



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

**"PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA:
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ Y FACTORES
PRONÓSTICO"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO



MÉXICO D.F. 2011



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.

AUTORIZACIÓN

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y hermanas por darme el ejemplo, brindarme su apoyo incondicional para todos mis proyectos y estar siempre junto a mí.

Al Dr. Alfonso Gulías por su enseñanza y tiempo brindado para la realización de este proyecto.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" por enseñarme la verdadera naturaleza de la medicina.

ÍNDICE

01.- MARCO TEÓRICO	5
02.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
03.- JUSTIFICACIÓN	29
04.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	30
05.- METODOLOGÍA	31
06.- RESULTADOS	33
07.- DISCUSIÓN	42
08.- CONCLUSIONES	47
09.- ANEXOS	49
10.- BIBLIOGRAFÍA	58

MARCO TEÓRICO

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad rara pero potencialmente fatal. Forma parte de un grupo de enfermedades que se caracterizan histológicamente por microangiopatía trombótica. En las últimas décadas se han modificado muchos de los conceptos previamente conocidos de esta enfermedad, tanto en definiciones y diagnóstico, como en tratamiento y pronóstico. Las microangiopatías trombóticas más significativas son la PTT y el síndrome hemolítico urémico (SHU). Ambas se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, con distintos grados de fiebre, insuficiencia renal y alteraciones neurológicas.

Si bien la PTT y el SHU previamente se consideraban dos enfermedades distintas, hoy en día se consideran en conjunto debido a la dificultad de distinguirlas en la práctica clínica. Antes de demostrar el beneficio de la infusión de plasma fresco congelado y posteriormente de plasmaféresis la mortalidad era de 90% aproximadamente (1). Actualmente la mortalidad en general es cercana a 20% si hay un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Definiciones y clasificación

El término “microangiopatía trombótica” se refiere a las alteraciones histológicas (inflamación de células endoteliales y espacio subendotelial) en arteriolas y capilares con trombosis microvascular que resultan en anemia hemolítica y trombocitopenia (2).

La PTT y el SHU forman parte del grupo de microangiopatías trombóticas. Se presentan con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, y grados variables de insuficiencia renal, alteraciones neurológicas y fiebre. Existe una variante congénita de PTT asociada a una deficiencia de la proteasa ADAMTS 13 (Síndrome de Upshaw-Schulman), la cual es muy rara (2).

Existen múltiples clasificaciones descritas de PPT-SHU. La clasificación de Sadler (3) incluye características clínicas e implicaciones terapéuticas y pronósticas. Esta clasificación tiene 4 categorías. Todas incluyen anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia más las siguientes características:

1. *PTT idiopática*: Coombs negativo, ausencia de coagulación intravascular diseminada (CID) u otras condiciones asociadas a PTT secundaria. Es infrecuente que haya insuficiencia renal severa. Algunas condiciones particulares pueden asociarse a PTT idiopática como son algunas enfermedades autoinmunes, embarazo o consumo de Ticlopidina. Existe

deficiencia autoinmune de ADAMTS 13 en la mayoría de los casos. Más del 80% responden con plasmaféresis y pueden beneficiarse de tratamiento con inmunosupresores.

2. *PTT secundaria*: asociada a cáncer, infecciones, trasplante de médula ósea (TMO) u órganos sólidos y asociada a fármacos/quimioterapia. La deficiencia de ADAMTS 13 es rara. La respuesta a plasmaféresis es menor y el pronóstico es variable.
3. *SHU típico o asociado a diarrea*: insuficiencia renal aguda, frecuentemente oligúrica, asociada a diarrea sanguinolenta. Se asocia a infecciones por *E. Coli* productora de toxina Shiga (0157:H7). El tratamiento es de soporte, sin beneficio demostrado de plasmaféresis.
4. *SHU atípico*: insuficiencia renal aguda oligúrica, sin cuadro de diarrea previo. Se ha relacionado a deficiencias particulares del Complemento. No se benefician de plasmaféresis excepto probablemente la deficiencia de factor H.

La PTT idiopática y secundaria se presentan principalmente en adultos mientras que el SHU típico y atípico se presentan característicamente en niños, aunque esto no es definitivo.

Muchos autores suelen considerar las PTT asociadas a embarazo, enfermedades autoinmunes o Ticlopidina como secundarias, aunque de acuerdo a la clasificación

de Sadler, por fisiopatología y por implicaciones terapéuticas y pronósticas puede agruparse como idiopáticas.

Epidemiología

Debido a que la PTT-SHU es una enfermedad rara, existen pocos datos epidemiológicos. Los datos más importantes provienen de un registro realizado en Oklahoma que incluye a todos los pacientes con sospecha de PTT-SHU a los que se les realizó plasmaféresis en el periodo de 1988-2009 en 58 hospitales de la región, 376 pacientes. Otro registro importante es el realizado en Reino Unido en 7 hospitales universitarios entre 2003 y 2006 (167 pacientes, 236 casos) (4). En estos registros y otros estudios se calculó de forma indirecta la incidencia de PTT y es de 1 a 11.29 casos por millón de habitantes por año (en EUA y Europa) (4, 5, 6). La edad promedio de presentación es muy variable. En particular casi todos los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS 13 (actividad <5%) se encuentran entre 20 y 59 años. Hay predominio de sexo femenino en todas las edades (67-75% mujeres). La enfermedad es más frecuente en pacientes de raza negra con un riesgo relativo de padecerla de 3.07-4.92 en comparación con razas no negras y de 9.29 en el grupo de pacientes con deficiencia severa de ADAMTS 13 (4, 5). En cuanto a las categorías clínicas, los porcentajes por categoría varían de acuerdo a distintas series. De acuerdo al registro de Oklahoma: 38% fueron

idiopáticas, 31% asociadas a otra enfermedad (8% asociadas a infecciones, 7% a Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y el resto a cáncer, otras enfermedades autoinmunes o hipertensión maligna) 13.4% a fármacos (de entre los fármacos: 52% asociado a Quinina, 32% a inhibidores de Calcineurina), 8.8% a diarrea sanguinolenta, 5.3% a embarazo y 3.5% a TMO (2). De acuerdo al registro del Reino Unido, la PTT idiopática (de acuerdo a la definición de Sadler, incluyendo las enfermedades autoinmunes) comprende el 77% de los casos, 7% son asociadas a VIH, 5% a embarazo o píldoras anticonceptivas y menos del 1% fueron a fármacos (4).

En Latinoamérica no existen estimaciones estadísticas de la incidencia de la enfermedad ni de sus características. Existe un estudio realizado en Chile en el que se describieron 18 pacientes con PTT. Se encontró una asociación a fármacos del 44% y a cáncer de 17%. Sin embargo, la población es muy pequeña para ser significativa (7).

Fisiopatología

El mecanismo fundamental de las manifestaciones clínicas de la PTT es la formación de trombos en la microvasculatura (capilares y arteriolas). Esto se debe a la presencia de polímeros ultragrandes de factor de Von Willebrand (fVW). Normalmente el fVW circula en la sangre bajo la forma de multímeros pequeños

resultantes de la degradación proteolítica de los polímeros grandes. La ADAMTS 13 es la enzima proteolítica más importante para esta función. Se produce principalmente en hígado, pero también en riñón, células endoteliales y plaquetas. La deficiencia de esta proteasa se ha asociado tanto a las formas congénitas como adquiridas de PTT. La forma congénita se ha asociado a más de 90 mutaciones en el gen codificador de ADAMTS 13. Entre las forma adquiridas, la deficiencia de ADAMTS 13 se asocia a la presencia de auto-anticuerpos contra esta. La mayor parte de estos anticuerpos son IgG (aproximadamente 80%), sin embargo también se han descrito IgM e IgA.

La trombocitopenia se debe al consumo plaquetario en los trombos y la hemólisis al daño mecánico de los eritrocitos al pasar por la microvasculatura.

Existen otras condiciones que se han relacionado con deficiencia de ADAMTS 13: cirrosis, sepsis, cáncer, CID, infección por Plasmodium falciparum. Si bien, la deficiencia de ADAMTS 13 explica gran parte de la fisiopatología de gran parte de los casos de PTT, existen aún algunas preguntas no resueltas (por ejemplo la distribución particular de las trombosis en PTT/SHU) y algunos otros mecanismos asociados (defectos en la fibrinólisis, defectos en la homeostasis de la prostacilina, aumento en los niveles circulantes de trombomodulina, tPA, PAI-1, Ac. Anti-endotelio, proteínas agregadoras de plaquetas, Anti CD36, proteasas dependientes de calcio y factores apoptóticos endoteliales) (4, 8, 9).

Las microangiopatías trombóticas clásicamente descritas como PTT suelen asociarse a deficiencia de ADAMTS 13 mientras que en las que predomina la falla renal, clásicamente descritas como SHU, suele haber mayor asociación con alteraciones en el Complemento.

Las PTT asociadas a Ticlopidina suelen deberse a formación de autoanticuerpos contra ADAMTS 13 por lo que la fisiopatología es igual que las idiopáticas (10).

