



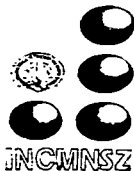
117
11227
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA. DIEZ
AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :
RODRIGO RICARDO RUIZ SOTO

ASESOR: DR. SERGIO A. SANCHEZ GUERRERO



MÉXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

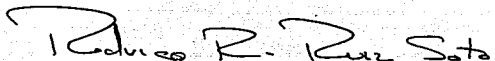
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

FIRMAS

Alumno


Dr. Rodrigo R. Ruiz Soto

Asesor de Tesis


Dr. Sergio A. Sánchez Guerrero



Dirección de Enseñanza

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.


Dr. Luis F. Úscanga Domínguez

Coordinación del curso de Medicina Interna


Dr. Alfonso Gullías Herrero

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Rodrigo R. Ruiz Soto

FECHA: 20/2/03

FIRMA: Ruiz S



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Para mi padre Clemente Ruiz quien falleció durante el 3er. año de la especialidad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agradezco a todos mis compañeros de generación (internistas, cirujanos, radiólogos, anesiólogas y patólogos), en especial a Sergio, Jose Luis, Ernesto, Alberto y Pablo con quienes compartí la locura del piso al mismo tiempo.

A todas las mujeres que fueron y serán importantes en mi vida.

Finalmente agradezco a cada una de las personas que ayudaron a que estos cuatro años queden grabados en mi memoria.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

▪ Introducción	1
▪ Justificación	4
▪ Planteamiento del problema	4
▪ Objetivos	4
▪ Material y métodos	5
▪ Resultados	6
▪ Discusión	10
▪ Conclusiones	12
▪ Tablas	13
▪ Apéndice	15
▪ Bibliografía	16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción.

La microangiopatía trombótica (MAT) engloba a dos síndromes agudos con anomalías multisistémicas, cuya presentación es poco frecuente y un desenlace fatal en más del 90% de los casos sin un tratamiento adecuado. Dentro de la MAT encontramos a la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y al síndrome urémico hemolítico (SUH), en ambas entidades existe un intercambio de las manifestaciones clínicas y dado que los cambios patológicos descritos para ambas entidades son idénticos han sido considerados como parte de un espectro de enfermedades denominadas de forma colectiva microangiopatía trombótica (MAT) (1).

Clínicamente pareciera existir un predominio de las manifestaciones neurológicas en la PTT mientras que en el SUH es la afección renal (esta última asociada a fiebre y diarrea cuando afecta a los niños), sin embargo en la práctica estas diferencias no están bien delimitadas.

La PTT fue descrita de manera original en 1925 por Moschowitz (2), como un proceso que se caracterizaba por la formación de trombos hialinos en los pequeños vasos de diferentes órganos. Amorosi y Ullmann revisaron los casos informados hasta 1964 y describieron la pentada clásica que comprende a la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, compromiso renal y signos y síntomas neurológicos (3). Por otra parte, el síndrome urémico hemolítico (SUH) se describió por vez primera en 1925, esta entidad se caracteriza por la aparición de anemia hemolítica microangiopática,

TESIS CON
FALLA DE CENSURA 1

trombocitopenia y afección renal, frecuentemente asociados a la infección por *Escherichia coli* O157:H7 (1, 4).

Dentro de fisiopatología de la MAT se han descrito varias alteraciones que involucran a factores de la coagulación, la presencia de anticuerpos anti-endoteliales, el daño oxidativo, etc. con un final común que culmina en el daño endotelial. Sin embargo a finales de la década de los 90 dos grupos de investigadores independientes (5,6) describieron la existencia de una metaloproteinasa específica, miembro de la familia ADAMTS de metaloproteinasas y codificada por el gen *ADAMTS13* en el cromosoma 9q34 (7), cuya función consiste en degradar los multímeros de alto peso molecular de von Willebrand (los cuales promueven la agregación plaquetaria, trombosis e isquemia) cuya cantidad se ha encontrado aumentada en pacientes con MAT en remisión o entre los episodios de actividad aguda; posteriormente se pensó que la deficiencia de la enzima era únicamente en los casos de PTT y debido a la presencia de anticuerpos antiproteinasa, no siendo igual en el SUH lo que indujo a considerar esta determinación como factor indispensable para establecer un diagnóstico más preciso y por ende un tratamiento específico (8, 9). En estudios más recientes de la misma proteasa se han encontrado disminuidos los niveles de la proteinasa en otras enfermedades (uremia, cirrosis, procesos inflamatorios agudos, periodo posoperatorio inmediato, etc.) así como en procesos no patológicos (personas mayores de 60 años y posterior al nacimiento) (1, 10-12), pero con un nivel de actividad enzimática $\geq 5\%$; si bien la deficiencia mediada por anticuerpos no se ha identificado en estos casos, la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

deficiencia de la proteinasa ($\leq 5\%$) pareciera ser específica de la PTT en la gran mayoría de los casos pero seguramente existen otros factores patogénicos para el desarrollo de la enfermedad (7).

