción renal, que hayan sido sometidos a recambio plasmático.

3. Descripción de las variables.

VARIABLE INDEPENDIENTE. Recambio plasmático.

VARIABLE DEPENDIENTE. Resolución del cuadro de PTT

Descripción operativa.

RECAMBIO PLASMATICO. Se realizo utilizando un separador de células (Modelo Baxter CS 3000 plus de flujo continuo) y con ácido citrato dextrosa (ACD) como anticoagulante, durante cada procedimiento un volumen plasmático

(aproximadamente 3000cc) es reemplazado con plasma libre en crioprecipitados, en promedio cada recambio es de 1 a 2 volúmenes o bien 40 a 80 ml / Kg. de peso diariamente por lo menos durante una semana.

RESOLUCION DEL CUADRO DE PTT. Se basará de acuerdo a los siguientes criterios de respuesta:

- I. EXITO: si cumplen con todos los siguientes criterios sostenidos por más de una semana después del último recambio plasmático:
 - A. Estado neurológico normal (excepto déficits irreversibles)
 - B. Plaquetas mayor a 150 000/ L
 - C. Hemoglobina mayor a 12gr/dl
 - D. Reticulocitos menor al 1.5%
 - E. Ausencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

- II. FRACASO: si cumple con cualquiera de los siguientes criterios durante la siguiente semana del procedimiento de recambio plasmático:
 - A. Persistencia de las manifestaciones clínicas o de laboratorio de la PTT
 - B. Agravamiento del cuadro de PTT con deterioro neurológico progresivo
 - C. Muerte secundaria a PTT

4. Selección de la muestra.

A. Tamaño de la muestra.

Todos los pacientes con diagnóstico de PTT en los últimos 5 años tratados con plasmaféresis.

B. Criterios de selección.

I. Criterios de inclusión:

1. Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de PTT en los últimos 5 años que hayan sido sometidos a recambio plasmático, independientemente de edad, sexo o causa desencadenante.

2. El diagnóstico se establecerá en base al cuadro clínico con la corroboración de anemia hemolítica microangiopática por frotis de sangre periférica y trombocitopenia, más algún otro dato de PTT (alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre).

II. Criterios de exclusión:

1. Abandono de tratamiento antes de cumplir una semana de sesiones de plasmaféresis diariamente, siempre y cuando no haya sido por falta de respuesta.

5. Procedimientos.

El investigador se basará en los datos obtenidos en el expediente clínico, a través de éste documento se deberá corroborar si el paciente cumple con los criterios para el diagnóstico de PTT, así como la respuesta al tratamiento. Lo anterior se recabará en una hoja de recolección de datos para el análisis posterior.

6. Análisis estadístico.

Los porcentajes obtenidos y la interpretación de los mismos serán expresados en gráfica de barras y tablas y se estimaran los porcentajes de éxito y fracaso.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

A. Recursos humanos:

Médicos del Servicio de Hematología, autores de éste proyecto de investigación.

B. Recursos materiales:

Expedientes clínicos.

C. Recursos financieros:

Ninguno.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Se realizará la recopilación^c de datos del mes de Mayo a Octubre 97 y el análisis de los resultados obtenidos a partir del mes de Noviembre 97.

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No. progresivo _____ No. de expediente _____

Edad: _____ Sexo: _____

Síntomas y signos al ingreso:

Fiebre SI _____ NO _____
 Síndrome anémico SI _____ NO _____
 Síndrome purpúrico SI _____ NO _____
 Síntomas neurológicos SI _____ NO _____

Hallazgos de laboratorio:

Hb gr./dl _____
 Leucocitos / mm³ _____
 Reticulocitos % _____
 Bilirrubina total mg / 100ml _____
 Bilirrubina indirecta mg / 100ml _____
 Plaquetas / mm³ _____
 Creatinina mg / 100ml _____
 Urea mg / 100ml _____
 DHL / U _____
 EGO : Hematuria _____ Proteinuria _____

Frotis de Sangre Periférica:

ESQUISTOCITOS SI _____ NO _____

TERAPIA EMPLEADA	DIAS						
	1er	2º	3er	4º	5º	6º	7º
Plasmaféresis							
Esteroides							

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio comprendido del 1o de Enero de 1991 al 31 Diciembre de 1996, se ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI un total de 6 pacientes (100%) con diagnóstico de PTT, de los cuales 3 (50%) fueron hombres y 3 (50%) mujeres con un promedio de edad de 33.6 años dentro de un rango comprendido de 15 a 60 años en ningún caso se estableció el diagnóstico de PTT previo a su ingreso. (GRAFICA 1 y 2).