Las asociadas a Clopidogrel suelen ocurrir en los primeros 3 a 14 días del inicio del fármaco. En este caso el mecanismo no parece ser inmunológico, sino

relacionado a daño endotelial directo. La Quinina se asocia a altas tasas de falla renal que se vuelven crónicas. Esta no parece ser asociada a deficiencia de

ADAMTS 13 y se ha cuestionado el beneficio de la plasmaféresis. Algunos quimioterapéuticos e inmunosupresores han sido relacionados (Mitomicina C,

Gemcitabina, Pentostatina, Ciclosporina A, Tacrolimus) por posible toxicidad acumulada a las células endoteliales. El tratamiento en estos casos es la

suspensión del fármaco y la utilidad de la plasmaféresis es poco certera (10). La

PTT asociada a VIH suele verse en pacientes con SIDA y cuentas bajas de CD4.

Suelen tener muy buena respuesta con la infusión de plasmas y antirretrovirales.

En estos paciente no se ha encontrado deficiencia severa de ADAMTS13 por lo que su sugiere una fisiopatología distinta. La PTT asociada a cáncer se ha

descrito con cánceres de pulmón, gastrointestinales y mama. Se cree que la

fisiopatología está relacionada con microembolias provenientes del tumor, cierto grado de CID y cierto grado de infiltración directa de médula ósea (10).

Cuadro clínico

El cuadro clínico inicial suele ser inespecífico con dolor abdominal (en relación a isquemia intestinal), náusea, vómito y debilidad (probablemente en relación a síndrome anémico) (1,2). La diversidad del cuadro clínico va en relación a la formación de microtrombos en distintos órganos. En el análisis histopatológico de autopsias de pacientes con PTT se han encontrado microtrombos en corazón, riñones, glándulas suprarrenales, ciego, páncreas, tiroides entre otros. Se ha descrito que hasta un 25% de los pacientes tienen síntomas varias semanas antes del diagnóstico (1). No se han encontrado diferencias entre el cuadro clínico de PTT idiopática de pacientes con y sin deficiencia severa de ADAMTS13 (11). Entre 50-78% de los pacientes suelen tener síntomas neurológicos durante la evolución de su padecimiento (4, 11). Los síntomas neurológicos pueden ser muy variados. Se consideran síntomas neurológicos mayores las crisis convulsivas, evento vascular cerebral (EVC), coma o déficits focales (motores, diplopia, afasia). Los síntomas neurológicos menores son: visión borrosa, parestesias, cefalea, confusión (11). Un estudio en particular describió síntomas neurológicos en 66%

pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13. De estos 35% correspondía a síntomas neurológicos mayores y 31% a síntomas neurológicos menores (2).

La mitad de los pacientes se presentan con sangrado a algún nivel. Los síntomas cardiacos parecen ser síntomas infrecuentes, sin embargo en el registro del Reino Unido se reportaron en 42% (2). La falla renal aguda se presenta rara vez en PTT y más frecuentemente en SHU. Su frecuencia es variable 18-33% y generalmente no es severa. La mayoría de los casos no requieren de terapia de sustitución renal (4,8).

La pentada clásica descrita por Moschowitz en 1924 es muy infrecuente, presentándose solamente en 5% de los casos (2).

Los síntomas cardiacos son rara vez descritos. Sin embargo los estudios de autopsia revelan que el corazón es de los órganos más afectados. Algunas de las explicaciones pueden ser que los síntomas de falla cardiaca pueden ser confundidos con los de síndrome anémico y que al ser en su mayoría pacientes jóvenes, sin factores de riesgo cardiovascular, no se buscan dirigidamente.

Existen muy pocos estudios clínicos que se enfoquen a las manifestaciones cardiacas. Un estudio retrospectivo al respecto reveló una incidencia de infarto agudo del miocardio de 18% y con una mortalidad elevada (12). Los estudios muestran que no se buscan intencionadamente datos de afección cardiaca, pero cuando se buscan son muy frecuentes y se asocian a alta mortalidad (13).

Diagnóstico

Debe de sospecharse esta entidad cuando hay anemia y trombocitopenia, acompañadas de datos de hemólisis microangiopática como son: esquistocitosis, reticulocitosis, elevación de DHL y bilirrubina indirecta y Coombs negativo (1). La cantidad de esquistocitos que se considera significativa es variable de acuerdo a la bibliografía. De acuerdo a algunos autores es significativa la presencia de dos o más esquistocitos en un campo de 100 (1). Otros estudios han propuesto un corte de 1% (14). Si bien la presencia de esquistocitos tiene una alta sensibilidad ya que el 100% de los pacientes con PTT/SHU tienen esquistocitos en sangre periférica, no es específica ya que existen otras condiciones distintas que pueden provocar esquistocitosis: prótesis valvulares, preclampsia/eclampsia, IRC. Un estudio analizó la presencia de esquistocitos en sangre periférica en distintas patologías y reveló que en la población sana se han encontrado esquistocitos en sangre periférica en 58%, sin embargo en rangos bajos, hasta 0.28%. Existen algunas patologías que pueden provocar esquistocitosis significativa, distintas a la PTT/SHU como son el síndrome de HELLP, CID, LEG con vasculitis y válvulas protésicas malfuncionantes. Por lo tanto, la esquistocitosis apoya el diagnóstico de PTT/SHU siempre y cuando se encuentre en el contexto clínico adecuado (14). Por otro lado, la esquistocitosis puede estar ausente las primeras 24-48 horas de la presentación del cuadro clínico (8).

En pacientes con enfermedades autoinmunes, el diagnóstico puede ser más difícil debido a que puede confundirse fácilmente con trombocitopenia por otras causas (10). En el registro de PTT realizado en Reino Unido, se encontraron Ac Antinucleares positivos en 26% de los casos, no necesariamente relacionados a enfermedades autoinmunes (4).

Los niveles normales de actividad de ADAMTS13 son de 65%-150%. Se considera deficiencia severa cuando es menor a 5-10%. En diez estudios clínicos el porcentaje de deficiencia severa de ADAMTS13 en pacientes con diagnóstico de PTT fue variable (18 a 94%) al igual que el porcentaje de deficiencia parcial (34 a 100%) (10). Esta variabilidad puede deberse en parte a que se incluyeron pacientes con PTT secundaria y otros con sepsis y CID.

Pueden medirse los autoanticuerpos contra ADAMTS13. La presencia de estos en pacientes varía entre 44 y 95%, siendo el porcentaje más alto en pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13. Estos últimos pueden medirse por detección de inhibidores o por ELISA que tiene mayor sensibilidad (10). En un estudio, en los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13 se encontraron anticuerpos Anti IgG en 97% por método de ELISA y 83% por detección de inhibidores (10).

Diagnóstico diferencial

Es importante descartar otras enfermedades que pueden presentarse de forma muy similar que la PTT-SHU. Una de las enfermedades más difíciles de distinguir es la PTT asociada al embarazo con síndrome de HELLP/preclampsia. Ambas se presentan con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, falla renal y alteraciones neurológicas menores. Se considera que se trata de PTT y no HELLP cuando ocurren alteraciones neurológicas mayores y cuando las anomalías no resuelven a los 3 días posparto. La medición de ADAMTS13 puede ser útil para la diferenciación de estas dos entidades (10). La sepsis y el cáncer son otras entidades que puede causar anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, sin más datos de CID. Finalmente la hipertensión maligna se presenta con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, falla renal y alteraciones neurológicas por lo que el diagnóstico diferencial puede ser difícil.

Tratamiento

La recomendación es iniciar tratamiento a todo paciente con anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia sin causa aparente, con o sin falla renal o alteraciones neurológicas.

1. Plasmaféresis:

El recambio plasmático (plasmaféresis) es la única medida terapéutica cuya utilidad ha sido demostrada en estudios clínicos aleatorizados (10). La utilización de distintos derivados plasmáticos parece ser equivalente. El uso de criosobrenadante es teóricamente mejor ya que contiene menor cantidad de factor de Von Willebrand. Sin embargo las pequeñas series de casos que se han publicado al respecto no muestran beneficio (8, 10). Deben de transfundirse plasmas mientras se pueda realizar la plasmaféresis. Se ha comparado la transfusión de plasmas (30ml/kg inicialmente y luego 15ml/kg) contra plasmaféresis (1.5 x volumen plasmático por 3 días y después 1 x volumen plasmático). Se encontró un aumento en la sobrevida con la plasmaféresis (78 contra 63%) (15).

Se cree que el mecanismo por el cual la plasmaféresis funciona es debido a que aporta ADAMTS 13 y se remueven anticuerpos que inhiben su actividad. Sin embargo se ha visto que los pacientes sin deficiencia severa de ADAMTS 13 responden casi de la misma forma (82% vs 79%) (2). Las plasmaféresis se realizan habitualmente una vez al día. En pacientes refractarios o que están muy graves hay evidencia de que la plasmaféresis cada 12 horas puede ser útil. En la base de datos de Oklahoma, se dio plasmaféresis cada 12 horas a 35 pacientes entre 1989 y 2006. Se encontró un beneficio en un pequeño número de pacientes, todos ellos con deficiencia severa de ADAMTS 13. Por lo tanto si es técnicamente

posible, es una opción terapéutica en pacientes que no responden de forma inicial.

En cuanto a la suspensión del tratamiento, si bien se ha descrito hacerlo de forma gradual, no existe evidencia de que la suspensión abrupta sea peor (16).