La MAT frecuentemente se encuentra asociada a factores predisponentes como el embarazo, la eclampsia, el lupus eritematoso generalizado (LEG), las neoplasias, los procesos infecciosos (VIH y CMV) y al uso de diversos fármacos como la quinina, ticlopidina, tacrolimus y otros (13-21).

Numerosas medidas terapéuticas se han utilizado (antiagregantes plaquetarios, dipiridamol, prostaciclina, dextrán, sulfipirazona y heparina) con resultados poco satisfactorios o no concluyentes (22, 23). También se ha mencionado a la esplenectomía como una terapia eficaz en pacientes con una o varias recaídas (24); sin embargo el tratamiento actual recomendado es la plasmaféresis o el uso del plasma fresco congelado (PFC) en infusión, siendo la primera más efectiva en cuanto a porcentaje de respuesta y de mortalidad (25) y con una supervivencia por arriba del 90% (26). Asimismo se ha demostrado la efectividad de la plasmaféresis en pacientes con MAT en quienes se confirmó la infección por la *E. Coli* 0157:H7 (27).

En este trabajo se presenta una serie de casos registrados en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante un periodo de diez años, en el cual se analizan las características clínicas, se evalúan los posibles factores desencadenantes y las características clínicas y de laboratorio que podrían considerarse como indicadores pronósticos.

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

Justificación.

Tanto la PTT como el SUH se han descrito como entidades poco comunes, sin embargo es lógico suponer que en hospitales de referencia exista un mayor número de casos registrados, probablemente como consecuencia del número y tipo de pacientes estudiados, además del menor porcentaje de casos que son pasados por alto cuando no se cuenta con los recursos suficientes para su diagnóstico y manejo. A pesar de ello se desconoce la verdadera incidencia de estas dos entidades, así como sus características clínicas, alteraciones de laboratorio, desenlace y posibles factores desencadenantes.

Planteamiento del problema.

Conocer la frecuencia de PTT y SUH en nuestro instituto y cuáles son sus características clínicas, paraclínicas y evolución.

Objetivos.

Conocer cuál es la incidencia real de la MAT, sus características clínicas y paraclínicas en el INCMNSZ.

TESIS CON
FALLA DE

Material y métodos.

En forma retrospectiva se revisaron los expedientes de todos los pacientes ingresados al área de hospitalización, urgencias y terapia intensiva del INCMNSZ entre enero de 1990 y diciembre de 2000; cuyo diagnóstico de egreso fuera MAT, PTT y/o SUH. Los casos se obtuvieron de la base de datos computarizada del archivo clínico, del registro de pacientes del servicio de Medicina Transfusional y del departamento de Hematología-Oncología del INCMNSZ.

Criterios de inclusión. Se ingresaron al estudio los casos en los cuales se contaba con el expediente clínico completo y en los cuales se haya demostrado una trombocitopenia ($<100,000$ plaquetas/ mm^3) asociada a anemia hemolítica microangiopática (presencia de ≥ 5 esquistocitos por campo en el frotis de sangre periférica sin otra causa que explicara su presencia), enzima DHL elevada y la prueba de Coombs directo negativa.

Criterios de exclusión. Se excluyeron a los pacientes cuyo diagnóstico final no fuera PTT o SUH y aquellos casos cuyo diagnóstico no hubiera sido fuertemente sustentable.

Las variables estudiadas.

- Demográficas. Edad y sexo.
- Clínicas. Fiebre, afección renal, afección neurológica, etiología probable, tipo de tratamiento, gravedad de la enfermedad para la cual se utilizó el índice de Rose (apéndice 1) (28, 29).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Paraclínicas. Niveles de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, DHL, bilirrubina indirecta, BUN, creatinina, proteinuria, características del sedimento urinario.
- De evolución. Presentación de oliguria o anuria, necesidad de hemodiálisis, elevación de la presión arterial, retraso en el diagnóstico (tiempo entre el ingreso y el diagnóstico) duración del seguimiento (tiempo entre el diagnóstico y el último contacto con el paciente).
- Desenlace final. Remisión completa (cuando se cumplieron 4 semanas con una cuenta de plaquetas y DHL en niveles normales), remisión parcial (mejoría clínica, DHL y cifra de plaquetas entre 50,000 y 100,000) y muerte.