Todos los pacientes estudiados contaron con los 2 criterios básicos para el diagnóstico de PTT:

1. Anemia hemolítica microangiopática, corroborada por la presencia de esquistocitos en el FSP, con cifra de Hb promedio de 7.9 gr/dl, coombs directo negativo, reticulocitosis e incremento en todos ellos de la cifra de deshidrogenasa láctica (DHL) con una cifra promedio de 2 885U/l.
2. Trombocitopenia, la cual estuvo presente en los 6 pacientes con una cifra promedio de 43 000/mm³ (TABLA 1 y 2).

Los antecedentes de importancia en relación al diagnóstico de ingreso fueron, una mujer de 60 años portadora de artritis reumatoide y síndrome de Sjögrens primario, un hombre de 29 años con glomerulonefritis focal y segmentaria de etiología no determinada y una mujer de 28 años con embarazo de 24.5 semanas

de edad gestacional comprobado por estudio ultrasonográfico, el resto de los pacientes no presentaban antecedentes de relevancia que mencionar (Tabla 3).

En relación al cuadro clínico se presentó: síndrome anémico en los 6 (100%) pacientes, síndrome purpúrico en 5 (83%), síntomas neurológicos en 5 (83%), ictericia 5 (83%) y fiebre sin foco infeccioso evidente en 3 (50%), en ningún paciente se demostró falla renal, los pacientes tenían una evolución clínica previa de 1 a 10 días con una media de 4 días.(Tabla 4)

Las manifestaciones neurológicas consistieron básicamente en cefalea (50%), crisis convulsivas (50%), disartria (33%), confusión mental (33%) y afasia motora (16%), a todos los pacientes se les realizó desde su ingreso tomografía axial computarizada de cráneo las cuales fueron reportadas como normales sin evidenciarse ninguna alteración anatómica.(Tabla 5)

Posterior al tratamiento con recambio plasmático utilizando plasma libre en crioprecipitados se obtuvo un éxito en el 100% de los casos, sin presentarse fracaso al tratamiento (TABLA 6). Se requirió un promedio de 7 recambios para obtener dicha respuesta, corroborándose por recuperación progresiva en la cifra de Hb y plaquetas, así como descenso en la cifra de DHL a valores normales (GRAFICA 3 y 4).

En el seguimiento realizado de 12 a 60 meses, 2 pacientes presentaron recaída a los 4 y 8 meses posteriores al tratamiento requiriendo uso de nuevo recambio

plasmático y vincristina, en la actualidad todos los pacientes permanecen vivos.

(Tabla 7)

CONCLUSIONES.

La PTT continua siendo un padecimiento poco frecuente ya que sólo tuvimos 6 casos en un periodo de 5 años, no obstante ser un Hospital de concentración.

Su diagnóstico inicial suele ser difícil, ya que no se piensa en ésta entidad, en ninguno de los casos estudiados se estableció el diagnóstico previo a su ingreso a la Unidad, a pesar de que los criterios diagnósticos son 2: anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

El tratamiento de la PTT ha evolucionado mucho en la luz de los conocimientos actuales, anteriormente se utilizaban múltiples tratamientos en forma combinada, al respecto se cuenta con el antecedente de un estudio previo publicado por el Dr. Avilés en la Revista Médica del IMSS en 1985, en donde describe la experiencia del Servicio en 13 años de estudio en pacientes con PTT, encontró en 14 pacientes que la mejor alternativa terapéutica en ese entonces era la esplenectomía con respuesta del 70%, siendo esta medida terapéutica la que ofrecía mayor sobrevida, 2 pacientes aun después de dicho tratamiento fallecieron (24). (Tabla 8)

La plasmaferesis ha cambiado el curso de esta enfermedad en los últimos 15 años, disminuyendo la mortalidad de un 93% previo a 10% actualmente, con un promedio de respuesta de 81% utilizando plasma fresco congelado (TABLA 9).

Aún más, el uso de plasma libre en crioprecipitados mejora el porcentaje de supervivencia, en nuestra experiencia se tuvo éxito en el 100% de los casos, para lo cual se requieren más de 6 intercambios, resultados semejantes a los obtenidos por Rock G y cols. con el uso de plasma libre en crioprecipitados, incluso en pacientes que no respondieron con el uso de plasma fresco.

Son pocas las complicaciones que se presentan con el intercambio plasmático, pero se requiere vigilancia estrecha y personal especializado, en nuestra serie de casos no hubo ninguna complicación con dicho procedimiento.

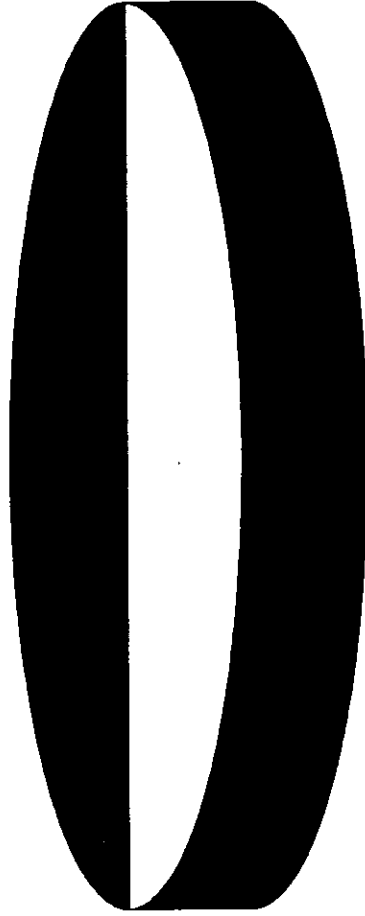
El peligro de recaída persiste para lo cual contamos con otras alternativas terapéuticas como: vincristina (VCR), inmunoglobulina, inmunosupresores y esplenectomía, no obstante son necesarios más estudios sobre la fisiopatología de esta entidad para ofrecer un mejor tratamiento que evite dichas recaídas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

GRAFICA No 1

DISTRIBUCION POR SEXO

3 HOMBRES
50%

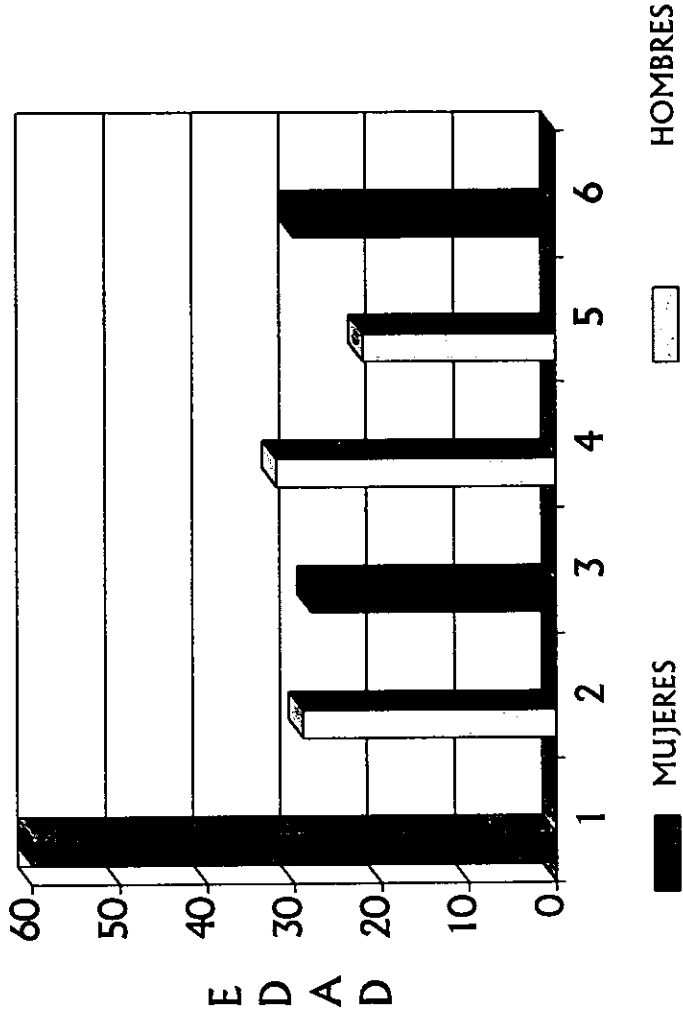


3 MUJERES
50%

FUENTE: Expedientes Clínicos, Servicio de Hematología 1991-1996 . H.E. C.M.N.. S XXI

GRAFICA No 2

EDAD Y SEXO



FUENTE: Expedientes Clínicos, Servicio de Hematología 1991-1996 . H.E. C.M.N.. S XXI

TABLA 1

EVIDENCIA DE ANEMIA HEMOLITICA

SIGNOS	No. CASOS (%)
ANEMIA Hb <12gr/dl	6/6 (100)
RETICULOCITOS >1.5%	5/6 (83)
BILIRRUBINA INDIRECTA >1gr/dl	5/6 (83)
COOMBS DIRECTO	0/6 (0)

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 2

HALLAZGOS DE LABORATORIO

No. PACIENTE	Hb gr/dl	ESQUIS.	PLAQ. mm ³ x 1000	RETIS. %	COOMBS DIRECTO	DHL U/L
1	8	+	18	6.8	-	2,221
2	6.7	+	78	10	-	5,849
3	8.6	+	47	20	-	1,183
4	10.8	+	19	24	-	1,216
5	6.5	+	52	33	-	4,599
6	7.2	+	45	15	-	3,845

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 3

ANTECEDENTES PATOLOGICOS DE IMPORTANCIA EN
PACIENTES CON PTT

PACIENTE	EDAD	SEXO	AR SSP	GNFS	EMBARAZO	NINGUNO
1	60	M	+	-	-	-
2	29	H	-	+	-	-
3	28	M	-	-	+	-
4	32	H	-	-	-	+
5	22	H	-	-	-	+
6	30	M	-	-	-	+

AR: ARTRITIS REUMATOIDE

SSP: SINDROME DE SJOGRENS PRIMARIO

GNFS : GLOMERULONEFRITIS FOCAL Y SEGMENTARIA

FUENTE: Expedientes clinicos. Servicio de Hematologia 1991- 1996. HE CMN SXXI

TABLA 5

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS

SINTOMAS	No. CASOS (%)
CEFALEA	3 (50)
CRISIS CONVULSIVAS	3 (50)
DISARTRIA	2 (33)
CONFUSION	2 (33)
AFASIA MOTORA	1 (16)

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 4

MANIFESTACIONES CLINICAS

SEXO M/F	3/3 (6)
EDAD (AÑOS)	15 A 60 (33)
EVOLUCION PREVIA (DIAS)	1 A 10 (4)
SINTOMAS:	No. CASOS (%)
ANEMIA	6/6 (100)
PURPURA	5/6 (83)
NEUROLOGICOS	5/6 (83)
ICTERICIA	5/6 (83)
FIEBRE	3/6 (50)