Si bien la plasmaféresis es el tratamiento fundamental, no es un tratamiento

inocuo. Se han encontrado complicaciones mayores hasta en 28% de los

pacientes, incluyendo un 2.8 % de muertes relacionadas directamente a la

plasmaféresis (17, 18, 19, 20). Las complicaciones pueden dividirse en

relacionadas al catéter o relacionadas a los plasmas. Las relacionadas al catéter,

incluyen complicaciones relacionadas a la inserción (neumotórax, hemorragia),

infecciosas (bacteremia, fungemia o infecciones locales) o trombosis del catéter.

En cuanto a las complicaciones relacionadas a los plasmas, puede haber

reacciones alérgicas (desde urticaria hasta choque anafiláctico), alcalosis

metabólica, depleción de volumen (hipotensión, síncope, convulsiones) e

infecciones (relacionadas a transmisión de virus). Las complicaciones también

pueden clasificarse como mayores o menores. Se consideran complicaciones

mayores aquellas que cumplen con alguna de estas características: interrumpir la

realización de plasmaféresis, infección sistémica, requerir de hospitalización (si no

estaba hospitalizado) o ingreso a UTI, requerir transfusión sanguínea, requerir de

un procedimiento invasivo para resolver la complicación o requerir algún

tratamiento sistémico distinto a Difenhidramina, Hidrocortisona o calcio (17, 18, 19,

20).

En la forma hereditaria de la enfermedad, 5-10% de la actividad de ADAMTS 13 suele ser suficiente para prevenir las manifestaciones clínicas. Estos casos los pacientes se benefician de recibir uno o dos concentrados plasmáticos cada 3 semanas (10).

2. Transfusión plaquetaria:

Ha habido reportes de casos dramáticos en cuanto a los efectos adversos de la transfusión plaquetaria en pacientes con PTT-SHU. Esto inició en 1981 cuando se reportaron casos de relación temporal estrecha entre la transfusión de plaquetas y desarrollo de coma en tres pacientes con PTT. Posteriormente se reportó el caso de una mujer que desarrolló deterioro neurológico súbito a los 30 minutos de recibir una transfusión plaquetaria y murió a las 12 horas. En el reporte de la autopsia se demostraron microtrombos recientes en cerebro. Por estos y otros reportes similares se tiene la idea de que las transfusiones plaquetarias en pacientes con PTT son riesgosas y que deben de reservarse únicamente para hemorragias que pongan en peligro la vida (21). Desde que se utiliza plasmaféresis como tratamiento estándar se comenzaron a publicar reportes en los que no había complicaciones asociadas a la transfusión de plaquetas si también se trataba a los pacientes con plasmaféresis. Un análisis retrospectivo de la literatura publicada, si bien muestra mayor mortalidad en los pacientes que

recibieron transfusión de plaquetas, esta parece estar más relacionada a la gravedad intrínseca de los pacientes que requirieron transfusiones.

El registro de Oklahoma muestra que muchos de los pacientes recibieron transfusiones plaquetarias sin haberse encontrado ningún efecto adverso relacionado. Se transfundieron por distintas causas: algunos porque aún no tenían el diagnóstico de PTT, únicamente por la cifra de plaquetas; otros para la colocación del catéter para la plasmaféresis, otros para cirugía y finalmente algunos por hemorragias (21). La recomendación es ser prudente en cuanto a la indicación de transfusión plaquetaria para prevención y tratamiento de hemorragia y no únicamente por una cifra baja de plaquetas (2).

3. Corticoesteroides:

Los corticoesteroides son el tratamiento adyuvante a la plasmaféresis más utilizado. No está bien definido en qué momento y a quienes administrarlos. No hay ningún estudio prospectivo que compare plasmaféresis contra plasmaféresis más corticoesteroides. Sin embargo la mayoría de los autores expertos en el tema recomiendan su utilización en todos los casos. En el registro del Reino Unido se utilizaron corticoesteroides en 80% de los casos. El mecanismo teórico que fundamenta su uso es la inhibición de la formación de autoanticuerpos contra ADAMTS 13. Tomando en cuenta que no se mide de forma rutinaria la actividad de ADAMTS 13 ni tampoco la presencia de autoanticuerpos, la sospecha de que

estos existan es suficiente para iniciar el tratamiento. Por lo tanto se podía prescindir de ellos en los casos de SHU típico asociado a diarrea o los casos secundarios, asociados a fármacos por ejemplo. La dosis y la forma de administración descritas también son muy variadas. Algunos autores recomiendan decidir esto de acuerdo a la gravedad inicial del cuadro: en pacientes estables y sin afección neurológica severa se puede utilizar Prednisona a 1mg/kg y en paciente graves utilizar Metilprednisona 125mg IV 2 a 4 veces al día. Pueden también indicarse dosis altas de Metilprednisona (1gr IV cada 24 horas por 3 días) en pacientes que no responden o en quienes hay exacerbaciones (2).

4. Rituximab:

En pacientes que no responden o que tienen exacerbaciones también está indicado el uso de Rituximab: 375mg/m² semanal por 4 semanas (2). La evidencia para su uso es cada vez mayor. Inicialmente fue estudiado en pacientes refractarios como terapia de rescate, con varios reportes de su efectividad. Actualmente se sugiere que su uso pudiera ser extendido a utilizarse antes. Su uso ha sido demostrado tanto para obtener una remisión (generalmente después de 10 días de su aplicación) como para evitar recaídas. Se han mostrado respuestas duraderas, con tasas bajas de recaídas. Algunas pequeñas series han mostrado tasas de respuesta mayores al 90% sin recaídas a los 2 años (22). Actualmente se están llevando a cabo estudios clínicos en distintas partes del

mundo para determinar si hay un beneficio de dar Rituximab como tratamiento de primera línea junto con corticoesteroides y plasmaféresis (10).

5. Inmunosupresores:

Cuando los tratamientos mencionados previamente son insuficientes, se recomienda el uso de inmunosupresores (2). Las guías británicas de tratamiento de microangiopatías trombóticas recomiendan el uso de inmunosupresores cuando estas son refractarias y define refractariedad como falta de respuesta a tratamiento estándar (plasmaféresis y corticoesteroides) a los 7 días. El inmunosupresor que ha sido más estudiado es la Vincristina. Esta ha demostrado mejorar las cifras plaquetarias de forma más rápida, incluso antes de que se evidencie disminución de los autoanticuerpos contra ADAMTS 13, por lo que se sugiere cierto mecanismo de interferencia de la unión plaqueta-fvW (10). Su uso se basa en reportes de casos y pequeños estudios retrospectivos. El régimen utilizado es 1mg cada 3 a 4 días, por 4 dosis (evidencia C, IV) (8).

Otros inmunosupresores que se han descrito son: Ciclofosfamida, Ciclosporina A, Azatioprina, Mofetil Micofenolato; con grados variables de éxito.

La Ciclofosfamida, diaria o en bolos, ha mostrado su utilidad particularmente en pacientes con múltiples recaídas. Sin embargo, su efecto inmunosupresor tan importante trae consigo muchos efectos adversos.

Un estudio comparó plasmaféresis más corticoesteroides contra plasmaféresis más Ciclosporina y mostró mayores tasas de remisión en el grupo de Ciclosporina (100 con 86%) así como menores tasas de recurrencia (0 contra 60%). Sin embargo es un estudio muy pequeño (12 pacientes en total) y se requieren de más estudios para ver la verdadera utilidad (23).

6. Antiplaquetarios

De forma general, no han demostrado un beneficio alguno y sí mayor tasa de sangrado. Un grupo Italiano publicó similares tasas de respuesta con Aspirina más Dipyridamol que con el tratamiento estándar, sin mayor riesgo de sangrado. Además mostraron disminución de las recaídas con el uso de Ticlopidina por un año (6.25% de recaídas contra 21.4%) (24). No se han llevado más estudios al respecto, sin embargo por el riesgo de sangrado y por la asociación de Ticlopidina como causa de PTT, no suelen utilizarse. La Sociedad de Hemostasis y Trombosis recomienda la administraciones de Aspirina cuando la cifra de plaquetas sea mayor a 50 000. Se están investigando nuevos agentes que interfieran con la unión plaqueta-fvW (10).

7. Esplenectomía

Muchos autores no recomiendan el tratamiento con esplenectomía debido al surgimiento de múltiples otros tratamientos mejores. Sin embargo se ha

demostrado el beneficio de este tratamiento para disminuir las recaídas en pacientes que las presentan de forma frecuente (de 2.3 al año a 0.1 al año) (10). Un análisis retrospectivo de 33 estudios analizó los casos de 87 pacientes a quienes se les realizó esplenectomía por refractariedad y 74 a quienes se les realizó por recaída. La mortalidad y las complicaciones fueron menores en quienes se realizó por recaída comparado con quienes se realizó por refractariedad (1.2 contra 5% y 6 vs 10% respectivamente). Se ha visto que la esplenectomía en estos pacientes puede llevar a tasas de remisión de hasta 80%. Se necesitan estudios más grandes y con mayor seguimiento para evaluar la verdadera utilidad de la esplenectomía hoy en día (25).