Se realizó un análisis univariado para identificar los factores de riesgo para mortalidad y refractariedad al manejo.

Resultados.

Al inicio fueron 56 los expedientes de pacientes catalogados con padecimientos compatibles con MAT, PTT y /o SUH en los diferentes sistemas de registro de pacientes antes mencionados, la mayoría de los expedientes eliminados fueron debido a un diagnóstico erróneo en el archivo y solo dos expedientes con el diagnóstico adecuado se eliminaron debido a que estaban incompletos. Al final fueron 26 expedientes los que se incluyeron en el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mediana de edad 46.5 años (18 a 82 años), menos del 10% fueron mayores de 60 años. Predominó el sexo femenino (65.4%). El tiempo del ingreso del paciente al instituto (cualesquier sector de hospitalización o consulta externa) al momento en el cual se realizó el diagnóstico tuvo una mediana de 6 días (1 a 81 días); la mediana del tiempo entre el inicio de los primeros síntomas del paciente hasta que ingreso al instituto fue 7 días.

Alteración hematológica

Al momento del diagnóstico la hemoglobina (Hb) promedio fue de 8 ± 2 g/dl, las cuentas de plaquetas se encontró en una mediana de 11,000 (4,000 a 110,000 plaquetas/mm³), con una trombocitopenia grave en el 53% de los casos y una mediana de duración de la misma de 32 días. El porcentaje de reticulocitos tuvo una media de $7.9 \pm 5.8\%$. La DHL sólo se documentó en 25 pacientes, en los cuales tuvo una mediana de 620 UI (292 a 2109 UI) y el promedio fue de 835 UI. La cifra de glóbulos blancos se encontró con una mediana en 7,800 mm³ (1-28,700/mm³).

Alteración renal

En el 80% se documentó actividad renal la cual tuvo una mediana de duración de 50 días. El 34.6% requirió apoyo sustitutivo por falla renal. Se obtuvo la remisión completa en el 38.5% de los pacientes, de los cuales todos están vivos hasta el momento del estudio, de ellos tres con insuficiencia renal crónica (uno en tratamiento sustitutivo).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otras manifestaciones

Se documentó fiebre en el 72%, alteraciones neurológicas en el 68% con una mediana de duración de 16 días; sólo en el 38% de los casos se documentó la pentada clásica; igualmente el 38% presentó 4 manifestaciones mientras que 2 y 3 manifestaciones se encontraron en el 11.5% respectivamente.

Tratamiento

Desde el ingreso del paciente al instituto hasta el inicio del tratamiento hubo una mediana de 18 días (3 a 371 días), una paciente durante un año fue diagnosticada como púrpura trombocitopénica idiopática (sin embargo desde el inicio presentaba esquistocitos en la sangre periférica y DHL elevada) y tratada con inmunosupresores y esplenectomía sin respuesta, al año se cambió el diagnóstico a PTT y se inició tratamiento con infusión de PFC y posteriormente plasmaféresis a los cuales tampoco respondió, a la fecha permanece con trombocitopenia grave y sin estigmas de sangrado.

El tiempo entre el inicio del cuadro clínico a la utilización de PFC o plasmaféresis tuvo un promedio de 39.4 ± 71 días. El uso de PFC fue en la mayoría de los pacientes (88.5%) y el 69.2% requirió de plasmaféresis terapéutica. Los inmunosupresores fueron utilizados con una alta frecuencia siendo la prednisona el más común (88.5%), otros usados fueron la metilprednisolona a dosis altas (30.8%), gamma globulina humana intravenosa (3.8%) y la vincristina (16.2%); solo el 7.7% de los pacientes fueron esplenectomizados, sin embargo esta medida terapéutica en ninguno fue eficaz.

TESIS CON
FALLA DE MANEJO

Respuesta

El tiempo entre el inicio del tratamiento hasta lograr la remisión completa tuvo una mediana de 37 días (5 a 89 días). La mediana de días entre el inicio del tratamiento y la remisión o muerte del paciente fue de 57 días. La respuesta completa se obtuvo en sólo 10 pacientes (38.5%), una respuesta parcial en 2 (7.7%) y el 50% falleció a consecuencia de la enfermedad; sólo la paciente mencionada con anterioridad (ver tratamiento) persiste con trombocitopenia grave. De los pacientes que presentaron respuesta completa ninguno ha recaído.