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 6

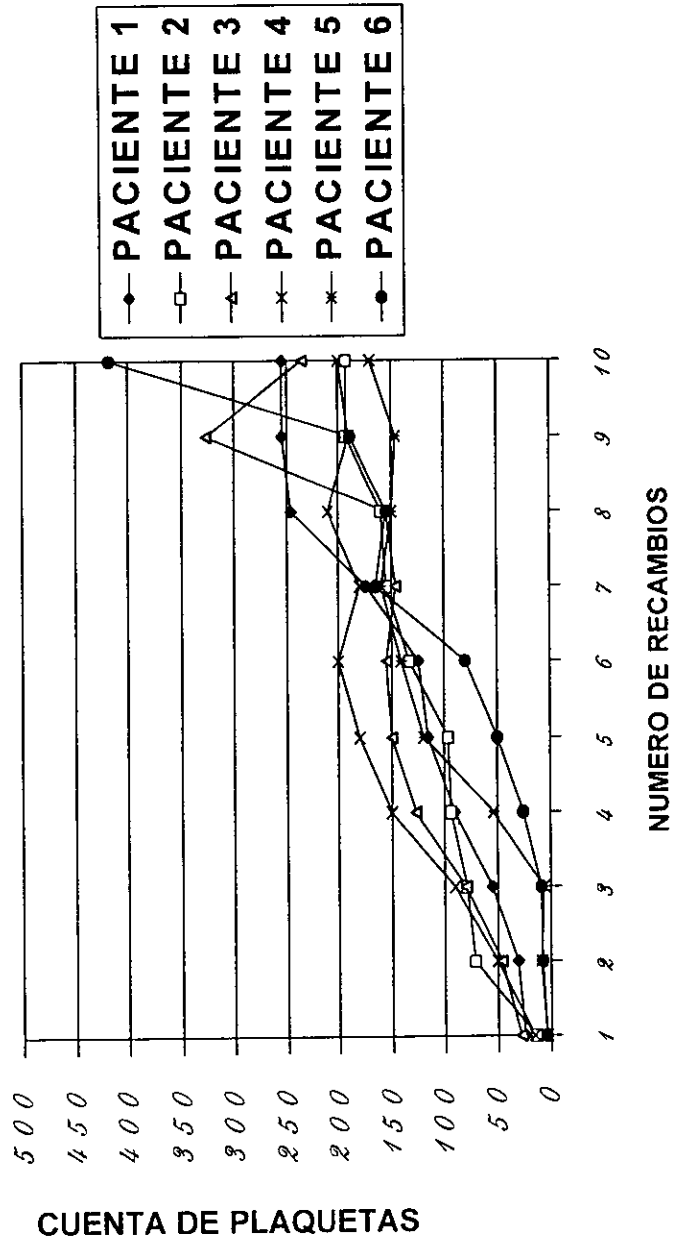
RESULTADOS

RESPUESTA	No. CASOS (%)	No. RECAMBIOS
ÉXITO	6/6 (100)	4 A 10 (7)
FRACASO	0/6 (0)	
RECAIDA	2/6 (33)	4 A 8

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

GRAFICA 3

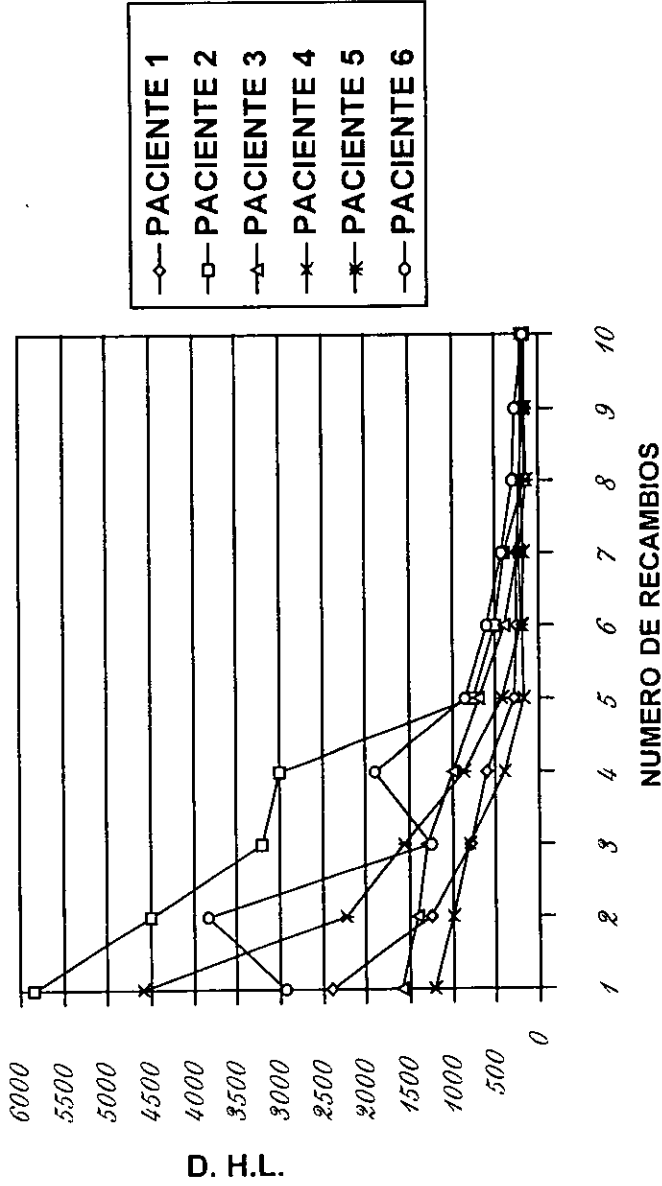
EFFECTO DE LA PLASMAFERESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA PTT



FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

GRAFICA 4

EFFECTO DE LA PLASMAFERESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA PTT



FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 7

DATOS GENERALES

No. PACIENTE	SEXO	EDAD (AÑOS)	No. RECAMBIOS	RECAIDA	VIGILANCIA (MESES)
1	F	60	7	-	24
2	M	29	6	-	12
3	F	28	9	-	12
4	M	32	4	+	60
5	M	22	10	-	12
6	F	30	8	+	36

FUENTE: EXPEDIENTES CLINICOS, SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HE CMN SXXI

TABLA 8

RESULTADOS

No. CASO	ESTEROIDES	HEPARINA	ESPLENECTOMIA	ANTIAGREGANTES	RESPUESTA	SEGUIMIENTO
1	+	-	+	-	EXCELENTE	VIVO A 11 AÑOS
2	+	+	+	-	FRACASO	MURIO A LOS 6 DIAS
3	+	-	+	-	EXCELENTE	VIVO A 9 AÑOS
4	+	+	-	-	EXCELENTE	VIVO A 7 AÑOS
5	-	+	+	-	EXCELENTE	VIVO A 4 AÑOS
6	+	-	+	+	FRACASO	MURIO A LOS 93 DIAS
7	+	+	+	-	EXCELENTE	VIVO A 4 AÑOS
8	-	+	-	+	FRACASO	MURIO A LAS 24 HRS.
9	+	-	-	-	FRACASO	MURIO A LOS 7 DIAS
10	+	-	+	-	EXCELENTE	VIVO A 3 AÑOS
11	+	-	-	+	EXCELENTE	VIVO A 6 AÑOS
12	+	-	-	-	FRACASO	MURIO A LOS 2 DIAS
13	-	-	+	+	EXCELENTE	VIVO A 5 AÑOS
14	+	-	-	-	FRACASO	MURIO A LAS 24 HRS.

REV. MED. IMSS (MEX), 1985; 23: 25-30.

TABLA 9

REVISIÓN DE LA LITERATURA

FUENTES DE 1980 A 1996	No. CASOS	RESPUESTA		
		ÉXITO No. (%)	FRACASO No. (%)	RECAIDA No. (%)
Myers et al, 1980	8	8 (100)	0 (0)	1 (12)
Bukowski et al, 1981	8	7 (88)	1 (12)	*N D
Brecken ridge et al, 1982	10	10 (100)	0 (0)	6 (60)
Thysell et al, 1982	5	5 (100)	0 (0)	1 (20)
Pisciotto et al, 1983	16	11 (69)	5 (31)	1 (6)
Crowley et al, 1983	6	4 (67)	2 (33)	0 (0)
Caggiano et al, 1983	7	6 (86)	1 (14)	*N D
Evans et al, 1984	8	6 (75)	2 (25)	1 (12)
Gupta et al, 1984	5	5 (100)	0 (0)	2 (40)
Schneider et al, 1985	10	9 (90)	1 (10)	6 (60)
Blizter et al, 1987	17	14 (82)	3 (18)	5 (29)
Lichtin et al, 1987	23	19 (83)	4 (17)	*N D
Avilés et al, 1988	6	5 (83)	1 (17)	0 (0)
Holdrinet et al, 1988	9	6 (67)	3 (33)	1 (11)
Welborn et al, 1990	11	3 (27)	8 (73)	*N D
McCarthy et al, 1990	18	16 (89)	2 (11)	*N D
Sternbach et al, 1990	6	5 (83)	1 (17)	4 (67)
Taft et al, 1990	24	22 (92)	2 (8)	*N D
Rock et al, 1991	51	40 (78)	11 (22)	27 (52)
Onundarson et al, 1992	27	21 (78)	6 (22)	8 (30)
H.E. C.M.N. S.XXI 1996	6	6 (100)	0 (0)	2 (33)
TOTAL	281	228 (81)	53 (18)	65 (23)

*ND = NO DISPONIBLE

H.E. C.M.N. S.XXI

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ruggenenti P, Remizzi G: The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1996; 56:191-207.
2. Edward L. Amorosi, John E. Ultmann: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine* 1966; 45:139-153.
3. William R, Hayden G et al: Improved Survival In thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:398-403.
4. Kenneth H, Gail R et al. Late Relapses in Patients Successfully Treated for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med* 1995; 122:569-572.
5. Gail R, Kenneth H, et al. Comparasion of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 1991; 325:393-7.
6. Páll T, Jacob M et al. Response to Plasma Exchange and Splenectomy in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Intern Med* 1992; 152:791-796.
7. Wyatt RJ, Jones D, et al. Recurrent Hemolytic Uremic Syndrome with hypomorphic fast allele of the third component of complement. *J Pediatr* 1985; 107:564-566.
8. Ruggenenti P, Remizzi G. Epidemiology of the Hemolytic Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324:1065-1066.

9. Nosari A, Muti G, et al. Intravenous Gamma Globulin in Refractory Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Haematol* 1996; 96:255-257.
10. Martee O, and Elaine S. Postpartum Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) Complicating Pregnancy-associated Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Ann Intern Med* 1994; 120:845-847.
11. López Llera M. Análisis clínico de la trombocitopenia en la eclampsia. *Rev Med IMSS (Méx)* 1986; 24:27-31.
12. Ezra Y, Michal R, and Amiram E. Therapy and Prevention of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura During Pregnancy: A Clinical Study of 16 Pregnancies. *Am J Hematol* 1996; 51:1-6.
13. Jagadamma M, Bellevue R, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-Related Complex. *Ann Intern Med* 1988; 109:209-212.
14. Botti A, Phyllis H and DiPillo F. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in a Patient Who Subsequently Developed the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988; 110:242-243.
15. Lohrmann H, Adam W, Heymer B et al. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma: report of eight cases. *Ann Intern Med* 1973; 79:368-375.
16. John M. Harlan. Thrombocytopenia Due to Non-immune Platelet Destruction. *Clinics Hematol* 1983; 12:39-61.
17. Janet Cuttner. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Ten-Year Experience. *Blood* 1980; 56:302-306.

18. Mark A, Heddle N, et al. Splenectomy Done during Hematologic Remission To Prevent Relapse in Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Ann Intern Med* 1996; 125:294-296.
19. Jonathan B, James M, et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Treatment With Plasmapheresis. *Am J Hematol* 1987; 24:329-339.
20. Branda R, Moldow J. et al. Plasma Exchange in the Treatment of Immune Disease. *Transfusion* 1975; 15:570-576.
21. Masayoshi M, Shoichi K, et al. Efficacy of Several Plasma Components in a Young Boy With Chronic Thrombocytopenia and Hemolytic Anemia Who Responds Repeatedly to Normal Plasma Infusions. *Am J Hematol* 1984; 17:307-319.
22. Joel L. Moake. Studies on the Pathophysiology of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Seminars in Hematology* 1997, 34:83-89.
23. Hau C. Kwán and Gerald A Soft. Management of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. *Seminars in Hematology* 1997, 34:159-166.
24. Avilés A, Ambriz R y cols. Púrpura Trombocitopénica Trombótica. Experiencia del Hospital General del Centro Médico Nacional, IMSS. *Rev Med IMSS (mex.)*, 1985; 23:25-30.
25. Sánchez F, Gutiérrez M Victoria P. Hemoféresis Terapéutica en el Hospital A. B. C.. *Anales Médicos, Asociación Médica del Hospital ABC*, 1992; 37:115-122.
26. Corte J, Rodríguez P, García J. Tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica. *Sangre* 1997; 42:53-61.

27. Spiekerman K, Wörman B. Combination chemotherapy with CHOP for recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1997;97:544-546.
28. Rock G, et al. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1996;94:383-386.