8. Otros

Hay reportes de otras medidas terapéuticas utilizadas como medida de salvamiento en pacientes refractarios que muestran cierto beneficio: altas dosis de inmunoglobulina, Epoprostenol, proteína A de Estafilococo.

Evolución y pronóstico

La respuesta en cuanto a normalización de plaquetas suele iniciar a partir del 2º o 3er día y pueden normalizarse en una semana. Las manifestaciones clínicas son las primeras en responder al tratamiento. La normalización de la DHL es variable,

la anemia suele tardar más en recuperarse y la falla renal es la última en responder (2). Sin embargo aunque hay pacientes que responden rápidamente y de forma completa, existen otros cuya recuperación es muy tardada y tienen frecuentes exacerbaciones y complicaciones.

En algunos estudios les ha definido como respondedores rápidos y respondedores lentos a plasmaféresis de acuerdo a si responden en 9 o menos sesiones o 10 o más sesiones. Este último grupo se caracteriza por frecuentes exacerbaciones (26).

La plasmaféresis suele suspenderse después de dos días de tener cifras de plaquetas normales, ya sea de forma gradual o abrupta (2, 10). Los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS 13 suelen requerir más días de plasmaféresis y un mayor volumen de plasma recambiado (10). Por otro lado la persistencia de Inhibidores de ADAMTS 13 en la remisión aumenta 3 veces el riesgo de tener recaídas.

Las exacerbaciones se han definido como aquella recaída que ocurre temprano (15 a 30 días de acuerdo a distintos estudios) y ocurren en 22-45%. Más allá de este tiempo se les llama recaída tardía y ocurren en 13-40% (10). La mayoría de las exacerbaciones ocurre en los primeros 15 días, por lo que se recomienda no quitar el catéter central hasta 2 semanas después de sostenerse la remisión. Se ha descrito que pacientes con deficiencia severa de ADAMTS 13 tienen una mortalidad baja (5-10%) con alta tasa de exacerbaciones (30-50%).

Se considera de forma general que la mortalidad con las opciones terapéuticas actuales es entre 10-30%. En el registro de Oklahoma se reportó una sobrevida promedio de 69% (27). Esta fue muy variable dependiendo de las distintas categorías clínicas. Se reportó una sobrevida de 93% en las perinatales, 80% en las idiopáticas y menores a 30% las asociadas a infecciones, falla orgánica múltiple, trasplante de MO o cáncer. En cuanto a la actividad de ADAMTS 13, hubo mayor supervivencia en quienes tenían deficiencia severa en comparación con quienes no la tenían (78% vs 68%). No hubo ninguna diferencia en la mortalidad de los pacientes tratados entre 1988 y 1998 y los tratados entre 1998 y 2008 (27). El registro británico mostró una mortalidad muy baja (8.5%) (4).

Se han realizado distintos índices de pronóstico con el objetivo de predecir qué pacientes se benefician de un tratamiento agresivo desde un inicio. El primero fue el índice de Rose que incluye las siguientes variables: alteraciones neurológicas, cifra de hemoglobina, cifra de plaquetas y grado de falla renal. Este índice fue descrito en 1993 en una cohorte de 75 pacientes mostrando correlación con mortalidad. Sin embargo en otras cohortes posteriores no se encontró tal relación. Otro estudio encontró como factores predictores de mortalidad a 6 meses los siguientes: edad mayor a 40 años, hemoglobina menor a 9g/l, fiebre mayor a 38.5°, sexo femenino, trombocitopenia menor a 20 ($\times 10^3/\mu\text{l}$), creatinina mayor a 1.32 mmol/l y alteraciones neurológicas (28). La relación entre la severidad de la trombocitopenia y el pronóstico ha sido inconsistente en distintos estudios. La

relación entre las alteraciones neurológicas severas es consistente (8). El retraso en el inicio de la plasmaféresis mayor a 24 horas se ha relacionado con mal pronóstico (8).

Se encontraron en un estudio retrospectivo como factores asociados a recaída los siguientes: sexo masculino, trombocitopenia severa y DHL alta (29).

Finalmente, hay cierta evidencia de que los pacientes que sobreviven a PTT tienen ciertas secuelas neurológicas a largo plazo, con menor capacidad de atención, concentración, procesar información, memoria y generación de lenguaje rápido. Estas secuelas son independientes de niveles de ADAMTS 13, categoría clínica de PTT y número de sesiones de plasmaféresis (30, 31).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La PTT/SHU es un padecimiento poco frecuente, pero grave. Aunque la mortalidad ha disminuido de forma muy importante con la plasmaféresis, sigue siendo alta (hasta 20-30%). Por otra parte, por la baja incidencia de esta enfermedad no hay suficientes estudios clínicos con las características suficientes para demostrar objetivamente la utilidad de muchos de los tratamientos. Hoy en día no existen más que recomendaciones de expertos para el tratamiento. La deficiencia severa de ADAMTS 13 por formación de autoanticuerpos es la causa más frecuente. La medición de la actividad del ADAMTS 13 no se considera necesaria para la realización del diagnóstico pero sí tiene utilidad pronóstica. Los pacientes con deficiencia severa tienen mejores tasas de respuesta, pero mayores tasas de recurrencia. Si bien se han categorizados ciertos grupos de pacientes con PTT-SHU, siguen siendo sumamente heterogéneos y con respuesta muy variable al tratamiento. La medición del ADAMTS13 explica parte de esta variabilidad, aunque no en todos los casos y no se realiza de rutina en todos los laboratorios. El estudio fisiopatológico, genético y molecular parece dar lugar a encontrar distintos grupos que se benefician de ciertos tratamientos en particular. En México no sabemos cómo se presentan las PTTs, cómo las tratamos ni la evolución y pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

La PTT es una enfermedad grave y difícil de tratar en algunos casos. Es importante conocer cómo se presentan estas enfermedades en nuestra población ya que los factores genéticos parecen jugar un papel muy importante en el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Por otro al ser el INCMNSZ un centro de referencia para enfermedades autoinmunes, la epidemiología y por lo tanto la evolución puede ser diferente. No medimos en el INCMNSZ de forma rutinaria la actividad de ADAMTS13. Es por eso que es importante reconocer otros factores clínicos pronóstico en nuestros pacientes para definir grupos de pacientes que se beneficien de un tratamiento agresivo inicial.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A) Objetivo general

1. Describir la experiencia en microangiopatías trombóticas en el INCMNSZ

B) Objetivos específicos

1. Describir las características generales de la población con PTT-SHU tratada en el INCMNSZ
2. Describir la forma de presentación clínica.
3. Describir el tratamiento otorgado a estos pacientes.
4. Describir la evolución clínica.
5. Encontrar factores pronóstico para mortalidad, estancia hospitalaria y recaída.

METODOLOGÍA

A) Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y de factores pronóstico.

B) Descripción de la intervención

Se analizarán las características de los pacientes, los síntomas de presentación, los estudios de laboratorio al ingreso, la categoría clínica a la que pertenecen, APACHE II al ingreso, el tratamiento que recibieron, el tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y el ingreso y el inicio de plasmaféresis, el número de sesiones de plasmaféresis y la forma de suspenderla, el tipo de respuesta, el número de exacerbaciones y recaídas, los días de estancia hospitalaria, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, diálisis y el desarrollo de infecciones intrahospitalarias y la mortalidad y causa de muerte. Se analizarán factores asociados a mortalidad al alta hospitalaria, días de estancia hospitalaria y recaída. Asimismo se analizarán diferencias entre los casos entre 1995 y 2002 y entre 2003 y 2010.

C) Selección de los pacientes

1. Criterios de Inclusión: Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de PTT/SHU.
2. Criterios de Exclusión: Pacientes en cuyo expediente no se encuentren los datos necesarios para el análisis y pacientes en los que se haya descartado posteriormente el diagnóstico de PTT/SHU.

D) Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 16.0.

Los datos se presentarán como promedio, valor mínimo y máximo y desviación estándar (DE). Las variables continuas se analizarán con t de Student y las variables categóricas con Chi-cuadrada. Se considerarán como estadísticamente significativos los resultados en los que se obtenga una $P < 0.05$.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes registrados en el archivo de Banco de Sangre que recibieron plasmaféresis así como del archivo del INCMNSZ con los diagnósticos de PTT, SHU, microangiopatía trombótica y síndrome de HELLP. Se obtuvieron los registros de 84 pacientes. De estos pacientes, no se obtuvieron datos suficientes o no correspondían al diagnóstico 39. Se analizaron en total 45 pacientes que correspondían a 50 casos entre 1994 y 2010. Fueron 22 casos entre 1994 y 2002 y 28 casos entre 2003 y 2010. En los últimos dos años aumentó la incidencia de casos vistos en el INCMNSZ por año (ver Figura 1).

Presentación clínica

La edad de los pacientes fue de 16 a 76 años, con promedio de 36.5 años y mediana de 35 años. En cuanto al sexo, 88% fueron mujeres y 12% son hombres (7.6 a 1). El 88% de los casos corresponde a un primer episodio y 12% a recaídas.

En cuanto a los síntomas de presentación, solamente 6.1% de los casos se presentó con la pentada clásica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, falla renal y alteraciones en el estado de alerta. Todos tuvieron anemia hemolítica y trombocitopenia, 38.8% tuvieron fiebre, 40.8% tuvieron falla renal, 62% tuvieron al menos una alteración neurológica y 44%

tuvieron alteraciones neurológicas mayores (EVC, coma, crisis convulsivas, datos de focalización). Cabe mencionar que más de la mitad de los pacientes se quejó de síntomas gastrointestinales, 10% de dolor precordial y 36.7% de disnea que no se determinó si era en relación a síndrome anémico o como síntoma de falla cardiaca. (Ver Tabla 1).

Los estudios de laboratorio al ingreso están descritos en la Tabla 2.

Las recaídas se presentaron con menos síntomas, detectadas por seguimiento programado y con alteraciones menos severas en los estudios de laboratorio (Ver Tabla 3). Los primeros episodios tenían un índice de Rose promedio de 5.07 (+- 1.27), mientras que las recaídas de 2.83 (+-1.47) (P = 0.012).

Se midieron anticuerpos antinucleares (ANAs) en 76% de los casos y de estos resultaron positivos en 42%, negativos en 42% e indeterminados en 16%. Se encontraron 3 casos con ANAs positivos (6%) y 2 con ANAs indeterminados (4%) sin enfermedades autoinmunes diagnosticadas. Se ha descrito que en la población general sana puede haber 3% de ANAs positivos.

Solamente en tres casos se solicitaron Ac. Anti-ADAMTS13 los cuales resultaron positivos las tres ocasiones. No se solicitó actividad de ADAMTS13.

En cuanto a las condiciones asociadas lo más frecuente fueron las PTT idiopáticas (38%), seguidas de una alta incidencia de PTT asociada a Lupus Eritematoso Generalizado (28%) y posteriormente perinatal (16%), asociada a otras enfermedades autoinmunes (12%), a infecciones (12%), cáncer (6%), VIH (2%) y

ninguna asociada a fármacos o a diarrea sanguinolenta (Ver tabla 3). Si bien no se encontró ningún caso asociado a los fármacos clásicamente descritos, cabe mencionar que se encontraron varios casos con el antecedente de consumo de AINES (anti-inflamatorios no esteroideos), que no se incluyeron como asociado a fármacos, debido a que los AINES no se han descrito como causantes de PTT. De acuerdo a la clasificación de Sadler, 94% de los casos corresponderían a PTT idiopática ya que esta clasificación incluye los casos asociados a enfermedades autoinmunes y a embarazo.

El APACHE promedio al ingreso de estos paciente fue de 9.67 (0 a 28).

Tratamiento

En la mayoría de los casos los pacientes recibieron plasmaféresis (96%). Se administraron corticoesteroides en 80% de los casos e inmunosupresores en 42% (30% un inmunosupresor, 12% dos inmunosupresores distintos). Los inmunosupresores se administraron en los siguientes porcentajes de casos: Vincristina 26%, Ciclofosfamida 8%, Azatioprina 8%, Rituximab 6% y Ciclosporina 6%. En 10% de los casos se realizó esplenectomía. Esta se realizó en todos los casos como tercera línea de tratamiento excepto en un caso que se realizó como segunda línea después de plasmaféresis y corticoesteroides. De los 5 casos en

los que se realizó esplenectomía no hubo ninguna complicación relacionada a esta.

El tiempo promedio entre el ingreso y el inicio de plasmaféresis fue de 4 días (0 a 28 días). El tiempo más prolongado que se registró fue en pacientes que desarrollaron la PTT hospitalizados a relación a infecciones severas. De acuerdo a las fechas el tiempo ingreso-plasmaféresis fue menor en los casos registrados entre 2003 y 2010 que entre los casos registrados entre 1995 y 2002 (2.85 contra 5.65, $P = 0.051$), aunque no fue estadísticamente significativo. Por otro lado el tiempo desde el inicio de los primeros síntomas hasta el inicio de la plasmaféresis fue muy variable: promedio de 19.5 días (1 a 125 días), con DE de 26.34. No hubo diferencia entre 1995 y 2002 y 2003 y 2010.

El número promedio de sesiones de plasmaféresis que se dio fue 12.76 (2 a 39).

El 48.9% de los casos corresponde a respondedores rápidos y 51.1% a respondedores lentos (que requirieron 10 o más sesiones de plasmaféresis). En 22.2% de los casos la suspensión de la plasmaféresis fue de forma gradual y en el resto fue abrupta. No se encontraron casos en los que se diera plasmaféresis cada 12 horas en lugar de cada 24 horas.

Al dividir los casos por fecha, el número de tratamientos distintos que se les dio por caso fue 1.86 (+- 0.94) entre 1994 y 2002 y 2.79 (+-1.07) entre 2003 y 2010 ($P = 0.02$). Asimismo, entre 1994 y 2002, 27.3% de los casos recibieron

inmunosupresores mientras que este porcentaje fue de 51.9% entre 2003 y 2010 (P = 0.082).

Evolución

De los casos que se presentaron con falla renal, 56.4% requirieron terapia de sustitución renal (23% de todos los casos). Sin embargo, de los pacientes que requirieron diálisis, solamente 18% seguía requiriéndola al año y en 82% de los casos fue transitoria. En 37% de los casos hubo necesidad de ventilación mecánica invasiva y en la mayoría de los casos la indicación fue deterioro neurológico. El 43% de los casos se complicaron con infecciones intrahospitalarias. Se observaron exacerbaciones en 10% de los casos (definidas como recaídas en los primeros 15 días).

Definimos respuesta completa como aquella en la que se obtuvieron plaquetas mayores a $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ y DHL normal y respuesta parcial cuando las plaquetas fueron mayores al 50% del límite inferior pero menores a $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ y cuando el aumento de la DHL era menor al 50%. De acuerdo a estas definiciones se obtuvo una respuesta completa en 50% de los casos, parcial de 28% y no hubo respuesta en 22%. De los casos en los que se obtuvo una respuesta parcial, el 100% tenían respuesta completa en su última visita.

La mortalidad fue de 24% al alta hospitalaria. Dos pacientes fallecieron a los 4 meses y al año 3 meses, sin PTT; la primera por choque séptico y la segunda por insuficiencia renal aguda. La mortalidad entre 1994 y 2002 fue de 36.4% mientras que entre 2003 y 2010 fue de 14.3% ($P = 0.07$) (Ver Figura 1). La mortalidad en las recaídas fue de 0%.

De los pacientes que fallecieron, las causas están descritas en la Tabla 4. Lo más frecuente son muertes relacionadas a complicaciones cardíacas, seguida de complicaciones infecciosas y en SNC.

La estancia hospitalaria promedio fue de 26.3 días (1 a 81 días).

El seguimiento de los pacientes promedio fue de 49.74 meses (de 1 mes a 159 meses, con mediana de 17 meses y desviación estándar de 55). Solamente en el 54% de los casos que sobrevivieron hay un seguimiento de un año o más por lo que no es posible calcular la mortalidad al año o posterior.

Factores pronóstico

1. Mortalidad el alta

El índice de gravedad APACHE II fue en promedio mayor en los pacientes que no sobrevivieron que en los sobrevivientes, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. Los que vivieron tenían un APACHE II promedio de 13 (DE 7.9) mientras que los que no sobrevivieron tuvieron un APACHE II

promedio de 8.59 (DE 6.67) ($P = 0.64$). En relación a la edad, la mortalidad fue mayor en mayores de 40 años (42.2% contra 15.2% con $P=0.04$). La mortalidad fue mayor en los hombres, pero esto no fue estadísticamente significativo (33.3% contra 22.7%). En cuanto al IMC, este no se relacionó con mortalidad. En cuanto a los síntomas de presentación, el único que correlacionó de forma significativa con mayor mortalidad fue la focalización neurológica. De los casos que se presentaron con algún dato de focalización neurológica la mortalidad fue del 50% mientras que fue de 17.9% en los que no tuvieron focalización ($p=0.035$). Otras tendencias que no fueron estadísticamente significativas fueron mayor mortalidad en pacientes con coma, EVC y dolor precordial y menor mortalidad en quienes se presentaron con síndrome hemorrágico (púrpura cutánea y otros sangrados) (Ver Tabla 6). En cuanto a los laboratorios al ingreso, la BI parece tener cierto factor protector. Los pacientes que sobrevivieron tenían BI más elevada que los pacientes que no sobrevivieron (3.6 mg/dl contra 1.84 mg/dl, $P = 0.046$) (Ver Tabla 7). En cuanto a la mortalidad por causas asociadas a la PTT, la mejor sobrevida fue en los casos asociados a embarazo, con una sobrevida del 100%. Los casos de PTT asociada a LEG tuvieron una sobrevida de 93% y los de otras enfermedades autoinmunes de 83.3%. La mayor mortalidad que fue de 50% fue en los casos de PTT asociada a infecciones. La PTT idiopática fue también factor de mal pronóstico. (Ver Tablas 7 y 8.)

El número de tratamientos distintos y el uso de inmunosupresores no fue diferente entre los que vivieron y los que no.

El tiempo entre el ingreso y el inicio de la plasmaféresis no influyó en la mortalidad. El tiempo entre los sobrevivientes fue de 3.97 días contra 4.11 días entre los no sobrevivientes. Sin embargo el tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el inicio de plasmaféresis sí influyó en la mortalidad. Este tiempo fue de 14 días (DE 12.5) en los sobrevivientes contra 37.3 días (DE 47.7) en los no sobrevivientes ($P = 0.013$).

Por otro lado, la necesidad de terapia de sustitución renal no afectó la mortalidad, pero sí lo hicieron el desarrollo de infecciones intrahospitalarias (mortalidad de 33% contra 18%, $P = 0.387$) aunque no fue estadísticamente significativo y la necesidad de ventilación mecánica invasiva (44 vs 9.7%, $P = 0.05$) de forma estadísticamente significativa.

Se realizó el índice de Rose. El índice en los pacientes que sobrevivieron y en los que no sobrevivieron fue similar (4.63 \pm 1.55 contra 5.33 \pm 1.07, $P = 0.15$).

2. Días de estancia hospitalaria

No hubo relación entre ningún síntoma ni ningún parámetro de laboratorio con los días de estancia hospitalaria.

3. Recaída

Los pacientes de sexo masculino tuvieron una tasa de recaída de 20% mientras que los de sexo femenino de 10%. Esto no fue estadísticamente significativo ($P = 0.502$). En cuanto a la relación entre los síntomas de presentación y la tasa de recaídas, ningún síntoma se relacionó de forma estadísticamente significativa (Ver Tabla 9). Los estudios de laboratorio que se relacionaron con recaídas de forma estadísticamente significativa fueron la DHL, BI y creatinina. Quienes recayeron tuvieron menores cifras de DHL, BI y creatinina (ver Tabla 10). En cuanto a las categorías clínicas, las enfermedades autoinmunes distintas al LEG tuvieron una mayor tasa de recaídas (50%) que fue estadísticamente significativa. En los casos de PTT perinatal no se observó ninguna recaída (ver Tabla 11).

Finalmente el uso de inmunosupresores fue menos frecuente en los pacientes que recayeron que en quienes no recayeron aunque no fue estadísticamente significativo (20% contra 40%, $P = 0.384$).

DISCUSIÓN

La edad de presentación promedio fue de 36.5 años (mediana 35 años). Se trata por lo tanto de una población joven. De la misma forma, la mayor frecuencia de presentación en el sexo femenino descrita en otras series, se ve aún más exagerada en nuestra población (88% y lo descrito en otras series 67-75%) (4, 5). Todo esto va de acuerdo a las condiciones más frecuentemente asociadas en nuestra serie como lo son el LEG y el embarazo.

En cuanto a la presentación por categoría clínica, en nuestra población el porcentaje de PTT idiopática fue el mismo que el encontrado en el registro de Oklahoma (38%) y fue ligeramente menor que el descrito en otras poblaciones (40-77%) (2, 4). Es importante mencionar que las definiciones utilizadas en los diversos estudios para PTT idiopática varían ya que algunos utilizan la clasificación de Sandler (Registro de Reino Unido (4)) mientras que otros no incluyen el embarazo y las enfermedades autoinmunes en las PTT idiopáticas. Si tomáramos en cuenta la definición de Sadler, el porcentaje de PTT idiopática en nuestra población es mayor al reportado en otras series (94%). Con respecto al registro de Oklahoma, la asociación con LEG es mucho más frecuente en este estudio (28% contra 7%). Esto es probablemente debido a que el INCMNSZ es un centro de referencia en el país para enfermedades autoinmunes. Tuvimos por lo tanto también un porcentaje significativo de PTT asociada a otras enfermedades

autoinmunes distintas a LEG (12%); por lo que 40% de los casos se asociaron a alguna enfermedad autoinmune. Llama la atención que no tuvimos casos de PTT asociada a fármacos cuando se ha descrito en otras poblaciones de hasta 44%. Esto puede ser en parte a que los fármacos más frecuentemente asociados, como la Quinina y Ticlopidina, son se usan con mucha frecuencia en nuestro país. Por otro lado, no sabemos si se está registrando de forma adecuada la ingesta de Quinina en preparaciones no farmacológicas (Ej. "Agua quina") debido a que esto no se interroga de rutina. Por lo tanto podríamos estar subestimando los casos relacionados a esta. No se encontraron tampoco casos asociados a agentes de quimioterapia/inmunosupresores ni a diarrea sanguinolento. Esto último se relaciona a que en el INCMNSZ no se atiende población pediátrica.

En cuanto a los síntomas de presentación, al igual que lo descrito en otras series la pentada clásica fue muy rara. Se presentó solamente en 6% de los casos. Algunos síntomas, descritos como raros, no fueron tan infrecuentes en nuestra población como la fiebre (38.8%) y la disnea (36.7%) (4, 11). La falla renal fue también más frecuente de lo descrito en otros estudios (40.8% y lo reportado 18-33%) (4, 8). Se encontraron ANAs positivos o indeterminados en 58% de los casos (42% francamente positivos), algunos sin enfermedades autoinmunes diagnosticadas. Este porcentaje es mayor al descrito en el registro del Reino Unido (26%) y puede asociarse nuevamente el hecho de que el INNSZ es un centro de referencia de enfermedades autoinmunes. Hubo un caso que ingresó al

INNSZ por PTT, tenía ANAs positivos, sin otras alteraciones sugerentes de enfermedad autoinmune y algunos años después se le diagnosticó LEG con actividad renal y mucocutánea típica. Esto refuerza el componente autoinmune de la PTT. No todos los pacientes con PTT tienen un perfil de Anticuerpos que permita un análisis sobre los resultados, sin embargo valdría la pena estudiar esto en los pacientes con PTT idiopática.

En cuanto al tratamiento que reciben los pacientes en el INNSZ, casi la totalidad de los pacientes recibió el tratamiento estándar, que es la plasmaféresis (96%). Los dos casos en los que esto no sucedió fueron porque no lo permitió la gravedad de los pacientes y fallecieron antes. Los corticoesteroides se administraron en la misma proporción que la reportada en el registro británico (80%). El inmunosupresor más utilizado fue la Vincristina. A pesar de que su uso tiene un nivel de evidencia bajo, su uso es frecuente en todo el mundo. El Rituximab, a pesar de que se utiliza cada vez más frecuentemente en el mundo por los buenos resultados que ha mostrado tener en PTT, ha sido poco utilizado en el INCMNSZ. La razón más probable es el costo del Rituximab que es muy alto y la mayoría de los pacientes no pueden pagarlo. Es probablemente por esto, que fue más frecuente la esplenectomía que la utilización de Rituximab en casos de difícil manejo.

La mortalidad registrada (24%) está dentro de la descrita que se considera en general cercana al 20%. Fue ligeramente menor que la del registro de Oklahoma

(31%) en el que tomaron en cuenta la mortalidad al mes. La mortalidad del registro británico fue mucho menor (8.5%), sin embargo en ese registro solamente se reportó la mortalidad a 7 días y se excluyeron muchos casos que fallecieron antes de iniciarse algún tratamiento. Es importante mencionar que en nuestro registro hubo dos expedientes registrados con el diagnóstico de PTT que no pudieron tomarse en cuenta ya que fallecieron de inmediato y en el expediente no existían los datos clínicos ni los estudios de laboratorio suficientes. Si bien no podemos constatar que estos casos se trataran efectivamente de PTT, si lo fueran estaríamos subestimando la mortalidad.

Por otra parte, es interesante notar que la mortalidad fue menor entre 2003 y 2010 que entre 1995 y 2002. Aunque esto no fue estadísticamente significativo, la diferencia de porcentaje es importante (14.3% contra 36.4%). Las otras diferencias entre estas fechas fueron mayor número de casos en los que se utilizaron inmunosupresores (51.9% contra 27.3%) y menos tiempo entre el ingreso y el inicio de la plasmaféresis (2.85 días contra 5.65 días) en la fecha más reciente. Esto pudiera sugerir que estos dos factores han contribuido a mejorar la sobrevida en los últimos años.

Se analizaron factores pronóstico para mortalidad al alta, días de estancia hospitalaria y recaída.

En cuanto a la mortalidad, los siguientes son factores que resultaron significativos de mal pronóstico: edad mayor a 40 años, datos de focalización neurológica al

ingreso, necesidad de ventilación mecánica invasiva, tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento y asociación de PTT con infecciones. Aunque no todos los síntomas neurológicos mayores resultaron estadísticamente significativos, todos resultaron ser de mal pronóstico. Entre los datos que han sido reportados como de mal pronóstico en otras series y que aquí no resultaron serlo están los siguientes: obesidad, trombocitopenia severa, falla renal, anemia severa, elevación severa de DHL, tiempo entre el ingreso y el inicio de la plasmaféresis y el índice de Rose. Por otro lado los factores significativos de buen pronóstico que encontramos son los siguientes: edad menor a 40 años, elevación de BI, asociación con embarazo o enfermedades autoinmunes.

Ningún factor se asoció con mayor estancia intrahospitalaria.

En cuanto a los factores asociados a recaídas, los únicos parámetros iniciales que fueron estadísticamente significativos fueron cifras más bajas de creatinina, DHL y BI en quienes recayeron. Sin embargo es difícil darle una explicación clínica a esto. Las enfermedades autoinmunes tuvieron mayor tasa de recaída. Por otro lado el porcentaje de recaída fue menor en quienes recibieron inmunosupresores que en quienes no los recibieron (20 contra 40%), aunque no fue estadísticamente significativo. En realidad fueron muy pocos casos de recaídas que se analizaron, lo cual hace difícil encontrar resultados estadísticamente significativos.

Es importante mencionar que el ADAMTS 13 es el factor más claramente asociado a pronóstico en la literatura, sin embargo no lo medimos en el INCMNSZ.

CONCLUSIONES

La PTT-SHU es una enfermedad rara, que a pesar de los descubrimientos recientes en cuanto al tratamiento, sigue teniendo altas tasas de mortalidad. La población de nuestro Instituto tiene peculiaridades con respecto a la descrita mundialmente. Estas diferencias pueden ser debidas en parte al sesgo de selección de un hospital de tercer nivel, pero también en parte a factores genéticos, raciales. Los factores de mal pronóstico encontrados tanto en este estudio como en la literatura, deben de llevarnos a encontrar grupos de pacientes que se beneficien de un tratamiento agresivo inicial.

Sería importante incorporar a los estudios que se realizan en nuestro laboratorio la medición de ADAMTS 13 ya que es el principal factor pronóstico.

Por otro lado uno de los aspectos deficientes en nuestro manejo de las PTT, al igual que lo descrito en otros sitios, es la falta de búsqueda intencionada de afección cardíaca (medición de enzimas cardíacas, electrocardiografía seriada).

Además, en nuestro caso en particular tenemos que mejorar el tiempo de ingreso-plasmaféresis, ya que está descrito en otros reportes mayor mortalidad cuando se retrasa más de 24 horas. También el tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el inicio del tratamiento es exageradamente prolongado. Esto se debe a dos principales factores. El primero es el tiempo prolongado que tarda nuestra población en buscar atención médica cuando tiene algún síntoma. El segundo y en

el que podemos incidir de forma más clara es el retraso en el diagnóstico por médicos. Muchos de los pacientes que describimos, fueron tratados por distintos médicos, bajo distintos diagnósticos antes de recibir el diagnóstico y el tratamiento de PTT, lo que retrasó su manejo.

Valdría la pena la realización de guías de manejo locales para estandarizar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con PTT-SHU en el INCMNSZ y en el país.

ANEXO

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	19/49	38.8%
Síntomas gastrointestinales	25/49	51%
Dolor precordial	5/49	10.2%
Disnea	18/49	36.7%
Cefalea	13/49	26.5%
Confusión	17/49	34.7%
Datos de focalización neurológica	10/49	20.4%
Crisis convulsivas	11/49	22.4%
Coma	7/49	14.3%
EVC	11/49	22.4%
Púrpura cutánea	27/49	55.1%
Otros sangrados	25/49	51%
Síndrome anémico	20/49	40.8%
Falla renal	20/49	40.8%
Síntomas neurológicos mayores	22/49	44%
Síntomas neurológicos menores	20/49	40.8%
Pentada clásica	3/49	6.1%

Fiebre: temperatura igual o mayor a 38°. Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea. Datos de focalización: alteraciones motoras, diplopia, afasia, amaurosis. Coma: escala de coma de Glasgow menor a 9. EVC: evento vascular cerebral (hemorrágico o isquémico). Síntomas neurológicos mayores: EVC, coma, crisis convulsivas, datos de focalización. Falla renal: aumento de la creatinina basal mayor a 0.3mg/dl o si no se conocía su creatinina previa, depuración calculada por Cockcroft menor a 60ml/min/1.73m² en pacientes con función renal previa presuntamente normal. Síntomas neurológicos menores: cefalea, parestesias, deterioro leve del estado de alerta. Pentada clásica: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, falla renal y alteraciones neurológicas.

Tabla 1. Síntomas de presentación de los casos de PTT/SHU

	Rango	Mediana	Promedio
Hemoglobina (g/dl)	5.2-13.8	8.7	8.8
Hematocrito (%)	13,1-40,5	25.3	25.6
ADE (%)	13-37.8	17.5	19.5
Reticulocitos corregidos (%)	1.7-27	6	7.5
Plaquetas (x10 ³ /μl)	1-95	14.5	27.7
Leucocitos (x10 ³ /μl)	3.55-41.6	10	12.7
DHL (U/l)	177-4600	960	1281
BT (mg/dl)	0.4-49.9	2.4	5.2
BI (mg/dl)	0.1-20	1.8	3.2
AST (U/l)	15-2655	46	123
ALT (U/l)	6-858	32	69.7
Creatinina (mg/dl)	0.43-6.4	1	1.7
BUN (mg/dl)	8-116	22.5	33.1
TP (seg)	9.4-18.9	11	11.4
TTP (seg)	21-65	27.5	29.7
Depuración (ml/min/1.73m ²)	8.9-189	70	69.2

ADE: ancho de distribución eritrocitario. DHL: deshidrogenasa láctica. BT: bilirrubina total. BI: bilirrubina indirecta. AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanino aminotransferasa. BUN: nitrógeno uréico en sangre. TP: tiempo de protrombina. TTP: tiempo de tromboplastina parcial.

Tabla 2. Resultado de estudios de laboratorio al ingreso de los casos de PTT/SHU

Condiciones asociadas	Frecuencia	Porcentaje
Fármacos	0/50	0%
Perinatal	8/50	16%
LEG	14/50	28%
VIH	1/50	2%
Cáncer	3/50	6%
Otras enfermedades autoinmunes	6/50	12%
Infecciones	6/50	12%
Ninguna	19/50	38%

Perinatal: asociada a embarazo, parto o puerperio. LEG: lupus eritematoso generalizado. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 3. Condiciones clínicas asociadas a los casos de PTT/SHU

Isquemia intestinal
Hemorragia en sistema nervioso central
Muerte súbita (choque cardiogénico)
Choque séptico
Paro cardíaco durante plasmaféresis
Neumonía
Insuficiencia renal aguda
Choque séptico
EVC más tromboembolia pulmonar
Acidosis láctica
Muerte súbita (choque cardiogénico)
Infarto agudo
Estado vegetativo persistente

Tabla 4. Causas de fallecimiento

Síntoma	Mortalidad si sí % (n)	Mortalidad si no % (n)	P
Fiebre	26.3% (5)	23.3% (7)	0.813
Síntomas gastrointestinales	20% (5)	29.2% (7)	0.456
Dolor precordial	40% (2)	22.7% (10)	0.395
Disnea	27.8% (5)	22.6% (7)	0.683
Cefalea	23.1% (3)	25% (9)	0.890
Confusión	13.5% (4)	25% (8)	0.909
Focalización	50% (5)	17.9% (7)	0.035
Convulsiones	27.3% (3)	23.7% (9)	0.807
Coma	42.9% (3)	21.4 % (9)	0.222
EVC	36.4% (4)	21.1% (8)	0.289
Púrpura cutánea	22.2% (6)	27.3% (21)	0.683
Otros sangrados	16% (4)	33.3% (8)	0.168
Síndrome anémico	25% (5)	24.1% (7)	0.945
Falla renal	25% (5)	24.1% (7)	0.945
Síntomas neurológicos mayores	31.8% (7)	18.5% (5)	0.282
Síntomas neurológicos menores	20% (4)	27.6% (8)	0.544
Pentada clásica	33.3% (1)	22.9% (11)	0.713

Fiebre: temperatura igual o mayor a 38°. Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea. Datos de focalización: alteraciones motoras, diplopia, afasia, amaurosis. Coma: escala de coma de Glasgow menor a 9. EVC: evento vascular cerebral (hemorrágico o isquémico). Síntomas neurológicos mayores: EVC, coma, crisis convulsivas, datos de focalización. Falla renal: aumento de la creatinina basal mayor a 0.3mg/dl o si no se conocía su creatinina previa, depuración calculada por Cockcroft menor a 60ml/min/1.73m² en pacientes con función renal previa presuntamente normal. Síntomas neurológicos menores: cefalea, parestesias, deterioro leve del estado de alerta. Pentada clásica: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, falla renal y alteraciones neurológicas.

Tabla 5. Mortalidad de acuerdo a síntomas de presentación

Estudios de laboratorio ingreso	No sobrevivientes	Sobrevivientes	P
Hemoglobina (g/l)	8.66 (5.2-13.8)	8.77 (5.3-13.8)	0.875
Plaquetas (x10 ³ /μl)	24.9 (1-95)	28.6 (3-87)	0.717
Reticulocitos corregidos (%)	7.57 (3.4-10.9)	7.5 (1.68-27)	0.972
Leucocitos (x10 ³ /μl)	14.5 (5.3-24.4)	12.5 (3.5-41.6)	0.312
DHL (U/l)	1550 (177-4600)	1195 (239-3954)	0.410
BI (mg/dl)	1.84 (0.4-5.2)	3.6 (0.1-20)	0.046
Creatinina (mg/dl)	1.86 (0.6-6.4)	1.61 (0.43-6.4)	0.656
Depuración (ml/min/1.73m ²)	58.66 (8.9-118)	72.66 (10-189)	0.262

DHL: deshidrogenasa láctica. BI: bilirrubina indirecta.

Tabla 6. Diferencia de laboratorios al ingreso entre sobrevivientes y no sobrevivientes

Condiciones asociadas	Mortalidad
Perinatal	0% (0)
LEG	7% (1)
VIH	0% (0)
Cáncer	33.3% (1)
Otras autoinmunes	17% (1)
Infecciones	50% (2)
Ninguna	42.1 % (8)

Perinatal: asociada a embarazo, parto o puerperio. LEG: lupus eritematoso generalizado. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 7. Mortalidad de acuerdo a categoría clínica

Condiciones asociadas	No sobrevivientes	Sobrevivientes	P
Perinatal	0% (0)	21.1% (8)	0.083
LEG	8.3% (1)	34.2% (13)	0.082
VIH	0% (0)	2.6% (1)	0.570
Cáncer	8.3% (1)	5.3% (2)	0.696
Otras autoinmunes	8.3% (1)	13.2% (5)	0.654
Infecciones	16.7% (2)	10.5% (4)	0.568
Ninguna	66.4 % (8)	28.6% (11)	0.190

Perinatal: asociada a embarazo, parto o puerperio. LEG: lupus eritematoso generalizado. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 8. Distribución por categoría clínica entre sobrevivientes y no sobrevivientes

Síntoma	Recaída si sí % (n)	Recaída si no % (n)	P
Fiebre	21.1(4)	3.8% (1)	0.070
Síntomas gastrointestinales	12% (3)	10% (2)	0.832
Dolor precordial	0% (0)	12.5% (5)	0.402
Disnea	5.6% (1)	14.2% (4)	0.333
Cefalea	23.1% (3)	6.2% (2)	0.104
Confusión	18.8% (3)	6.9% (2)	0.226
Focalización	10% (1)	11.4% (4)	0.899
Convulsiones	9.1% (1)	11.8% (4)	0.806
Coma	0% (0)	13.2 % (5)	0.309
EVC	10% (1)	11.4% (4)	0.899
Púrpura cutánea	8% (2)	15% (3)	0.458
Otros sangrados	8.3% (2)	14.3% (2)	0.168
Síndrome anémico	15% (3)	8% (2)	0.458
Falla renal	5.6% (1)	14.8% (4)	0.333
Síntomas neurológicos mayores	14.3% (3)	8.3% (2)	0.526
Síntomas neurológicos menores	15.8% (3)	7.7% (2)	0.393
Pentada clásica	0% (0)	11.9% (5)	0.528

Fiebre: temperatura igual o mayor a 38°. Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea. Datos de focalización: alteraciones motoras, diplopia, afasia, amaurosis. Coma: escala de coma de Glasgow menor a 9. EVC: evento vascular cerebral (hemorrágico o isquémico). Síntomas neurológicos mayores: EVC, coma, crisis convulsivas, datos de focalización. Falla renal: aumento de la creatinina basal mayor a 0.3mg/dl o si no se conocía su creatinina previa, depuración calculada por Cockcroft menor a 60ml/min/1.73m² en pacientes con función renal previa presuntamente normal. Síntomas neurológicos menores: cefalea, parestesias, deterioro leve del estado de alerta. Pentada clásica: anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre, falla renal y alteraciones neurológicas.

Tabla 9. Porcentaje de recaída de acuerdo a síntomas iniciales

Estudios de laboratorio ingreso	No recayó	Recayó	P
Hemoglobina (g/l)	8.38	8.62	0.741
Plaquetas (x10 ³ /μl)	26.47	28	0.920
Reticulocitos corregidos (%)	8.15	6.9	0.687
DHL (U/l)	1425	885	0.034
BI (mg/dl)	3.64	1.4	0.006
Creatinina (mg/dl)	1.86	0.87	0.001

DHL: deshidrogenasa láctica. BI: bilirrubina indirecta.

Tabla 10. Recaída de acuerdo a laboratorios iniciales

Condiciones asociadas	Recaída	P
Perinatal	0%	0.270
LEG	7.7%	0.642
VIH	0%	0.721
Cáncer	50%	0.703
Otras autoinmunes	50%	0.010
Infecciones	16.7%	0.642
Ninguna	11.1 %	1

Perinatal: asociada a embarazo, parto o puerperio. LEG: lupus eritematoso generalizado. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 11. Recaída de acuerdo a categoría clínica

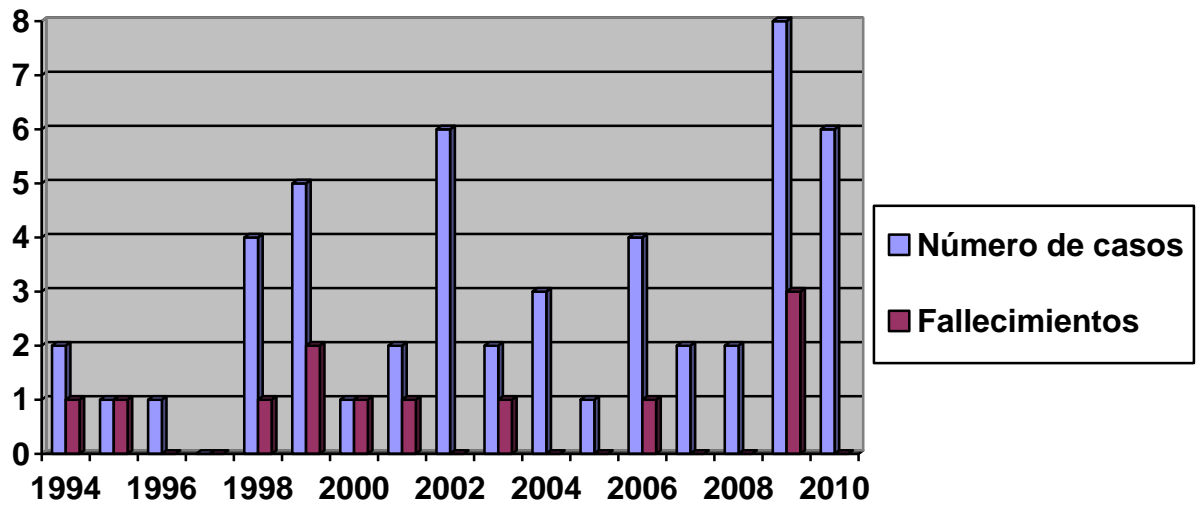


Figura 1. Número de casos y de fallecimientos por año

BIBLIOGRAFIA

1. George J., Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *NEJM*. 2006; 354 (18): 1917-1935
2. George J., How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood*. 2010; 116: 4060-4069
3. Sadler J., Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: a Moving Target. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 415-420
4. Scully et al, Regional UK TTP Registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haematol*. 2008; 142: 819-826
5. Terrel et al, The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1432-6.
6. Zipfel et al, Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19: 372-378.
7. Eymin et al, Púrpura trombótica trombocitopénica: Revisión de la literatura a partir de 18 casos. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 1518-1527.
8. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003 120, 556-573
9. Han-Mou Tsai, Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2010; 91: 1-19.

10. Kiss J., Thrombotic thrombocytopenic purpura: recognition and management. *Int J Hematol.* 2010; 91:36–45
11. hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood.* 2003; 102: 60-68
12. Patschan et al, Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies - clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(6): 1549-1554
13. Vesely et al, ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura–George J. et al, Cardiac involvement in thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Transfusion.* 2008; 48: 382-392
14. Burns et al, Morphologic diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Hematol.* 2004; 75: 18–21
15. Rock et al, Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1991; 325: 393-397
16. George et al, Twice-daily plasma exchange for patients with refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: the experience of the Oklahoma Registry, 1989 through 2006. *Transfusion.* 2008; 48: 349-357.
17. Rizvi et al, Complications of plasma exchange in 71 consecutive patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic-uremic syndrome. *Transfusion.* 2000; 40: 896-901

18. George et al, Complications of plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a study of 78 additional patients. *Transfusion*. 2003; 43; 415-416
19. George et al, Complications of plasma exchange in patients treated for clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. III. An additional study of 57 consecutive patients, 2002-2005. *Transfusion*. 2006; 46: 154-156
20. George et al, Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008. *Transfusion* 2009; 49: 392-294
21. George et al, Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2009; 49: 873-887.
22. Ling et al, Sustained response with rituximab in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: A report of 13 cases and review of the literature. *Am J Hematol*. 2009; 84: 418–421
23. Cataland et al, An evaluation of Cyclosporin and Corticosteroids individually as adjuncts to plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haemat*. 2006; 132: 146.149.
24. Bobbio-Pallavincin et al, Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized, multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica*. 1997; 82(4):429–435

25. Dubois L., Gray D., Splenectomy: Does it still play a role in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura? *Can J Surg.* 2010; 53(5): 349-355.
26. Sarode et al, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Early and Late Responders. *Am J Hematol* 1997; 54: 102-107
27. George et al, Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2010 115: 1500-1511.
28. Wyllie et al, Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol.* 2005; 132: 204-209
29. Tuncer et al, Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion.* 2007; 47(1): 107-114.
30. Kennedy et al, Cognitive deficits after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009; 49: 1092-1101
31. Lewis et al, Long-term deficits in health-related quality of life after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009; 49: 118-124.