Índice de gravedad

En la tabla 1 se muestra el porcentaje de pacientes de acuerdo a la gravedad del cuadro al diagnóstico, siendo en el 88.46% ≥ 4 puntos y en el 42.3% de los pacientes ≥ 6 puntos.

Análisis univariado.

En el análisis univariado el factor más importante para la mortalidad fue el índice de gravedad con un puntaje igual o mayor a 6 ($p \leq 0.0005$) y con una razón de momios 12.4 (1.4-144).

Factores predisponentes o desencadenantes

En la tabla 1 se muestran los probables factores identificados como desencadenantes de la MAT; en la mayoría de los casos no se encontró causa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

alguna (38.46%). Dentro de las causas infecciosas las dos correspondieron a infecciones de vías urinarias y en una se identificó la presencia de una *E. coli*.

Discusión.

La MAT en cualquiera de sus presentaciones (PTT o SUH) es una enfermedad de presentación no habitual en México; en el transcurso de una década sólo 28 casos fueron diagnosticados con MAT en el INCMNSZ que es un hospital de tercer nivel de atención y centro de referencia en el valle de México y sus alrededores en contraste con el hospital universitario norteamericano Johns Hopkins que informó una serie de 108 pacientes entre 1979 y 1990 (26) o la de los hospitales afiliados a la Universidad de California en San Francisco con 44 pacientes entre 1980 y 1991, en este mismo trabajo se muestran varias series de pacientes con similitud en el tiempo de estudio y el promedio de pacientes estudiados es de 57 en 11 diferentes centros hospitalarios (17). El diagnóstico de la PTT es muchas veces difícil y urgente lo cual implica que los pacientes puedan ser no diagnosticados y fallezcan sin diagnóstico (incluso en el INCMNSZ), lo cual pudiera explicar nuestro escaso número de pacientes diagnosticados.

Hasta la introducción del tratamiento con PFC o plasmaféresis (cuya racional de tratamiento es el de aportar al paciente el factor "deficiente" o la proteinasa y remover los anticuerpos inhibitorios) la MAT tenía un desenlace mortal en más del 90% de los casos, actualmente la mortalidad es alrededor del 25%. La recomendación actual de los expertos en esta entidad es la agresividad en el tratamiento (30), ya que se recomienda ante la mínima sospecha el inicio con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

infusión de PFC lo que puede resultar en una dramática disminución en la mortalidad; si bien el uso del PFC no está libre de complicaciones su no utilización en caso de MAT puede tener repercusiones graves. De acuerdo a un grupo de médicos de Israel (28, 29) quienes establecieron el índice de gravedad, el tener un puntaje de gravedad alto (por arriba de 4) implica el iniciar un tratamiento multimodal con plasmaféresis, infusión de PFC e inmunosupresores. Esta estrategia aparentemente fue realizada en forma adecuada en la mayoría de los pacientes, sin embargo el tiempo de instalación fue demasiado tardío lo que tuvo implicación importante sobre el desenlace de los pacientes. Por lo tanto la mortalidad del 50% en nuestra serie es el resultado de un retraso en la implementación del tratamiento adecuado o un tratamiento poco agresivo, tomando en cuenta de que la mayoría de los pacientes en la serie presentó un puntaje de gravedad mayor a 4. Una diferencia interesante es el hecho de que no tuvimos recaídas en los pacientes que respondieron lo que contrasta con lo informado en la literatura de ser $\leq 60\%$ (26).

En la mayoría de los pacientes no se pudo identificar la causa o el factor desencadenante, resalta el alto porcentaje de casos asociados a LEG, esto puede corresponder a que el INCMNSZ es un centro de referencia para enfermedades reumáticas en nuestro país.

De acuerdo a los estudios en la última década resultará interesante el implementar la prueba de medición de la actividad enzimática de la proteinasa ADAMTS13, si bien todavía no es una prueba diagnóstica mundialmente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aceptada, si nos aportará mayor información sobre el tipo de pacientes que vemos en nuestro instituto.

Conclusiones.

La MAT involucra un espectro de enfermedades poco frecuentes pero con desenlace fatal, es necesario el establecer protocolos y/o estrategias encaminadas a mejorar el diagnóstico y el tratamiento oportuno de este tipo de enfermedades en el INCMNSZ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo al puntaje de gravedad de Rose.

PUNTAJE	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
2	1	3.8
3	2	7.7
4	4	15.4
5	8	30.8
6	8	30.8
7	2	7.7
8	1	3.8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Probables factores desencadenantes de la MAT.

Causa	Número de casos (%)
Ninguna	10 (38.46)
Lupus eritematoso generalizado	8 (30.76)
Infecciosa	2 (7.69)
Cloroquina	2 (7.69)
Antiinflamatorios no esteroideos	1 (3.84)
Posparto	2 (7.69)
Mitomicina C	1 (3.84)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Apéndice. Índice de Rose para la gravedad de PTT-SUH.

PUNTAJE	SIGNOS NEUROLÓGICOS	ALTERACIONES RENALES	CUENTA DE PLAQUETAS AL DX.	NIVEL DE Hb A SU PRESENTACIÓN (g/dl)
0	Ninguno	Ninguna	> 100,000	> 12
1	Confusión, letargia, alteración del comportamiento	BUN >30 y <70 mg/dl o Cr >1.5 y <2.5 mg/dl o proteinuria > 2 g/día o hematuria	20,000 a 100,000	9 a 12
2	Déficit focal, convulsiones, estupor o coma	BUN >70 mg/dl o Cr > 2.5 mg/dl o diálisis	< 20,000	< 9

Puntaje máximo 8. Mayor de 4 se considera como grave.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Referencias.

1. Remuzzi PMMaG. III. von Willebrand Factor Cleaving Protease in Patients with and without Thrombotic microangiopathies (TTP and HUS). In: Hematology ASo, ed. *HEMATOLOGY 2001*. 2001 ed. Vol. 1. Orlando, Florida: American Society of Hematology; 2001:293-95.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaires. An undescribed disease. *Archives of Internal Medicine*. 1925;36:1925.
3. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine*. 1966;45:139.
4. Remuzzi G, Ruggenenti P. The hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int*. 1995;48(1):2-19.
5. Furlan M, Robles R, Lamie B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87(10):4223-34.
6. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87:4235-4244.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. George JN, Sadler E, Lammle B. Platelets: Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. In: Hematology ASo, ed. *Hematology 2002*. Vol. 1. Philadelphia, PA: American Society of Hematology; 2002:315-334.
8. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1578-84.
9. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1998;339(22):1585-94.
10. Moore JC, Hayward CP, Warkentin TE, Kelton JG. Decreased von Willebrand factor protease activity associated with thrombocytopenic disorders. *Blood*. 2001;98(6):1842-6.
11. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood*. 2001;98(6):1765-72.
12. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood*. 2001;98(9):2730-5.
13. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol*. 1996;51(1):1-6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

14. Jain R, Chartash E, Susin M, Furie R. Systemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(3):173-82.
15. Nesher G, Hanna VE, Moore TL, Hersh M, Osborn TG. Thrombotic microangiographic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(3):165-72.
16. Leaf AN, Laubenstein LJ, Raphael B, Hochster H, Baez L, Karpatkin S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *Ann Intern Med.* 1988;109(3):194-7.
17. Thompson CE, Damon LE, Ries CA, Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood.* 1992;80(8):1890-5.
18. Bell WR, Chulay JD, Feinberg JE. Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine (Baltimore).* 1997;76(5):369-80.
19. Gottschall JL, Neahring B, McFarland JG, Wu GG, Weitekamp LA, Aster RH. Quinine-induced immune thrombocytopenia with hemolytic uremic syndrome: clinical and serological findings in nine patients and review of literature. *Am J Hematol.* 1994;47(4):283-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

20. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine. A review of 60 cases. *Ann Intern Med.* 1998;128(7):541-4.
21. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation.* 1999;67(4):539-44.
22. Neame PB, Hirsh J, Browman G, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a syndrome of intravascular platelet consumption. *Can Med Assoc J.* 1976;114(12):1108-12.
23. Rosove MH, Ho WG, Goldfinger D. Ineffectiveness of aspirin and dipyridamole in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1982;96(1):27-33.
24. Crowther MA, Heddle N, Hayward CP, Warkentin T, Kelton JG. Splenectomy done during hematologic remission to prevent relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 1996;125(4):294-6.
25. Rock G, Shumak KH, Sutton DM, Buskard NA, Nair RC. Cryosupernatant as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. Members of the Canadian Apheresis Group. *Br J Haematol.* 1996;94(2):383-6.
26. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325(6):398-403.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NO HA TESIS NO SALI
LA MAJ FOLIO

27. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157:H7 outbreak. *Lancet*. 1999;354(9187):1327-30.
28. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura. Clinical study of 38 patients. *American Journal of Medicine*. 1987;83:437-444.
29. Rose M, Rowe JM, Eldor A. The changing course of thrombotic thrombocytopenia purpura and modern therapy. *Blood Review*. 1994;7:94-103.
30. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2000;96(4):1223-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN