



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**“LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO COMO
FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN ANEMIA
HEMOLITICA MICROANGIOPATICA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN:

MEDICINA INTERNA

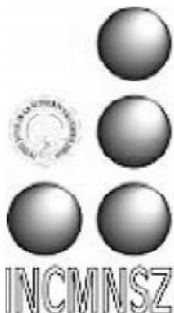
PRESENTA

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO

DIRECTOR DE TESIS

DRA. AURORA LOAEZA DEL CASTILLO

México, D. F. 2012





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
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su todo su apoyo

Al Instituto de Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” por forjarme como médico.

ÍNDICE

01.- MARCO TEÓRICO.....	06
02.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
03.- JUSTIFICACIÓN.....	22
04.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	23
05.- METODOLOGÍA.....	24
06.- RESULTADOS	26
07.- DISCUSIÓN.....	28
08.- CONCLUSIONES.....	30
10.- BIBLIOGRAFÍA.....	31

MARCO TEORICO

La purpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un desorden multisistémico con un origen multifactorial y un cuadro clínico variado que se clasifica dentro del grupo de enfermedades correspondientes a microangiopatías trombóticas. Las dos enfermedades más representativas de este grupo son la PTT y el síndrome urémico hemolítico (SUH)¹, previamente se consideraban como enfermedades distintas pero la concepción ha cambiado debido al traslape de manifestaciones que llevan a dificultades en la identificación clínica y además el tratamiento inicial para ambas es idéntico. En la actualidad nos referimos a este síndrome como PTT-SUH¹.

Las características principales comprenden anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. El defecto fisiopatológico del PTT-SUH se encuentra a nivel molecular con disminución en los niveles o actividad de ADAMTS 13 (A Disintegrin-like and Metaloproteiase with Trombospondin type 1 motif); se describió por primera vez en 1993. Antes del empleo del intercambio de plasma más del 90% de los pacientes fallecían; las tasas de mortalidad han mejorado de manera significativa con nuevos tratamientos².

La PTT puede tener un origen idiopático o ser secundaria. Una de las principales asociaciones es con enfermedades autoinmunes, la mejor descrita actualmente es con lupus eritematoso generalizado (LEG).

En este trabajo describiremos las características de una serie de pacientes con PTT-SUH asociado LEG y los factores pronóstico.

Definiciones

La PTT se describió por primera vez en 1925 por Moschowitz como una enfermedad caracterizada por múltiples trombos hialinos en distintos órganos. En revisiones posteriores se definió a la PTT con la clásica pentada de los siguientes hallazgos clínicos:

1. Anemia hemolítica microangiopática
2. Trombocitopenia
3. Alteraciones renales
4. Alteraciones neurológicas
5. Fiebre

Los hallazgos anteriores mas la demostración de trombos hialinos en distintos órganos en los estudios histopatológicos apoya el diagnostico de PTT³. Los pacientes que se presentan con la pentada clásica tienen una mortalidad mayor al 90%, por lo tanto la intervención terapéutica temprana es esencial. Actualmente sólo se requiere la coexistencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin una causa aparente para realizar el diagnostico de PTT e iniciar el tratamiento de manera temprana.

El SUH se describió por Gasser en un grupo de niños en 1955 que fallecieron debido a insuficiencia renal y necrosis cortical. Los pacientes con características similares a las descritas en este reporte inicial se considera que tienen SUH atípico⁴. Aproximadamente la mitad de estos pacientes tienen mutaciones en genes que codifican proteínas del complemento (C3, CD46 y los factores H, B e I). Desde la década de los 80's el SUH se describe con características clínicas distintas y se le conoce como SUH clásico o asociado a diarrea. Es debido a la toxina Shiga-like producida por la bacteria *Escherichia coli*, generalmente O157:H7. Actualmente el 90% de los casos de SUH son de este último tipo.

Los cambios histológicos descritos en la PTT y el SUH son similares, esto aunado a la gran similitud en las características clínicas. Algunos pacientes se presentan con predominio de signos y síntomas neurológicos y alteraciones renales mínimas, hay quienes consideran a estos como portadores de PTT. En otros pacientes la insuficiencia renal es grave y hay mínimas o ausentes alteraciones neurológicas, considerando que tienen SUH⁵. Sin embargo muchos pacientes se presentan con alteraciones neurológicas graves e insuficiencia renal, además el tratamiento en el paciente adulto es el mismo para ambos síndromes. Por lo tanto en adultos estos síndromes se consideran juntos y se describe mejor a estos pacientes con el término global de PTT-SUH⁶.

Clasificación

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 y muy rara de PTT asociada a una deficiencia de la proteasa ADAMTS 13 (Síndrome de Upshaw-Schulman)⁷. Se han identificado más de 70 mutaciones en el gen de ADAMTS 13, todas transmitidas de manera autosómica recesiva.

Los niveles de la proteasa son indetectables o muy bajos y no existen de inhibidores.

Existen múltiples clasificaciones descritas de PTT-SHU. La clasificación de Sadler incluye características clínicas e implicaciones terapéuticas y pronósticas. Esta clasificación tiene 4 categorías⁸. Todas incluyen anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia más las siguientes características:

1. *PTT idiopática*: Comprende del 40 al 70% de todas las microangiopatías trombóticas. Es secundaria a un anticuerpo que se une a ADAMTS 13 y ocasiona la pérdida de su actividad como proteasa, con incapacidad para el fraccionamiento de los multímeros de VonWillebrand. El Coombs es negativo, no hay coagulación intravascular diseminada (CID) u otras condiciones asociadas a PTT secundaria. Es poco frecuente que haya insuficiencia renal grave.

2. *PTT secundaria*: asociada a embarazo, enfermedades autoinmunes, cáncer, infecciones, trasplante de médula ósea (TMO) o de 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 el asociado a deficiencia de factor H.

La PTT idiopática y la secundaria se presentan principalmente en adultos mientras que el SHU típico y atípico se presenta característicamente en niños⁹.

Epidemiología

Debido a que el síndrome PTT-SUH es una entidad poco frecuente, se tienen pocos registros con valor estadístico significativo. Uno de los más importantes se menciona a continuación.

Uno de los registros más grandes que se tiene es del Oklahoma TTP-HUS Registry con 206 pacientes colectados entre 1996 y 2004. Se determinó la incidencia de PTT-SUH en tres categorías con los siguientes resultados.¹⁰

1. Pacientes con sospecha de PTT-SUH: 11 casos por millón de población por año.
2. PTT-SUH idiopático: 4.5 casos por millón de población por año.
3. Deficiencia grave de ADAMTS 13: 1.7 casos por millón de población por año.

En las tres categorías la incidencia fue mayor para mujeres y personas de la raza negra. Esto es comparable con el riesgo incrementado de enfermedades autoinmunes en esta población. También se encontró que la mayoría de los casos se presentó de manera idiopática (37%) y en menor proporción el síndrome relacionado a enfermedades autoinmunes (13%), de las cuales la más frecuente fue LEG (7%).

Las estadísticas existentes en Latinoamérica tienen un número muy reducido de casos para obtener datos significativos.

Fisiopatología

El factor de Von Willebrand (FVW) es una glicoproteína multimérica grande que tiene una función importante en la hemostasia primaria; actúa como un puente para la adhesión y agregación plaquetaria. Se sintetiza en las células estrelladas del hígado, endotelio, megacariocitos y plaquetas¹¹. Su concentración plasmática normal es de 0.5 a 1mg/dL. Después de una serie de complejos mecanismos de síntesis a nivel subcelular se forman

multímeros de diferentes tamaños, algunos son excesivamente grandes con un peso molecular de 20 millones de Daltons. Los multímeros más pequeños son secretados a la circulación y los más grandes son almacenados en gránulos intracelulares llamados cuerpos de Weibel-Palade; se almacenan con una disposición a manera de espirales enredadas. El daño endotelial, pérdida de la continuidad vascular, tono adrenérgico aumentado o argininasopresina provocan la liberación de los multímeros de VW de los gránulos de almacenamiento¹². Una vez en el lumen vascular los multímeros de distintos tamaños se unen al endotelio mediante la proteína de adhesión celular selectina P. Esta sirve como ancla para que el flujo sanguíneo intravascular en cierta forma desdoble los multímeros de VW y adquieran una conformación linear que es su forma activa. Estos multímeros de gran tamaño son procesados (fraccionados) en un lapso aproximado de 4 horas por una enzima conocida como ADAMTS 13, dando lugar a multímeros de menor tamaño y con menor actividad. La ADAMTS 13 escinde los multímeros de VW en el dominio A2¹³.

Si los multímeros en su conformación linear no se escinden por la ADAMTS 13 se unen a ellas plaquetas que formaran trombos que ocasionaran isquemia tisular por obstrucción al flujo sanguíneo. Este es el sustrato molecular fisiopatológico del síndrome PTT-SUH.

Existen dos situaciones por las cuales los multímeros de VW no pueden ser procesados, la primera es por deficiencia congénita de ADAMTS 13 como en el síndrome de Upshaw-Schulman y la segunda debido a la presencia de inhibidores que neutralizan la acción de la proteasa, generalmente un anticuerpo IgG producido de manera idiopática o secundario a otra enfermedad.

PTT-SUH como enfermedad autoinmune

La presencia de autoanticuerpos contra ADAMTS 13, la coexistencia de otros desordenes autoinmunes antes o después de la aparición de PTT-SUH y la presencia de un síndrome similar a PTT en pacientes con LEG u otras enfermedades autoinmunes sugieren que la PTT idiopática con niveles bajos de ADAMTS 13 puede representar un desorden autoinmune¹⁴. En algunos estudios se han evaluado los niveles de ADAMTS 13 y se ha encontrado que en aquellos en los cuales los niveles de actividad están por debajo del 25% hay una mayor incidencia de manifestaciones autoinmunes, incluyendo la presencia de inhibidores contra la proteasa en 55% y anticuerpos antinucleares en 71%. Quizá la respuesta autoinmune se encuentra modificada por el tipo de HLA del individuo. Se han identificado algunos tipos de HLA clase II asociados con susceptibilidad y efectos protectores contra el desarrollo de PTT adquirida¹⁵.

Asociación entre PTT-SUH y LEG

En 1939 se dio el primer reporte de una estrecha asociación entre lupus eritematoso generalizado y PTT-SUH. Existen múltiples estudios que ligan a la disminución de ADAMTS 13 y LEG en el contexto de PTT-SUH agudo, mientras que otros reportan niveles normales de la proteasa. Pese a la fuerte asociación de estas dos entidades aun en la actualidad permanece controversial su patogénesis. En muchos de los pacientes el LEG es diagnosticado de manera inicial y posteriormente se desarrolla PTT-SUH; mientras que en otros, las dos entidades aparecen de manera simultánea dificultando el diagnóstico del trastorno de base debido a la sobreposición de datos clínicos¹⁶. También es frecuente que las exacerbaciones en la actividad autoinmune del LEG sean confundidas con PTT-SUH. En un estudio se encontró que en adultos el LEG se desarrolla antes del inicio de PTT-SUH

en 73%; en 15% de los pacientes las dos entidades aparecen de manera concomitante, sobre todo en niños y en 12% TTP-SUH precede al LEG. En algunos estudios se han comparado las características clínicas de los pacientes con TTP-SUH asociado a enfermedad autoinmune con los que únicamente son portadores de la microangiopatía. Se ha encontrado que aquellos con enfermedad asociada a problema autoinmune son más jóvenes y afecta más a pacientes del sexo femenino. También se ha encontrado que los niveles de ADAMTS 13 están más elevados en pacientes con LEG u otras enfermedades autoinmunes que en aquellos con PTT-SUH primario¹⁷.

Cuadro clínico

En la población adulta la mayoría de los pacientes tienen LEG previo a la aparición de PTT-SUH. En otro porcentaje menor el síndrome de PTT-SUH acompaña a la exacerbación de LEG. Anormalidades hematológicas tales como anemia, trombocitopenia o leucopenia son características comunes del LEG. La anemia de la enfermedad crónica es el tipo más común en el LEG seguido de anemia hemolítica autoinmune. La pentada característica de PTT-SUH (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alteraciones neurológicas y renales y fiebre) también se pueden presentar en el LEG.

El cuadro clínico inicial suele ser inespecífico con dolor abdominal, náusea, vómito y debilidad generalizada. Las distintas manifestaciones están en relación a la formación de microtrombos en distintos órganos. Hasta 25% de los pacientes tienen síntomas varias semanas antes del diagnóstico. Dos tercios de los pacientes suelen tener síntomas neurológicos durante la evolución de su padecimiento. Se consideran síntomas neurológicos mayores las crisis convulsivas, evento vascular cerebral (EVC), coma o déficits focales¹⁸.

Alrededor de 50% de los pacientes se presentan con sangrado a algún nivel. Los síntomas cardíacos parecen ser síntomas infrecuentes, sin embargo en otras series se reporta su presencia hasta en 42%. La lesión renal aguda se presenta rara vez en PTT y más frecuentemente en SHU. La mayoría de los casos no requieren de terapia de sustitución renal.

Diagnóstico

PTT-SUH es un síndrome agudo con anormalidades en múltiples sistemas cuyas principales características son anemia hemolítica microangiopática (AHMA) y trombocitopenia. Pese a la gran cantidad de datos clínicos que pueden presentarse, ante un paciente que cuente con los dos hallazgos antes mencionados debe sospecharse PTT-SUH. En el paciente con antecedente de LEG y que se presente con trombocitopenia y AHMA deben buscarse de manera intencionada datos de actividad de la enfermedad a otros niveles con la finalidad de dirigir al abordaje diagnóstico y diferenciar entre actividad de la enfermedad y PTT-SUH¹⁹. También deben determinarse niveles de complemento, anticuerpos antinucleares y antiDNAdc. De manera general las principales características del PTT-SUH son:

1. Anemia hemolítica microangiopática. Esta es la característica principal de la enfermedad. Se define como hemólisis no inmunitaria, el examen de Coombs es negativo; hay extensa fragmentación de eritrocitos con formación de esquistocitos. La definición de esquistocitosis comprende el hallazgo de más de 1% de esquistocitos o dos o más esquistocitos en el frotis de sangre periférica.
2. Trombocitopenia. Es el otro criterio principal de este desorden. Hay grados variables de disminución en la cifra plaquetaria pero por lo general es significativa.

Se han reportado en el rango de 5mil a 120mil. En los pacientes en los que la lesión renal es de mayor grado la cifra de plaquetas oscila en mayores rangos.

3. Alteraciones renales. Se debe a microangiopatía trombótica e isquemia tisular. El examen general de orina es casi normal; puede haber proteinuria leve usualmente entre 1 a 2gr al día y escasas células y cilindros. Es bajo el porcentaje que requiere de terapia sustitutiva.
4. Alteraciones neurológicas. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes no tienen alteraciones neurológicas. Lo más frecuente es que se presenten alteraciones sutiles como confusión o cefalea, es más rara la aparición de alteraciones focales o convulsiones. En los estudios de imagen se observan datos compatibles con leucoencefalopatía posterior reversible aguda.
5. Fiebre. Es el dato menos frecuente, cuando ésta es elevada y se asocia a escalofrío sugiere el diagnóstico de Sepsis o coagulación intravascular diseminada más que de TTP-SUH.

Los pacientes con LEG por lo general tienen otros síntomas sistémicos y la afección neurológica característica puede ser periférica como mononeuritis múltiple o central como neurolupus. La fiebre puede estar presente y el paciente puede tener trombocitopenia como resultado de un proceso autoinmune y/o consumo de plaquetas secundario a un proceso microangiopático acompañante como hipertensión maligna. En los pacientes con vasculitis, especialmente los que se complican con hipertensión grave e involucro renal es difícil distinguirlos de aquellos con PTT-SUH, especialmente en los que tienen niveles extremadamente bajos de ADAMTS13 o anticuerpos IgG dirigidos contra este último. Tales casos pueden representar un verdadero síndrome de sobreposición entre LEG y TTP-SUH²⁰.

Tratamiento

Previo a la terapéutica moderna para el síndrome de TTP-SUH la mortalidad era superior al 95%. La recomendación actual es que en todo paciente que se presente con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática sin causa aparente, con o sin falla renal o alteraciones neurológicas se inicie el tratamiento, ya que los intentos por tratar de confirmar la enfermedad con estudios de laboratorio especiales o histopatológicos conducirán a retraso terapéutico y empeoramiento del pronóstico. El tratamiento de primera línea y aceptado por todos es la plasmaféresis²¹ la cual se ha comparado con otros tipos de terapéutica y resulta ser superior con mejores resultados a corto y largo plazo para el paciente. Se ha intentado también tratamiento adyuvante a la plasmaféresis pero con resultados variables. Los corticosteroides se emplean con el objetivo de disminuir la producción de anticuerpos, que en el caso del paciente con LEG están totalmente justificados. Asimismo en pacientes refractarios se han empleado recientemente otros inmunosupresores como rituximab. A continuación se describen los distintos tipos de opciones terapéuticas²².

1. Plasmaféresis. 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. 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. La utilización de distintos derivados plasmáticos parece ser equivalente. 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%) durante la hospitalización.

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.

En la forma hereditaria de la enfermedad no se requiere el empleo de plasmaféresis. 5-10% de la actividad de ADAMTS 13 suele ser suficiente para prevenir las manifestaciones clínicas. En estos casos los pacientes se benefician de recibir uno o dos concentrados plasmáticos cada 3 semanas²³.

2. Corticoesteroides: No está bien definido en qué momento y a quienes administrarlos, pero los expertos recomiendan que en el caso de coexistencia con LEG son necesarios. Los corticoesteroides son el tratamiento adyuvante a la plasmaféresis más utilizado. La mayoría de los autores expertos en el tema recomiendan su utilización en todos los casos. El mecanismo teórico que fundamenta su uso es la inhibición de la formación de autoanticuerpos contra ADAMTS 13 y la disminución en la actividad del LEG. 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. Algunos autores recomiendan decidir esto de acuerdo con 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 Metilprednisolona 125mg IV, 2 a 4 veces al día. Pueden también indicarse dosis altas de Metilprednisolona (1gr IV cada 24 horas por 3 días) en pacientes que no responden o en quienes hay exacerbaciones²⁴.

3. Rituximab: La evidencia para su uso es cada vez mayor. En pacientes que no responden o que tienen exacerbaciones también está indicado. La dosis es de 375mg/m² semanal por 4 semanas. Inicialmente fue estudiado en pacientes refractarios como terapia de rescate, con varios reportes de su efectividad. 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 años²⁵.

4. Inmunosupresores. El inmusupresor 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. 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. 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 adversos²⁶.

5. 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. 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. 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 plaquetas²⁷.

6. Esplenectomía. Muchos autores no recomiendan la 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. 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 día²⁸.

Pronóstico

La mortalidad ha sido modificada de manera drástica por el empleo de la plasmaféresis. Diez a 20% de los pacientes tendrán una respuesta transitoria, incompleta o no tendrán respuesta a la plasmaféresis. Actualmente no es posible identificar de manera confiable a estos pacientes. Se considera de forma general que la mortalidad con las opciones terapéuticas actuales es entre 10-30%²⁹.

A largo plazo muchos pacientes refieren síntomas inespecíficos como debilidad generalizada y también alteraciones cognitivas leves como disminución en la memoria, concentración y atención.

En 25% de los pacientes hay insuficiencia renal crónica determinada a un año y tomando como definición una depuración de creatinina menor a 40mL/min. la mayoría de aquellos que desarrollaron lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica se presentaron con niveles de ADAMTS13 mayor al 10%³⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las microangiopatías trombóticas son un grupo de padecimientos poco frecuentes y con una presentación clínica variable. Los dos hallazgos más comunes son la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia.

En los pacientes con LEG las alteraciones hematológicas son frecuentes, la asociación de anemia y trombocitopenia se ha descrito en varias series. En los pacientes con LEG la cifra plaquetaria oscila entre 100 mil y 150mil; menos del 10% tienen cifras menores a 50 mil.

En México no existen estudios sobre la frecuencia del PTT-SUH y de la misma manera tampoco de la asociación de este último síndrome con LEG. Igualmente tampoco se han establecido los factores pronóstico en los pacientes con LEG que se presentan con microangiopatías trombóticas.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro de referencia para el diagnostico y tratamiento de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, especialmente LEG. Es difícil distinguir entre manifestaciones hematológicas por actividad del LEG del síndrome TTP-SUH. Debido a que de manera rutinaria en el Instituto no se miden los niveles de ADAMTS13, es necesario identificar los parámetros clínicos o de laboratorio o la combinación de ambos en los pacientes con LEG que se presenten con PTT-SUH para el inicio precoz del tratamiento y así mejorar su pronóstico.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

A. Objetivo general

Describir la experiencia en microangiopatías trombóticas en el INCMNSZ en pacientes con y sin LEG.

B. Objetivos secundarios

1. Describir las características generales de la población con PTT-SHU con y sin LEG 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.
6. Identificar al LEG como factor de mal pronóstico en los pacientes con PTT-SUH.

METODOLOGIA

A. Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y retrolectivo

B. Descripción

Se analizarán mediante revisión de los expedientes clínicos del INCMNSZ las características de los pacientes con diagnóstico de PTT-SUH. Se incluirá en la revisión las características clínicas, datos clínicos intencionados que sugieran actividad de LEG, marcadores serológicos (ANA, antiDNA, complemento) de actividad de LEG, tipo de tratamiento inmunosupresor utilizado y respuesta clínica y de laboratorio.

C. Selección de los pacientes

A. Criterios de inclusión:

Se incluirán a todos los pacientes con PTT-SUH y a los pacientes con diagnóstico previo o de novo de LEG que se presenten con características de PTT-SUH.

Las siguientes características se tomarán como diagnósticas de PTT-SUH:

1. Anemia hemolítica microangiopática: hemoglobina menor a 12gr/dL, examen de Coombs negativo, haptoglobinas indetectables o menores al límite inferior y dos o más esquistocitos por campo de alto poder.
2. Trombocitopenia: menos de 100 000 plaquetas por microlitro
3. Datos de disfunción renal o disfunción neurológica

B. Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos con datos incompletos.

D. Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 17.0. Los datos se presentarán mediante estadística descriptiva. . 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 del archivo clínico del INCMNSZ que contaran con el diagnóstico de PTT-SUH. Se incluyeron un total de 45 pacientes con el diagnóstico de PTT-SUH entre 1994 y 2010; de estos, 13 pacientes tenían LEG. En los últimos dos años aumentó la incidencia de casos vistos en el INCMNSZ por año, siendo diagnosticados en el 2010 y 2011 8 y 6 pacientes respectivamente.

Análisis global de los pacientes con PTT-SUH con y sin LEG

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% 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 tuvieron síntomas gastrointestinales, 10% de dolor precordial y 36.7% de disnea. Las recaídas se presentaron con menos síntomas, detectadas por seguimiento programado y con alteraciones menos severas en los estudios de laboratorio. 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 los tres pacientes. 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. 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 pacientes 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 con 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. 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. El número promedio de sesiones de plasmaféresis que se dio fue de 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.

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 DH 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.

De los pacientes que fallecieron, lo más frecuente es relacionado 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.

Análisis de los pacientes con LEG y PTT-SUH

Se incluyeron 13 pacientes cuyas edades se encontraron entre 16 y 49 años con una media de 28.9 años. En cuanto al sexo el 100% de los pacientes fueron mujeres. Todos los casos corresponden a un primer episodio. En todas las pacientes se desconocía el diagnóstico previo de LEG. Ninguna de las pacientes refirió la ingesta de fármacos previo al evento.

En cuanto a los criterios diagnósticos, ninguno de los pacientes se presentó con la pentada clásica. El 61% tuvieron síntomas neurológicos. Todos los pacientes presentaron anemia (hemoglobina menor a 12gr/dL) de tipo hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Alrededor de la mitad (46%) tuvieron síndrome anémico. El mínimo de hemoglobina fue 5.3gr/dL, el máximo 11.5gr/dL y como promedio 8.1gr/dL. En cuanto a la trombocitopenia, el valor mínimo fue de 3mil, el máximo de 82mil y como promedio 32mil. En cuanto a

síntomas de sangrado, 38% presentó purpura y 52% sangrado a otro nivel, principalmente mucosas; ninguno presentó sangrado mayor. Alrededor de 40% tuvieron fiebre, solo se identificó foco infeccioso en el 23%. La falla renal se presentó en 46% de los pacientes, 30% requirieron terapia sustitutiva renal con hemodiálisis. Tres de los pacientes fallecieron debido a complicaciones de la enfermedad a nivel neurológico.

En cuanto a los estudios inmunológicos, 93% de los pacientes se presentó con anticuerpos anti-nucleares positivos (mayor a 1:160). 23% de los pacientes tuvieron al menos dos anticuerpos positivos anti-fosfolípidos, siendo el más común IgG anti-B2 glicoproteína.

Solo en una paciente se determinaron los niveles de ADAMTS-13. En cuanto a la escala de APACHE II, el promedio fue de 6.5 puntos.

En cuanto al tratamiento, todas las pacientes recibieron plasmaféresis. Adicional a la plasmaféresis todos recibieron tratamiento inmunosupresor con corticosteroides; la dosis fue de tres pulsos de 1gr de metilprednisolona seguido por prednisona 1mg/kg/día. 46% de los pacientes requirieron terapia inmunosupresora adicional. 7% recibió ciclosporina, 15% ciclofosfamida, 30% azatioprina y 7% rituximab. Solo a uno de los pacientes se le realizó esplenectomía por refractariedad a la plasmaféresis y a los fármacos inmunosupresores. El intervalo promedio entre el ingreso y el inicio de la plasmaféresis fue de 4.5 días. Se dio un promedio de 12.7 sesiones por paciente; la mitad fueron respondedores rápidos.

La evolución fue adecuada en la mayoría de los pacientes, solamente uno presentó una exacerbación. En este fue necesario extender el tratamiento con plasmaféresis, recibió en total 22 sesiones. 30% de los pacientes requirió terapia sustitutiva renal con hemodiálisis, al año ninguno recibió terapia sustitutiva. 23% de los pacientes requirieron apoyo con ventilación mecánica invasiva debido a deterioro neurológico, de estos, uno falleció. El mínimo de días de estancia hospitalaria fueron 7; el máximo fue de 82 días. La mayor

estancia la presentó una paciente que requirió ventilación mecánica invasiva y presentó complicaciones asociadas a la hospitalización misma.

Factores pronóstico

Se trataron de encontrar factores pronóstico que influyeran en la mortalidad al alta. Se analizaron múltiples variables, tanto clínicas, como de laboratorio y cuestiones asociadas al tratamiento.

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).

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, $P = 0.046$). 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 87% 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.

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.

Comparación entre pacientes con PTT-SUH con y sin LEG

En algunas otras series de pacientes con PTT-SUH los de peor pronóstico fueron aquellos con enfermedades inmunológicas concomitantes; por lo tanto decidimos comparar las variables que fueron estadísticamente significativas o más relevantes en la población total en los pacientes con y sin LEG.

La edad mayor de 40 años que fue un dato de mal pronóstico con respecto a mortalidad en la población global, no influyó en la evolución de los pacientes con LEG, ya que de los que

fallecieron ninguno tuvo más esta edad. Esto puede deberse a que por lo general los pacientes con LEG son afectados a enfermedades tempranas.

En cuanto a los días de hospitalización en los pacientes con lupus eritematoso generalizado el promedio fue de 29.3 días, con un mínimo de 2 y un máximo de 81 días; mientras que en aquellos sin la enfermedad el promedio de días fue de 29.3, con un mínimo de 1 y máximo de 52 días.

En las escalas de gravedad la diferencia fue significativa en una de ellas. En la escala de APACHE el promedio fue de 10.8 puntos y 6.53 puntos para pacientes con PTT-SUH sin lupus y PTT-SUH con lupus respectivamente ($P= 0.034$). En la otra escala de gravedad utilizada, el índice de SOFA, la diferencia fue no significativa con 8.4 puntos y 6.3 puntos en los pacientes sin lupus y con lupus respectivamente ($P= 0.63$).

La mortalidad en cada grupo de pacientes fue semejante a la observada en otras series. De los pacientes con PTT-SUH y LEG fallecieron 23% de los pacientes ($n=3$), en cambio en aquellos sin LEG falleció el 29% ($n=11$). La diferencia no fue significativa ($P= 1.2$).

La afección renal es uno de los criterios de diagnóstico de PTT-SUH. Para evaluar este punto en nuestra población utilizamos la necesidad de terapia sustitutiva renal con hemodiálisis como criterio de gravedad. En los pacientes con PTT-SUH y lupus en total 30.7% requirieron de hemodiálisis en comparación con 16.2% de los pacientes sin LEG. La diferencia fue significativa ($P= 0.027$). La necesidad de mayor terapia sustitutiva en los pacientes con LEG posiblemente tiene un origen de lesión mixto, por un lado la microangiopatía trombótica y por otro la lesión autoinmune propia de la actividad del lupus.

El involucro respiratorio fue más importante en los pacientes con PTT-SUH sin lupus. En estos últimos casi la mitad (40.5%) requirieron de ventilación mecánica invasiva en comparación con un 23% de pacientes con LEG. La diferencia fue significativa ($P=0.012$).

DISCUSION

Es destacable que ninguno de los pacientes con LEG incluidos en este análisis fue del sexo masculino. Esto correlaciona con la epidemiología del LEG, el cual afecta predominantemente población femenina; de la misma manera se presenta a edad joven, siendo la media de edad 28 años en este estudio. En las series más grandes de pacientes con PTT-SUH la mayoría de la población afectada fueron mujeres jóvenes (hasta 85%).

En los últimos 16 años se han presentado 45 casos de PTT en el INCMNSZ. De estos, 13 pacientes tenían LEG. Esto corresponde casi al 30%. Esto implica una fuerte asociación entre enfermedades autoinmunes. La fisiopatogenia de ambas entidades no se conoce aun, pero está implicado un defecto en la regulación inmunológica y la autotolerancia. En el estudio de Oklahoma se encontró la asociación entre LEG y PTT solo en el 7% de los pacientes. Esta diferencia puede deberse a que el INCMNSZ es un centro de referencia para pacientes con enfermedades inmunológicas. Un dato importante es que ninguna de las pacientes tenían el diagnóstico previo de LEG. En la mayoría de las series existentes la presentación de PTT fue sobre un diagnóstico conocido de LEG.

Debido al pronto reconocimiento de las microangiopatías trombóticas el encontrar a pacientes con la pentada clásica de manifestaciones clínicas que se ha descrito es raro. En este estudio, en los pacientes con LEG no se encontró a ninguna que presentara la pentada (las alteraciones más frecuentes fueron anemia hemolítica autoinmune y disfunción renal);

también fue una forma de presentación poco habitual en los pacientes sin LEG, solamente 3.

Las pacientes con complicaciones neurológicas, en particular la focalización, fue un dato clínico significativo de mal pronóstico en pacientes con y sin LEG. Las complicaciones respiratorias fueron más frecuentes en los pacientes sin LEG, en particular el empleo de ventilación mecánica, pese a esto, no se afectó de manera significativa la mortalidad. Las infecciones fueron una complicación grave ya que la mortalidad fue de 50% en ambos grupos, con y sin LEG. La tasa de infecciones asociadas en las pacientes con LEG fue baja con respecto a otros estudios, esto puede deberse a que ninguna de las pacientes se encontraba bajo régimen inmunosupresor.

Pese a la morbimortalidad que se le ha implicado al paciente hospitalizado que desarrolla lesión renal aguda, en este estudio no falleció ninguno de los pacientes que tuvo esta complicación, pese al estatus inmunológico, a largo plazo no hubo secuelas renales mayores como requerimiento de terapia sustitutiva después de un año de haberla iniciado. En todas las pacientes con LEG se administró el tratamiento estándar para la PTT, es decir plasmaféresis. Debido al diagnóstico asociado, todas recibieron tratamiento inmunosupresor. El grupo de fármaco más empleado fue el de los corticosteroides. De los pacientes sin LEG, al 66% se le administraron esteroides. Recientemente se ha descrito la buena respuesta a Rituximab; se empleó en un solo paciente de cada grupo como rescate para la primera recaída, se logró la remisión de la enfermedad en ambos. De la segunda línea de inmunosupresores el más empleado fue la vincristina en ambos grupos.

La mortalidad es igual a la reportada en el resto de las series, entre el 20 y 30%. En este caso fue de 23% en los pacientes con LEG. Al ser la mortalidad igual que la de las demás series de PTT-SUH y de PTT sin enfermedad autoinmune, al parecer el lupus no agrega

mortalidad a la PTT. Tal vez la mortalidad es la misma debido a la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor actual de la actividad lúpica. Para los sobrevivientes el pronóstico a largo plazo es bueno. Las secuelas neurológicas fueron mínimas y no hubo necesidad de terapia de remplazo renal crónica en ambos grupos.

CONCLUSIONES

Las microangiopatías trombóticas son un grupo de padecimientos poco frecuentes con una presentación clínica heterogénea y variable. Por casi dos décadas se han reportado en el INCMNSZ casi cincuenta casos de PTT. De todos estos, una proporción significativa se asoció a enfermedades autoinmunes. Con el paso de los años se ha tomado mayor conciencia de la enfermedad y se da su identificación de manera más temprana. La aplicación de nuevas tecnologías de tratamiento ha mejorado significativamente el pronóstico de la enfermedad; pese a esto la mortalidad continua siendo muy elevada. En este estudio la asociación de lupus eritematoso generalizado no empeora el pronóstico de la microangiopatía y la mortalidad depende principalmente de las manifestaciones de la PTT en el sistema nervioso central, de la edad de presentación, siendo más grave en pacientes mayores de 40 años y del tiempo de inicio de los síntomas y de inicio de la plasmaféresis. Una vez identificado el padecimiento debe mejorarse el tiempo de ingreso a plasmaféresis. En nuestro medio de manera general no se determinan los niveles de ADAMTS13. Tal vez el realizar las mediciones de la proteasa en pacientes altamente seleccionados, con sospecha clínica elevada y marcadores de laboratorio sugestivos de PTT pueda disminuir el tiempo de inicio del tratamiento definitivo.

Finalmente, la presencia de LEG en pacientes con PTT-SUH no empeora la sobrevida. Posiblemente se debe a que en la actualidad el tratamiento de las enfermedades inmunológicas en su etapa de exacerbación es lo suficientemente efectivo para lograr la remisión y restarle peso al LEG como factor adicional de mal pronóstico en las microangiopatías.

BIBLIOGRAFIA

1. Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood*. 2003;102(1):60–8.
2. George JN, Terrell DR, Swisher KK, Vesely SK. Lessons learned from the Oklahoma thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome registry. *J Clin Apher*. 2008; 23:129–37.
3. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovasc Haematol Disord Drug Targ*. 2009;9:36–50.
4. Scully M, Yarranton H, Liesner R, Cavenagh J, Hunt B, Benjamin S, et al. Regional UK TTP registry: correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *Br J Haem*. 2008;142:819–26.
5. Matsumoto M, Yagi H, Ishizashi H, Wada H, Fujimura Y, Wada H, et al. The Japanese experience with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol*. 2004;41(1):68–74.
6. Antoine G, Zimmermann K, Plaimauer B, Grillowitz M, Studt J, Lammle B, et al. ADAMTS13 gene defects in two brothers with constitutional thrombotic thrombocytopenic purpura and normalization of von Willebrand factor—cleaving protease activity by recombinant human ADAMTS13. *Br J Haem*. 2003;120:821–4.

7. Scheiflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, et al. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003; 102:3241–3.
8. Rieger M, Mannucci PM, Hovinga JAK, Herzog A, Gerstenbauer G, Konetschny C, et al. ADAMTS13 autoantibodies in patients with thrombotic microangiopathies and other immunomediated diseases. *Blood*. 2005;106:1262–7.
9. Tsai HM. Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(4):1072–81.
10. Karpac CA, Li X, Terrell DR, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Vesely SK, et al. Sporadic bloody diarrhoea-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-haemolytic uraemic syndrome: an adult and paediatric comparison. *Br J Haem*. 2008;141:696–707.
11. Allford S, Hunt BJ, Rose P, Machinet SJ, On Behalf of the Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee For Standards In Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anemias. *Br J Haem*. 2003;120:556–73.
12. Melnyk AMS, Solez K, Kjellstrand CM. Adult hemolytic-uremic syndrome. *Arch Intern Med*. 1995;155:2077–84.
13. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(6):681–90.
14. Bennett CL, Kim B, Zakarija A, Bandarenko N, Pandey DK, Buffie CG, et al. Two mechanistic pathways for thienopyridine associated thrombotic

thrombocytopenic purpura: a report from the SERF-TTP Research Group and the RADAR Project. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1138–43.

15. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med.* 2001;135:1047–51.

16. Park YA, Hay SN, King KE, Matevosyan K, Poisson J, Powers A, et al. Is it quinine TTP/HUS or quinine TMA? ADAMTS13 levels and implications for therapy. *J Clin Apher.* 2009;24(3):115–9.

17. Uchida T, Wada H, Mizutani M, Iwashita M, Ishihara H, Shibano T, et al. Identification of novel mutations in ADAMTS13 in an adult patient with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2004;104:2081–3.

18. Becker S, Fusco G, Fusco J, Balu R, Gangjee S, Brennan C, et al. HIV-associated thrombotic microangiopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: an observational study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(Suppl 5):S267–75.

19. Gruszecki AC, Wehrli G, Ragland BD, Reddy VVB, Nabell L, Garcia-Hernandez A, et al. Management of a patient with HIV infection-induced anemia and thrombocytopenia who presented with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2002;69:228–31.

21 Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A et al. Severe ADAMTS-13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count and mild renal involvement. *Medicine* 2004;83:233–44.

- 22 Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:1–19.
- 23 Hamasaki K, Mimura T, Kanda H et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2003;22:355–8.
- 24 Dervenoulas J, Tsigotis P, Bolas G et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS): treatment outcome, relapses, prognostic factors. A single center experience of 48 cases. *Ann Hematol* 2000;79:66–72.
- 25 Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus* 2002; 11:443–50.
- 26 Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995;70:319–23.
- 27 Halim AG, Soehardy Z, Shahrir MS et al. Rituximab in recalcitrant thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2008;11:69–72.
- 28 Arnold DM, Francesco D, Crowther MA et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 2007;146:25–33.
- 29 Scully M, Cohen H, Cavenagh J et al. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is

associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMST-13. *Br J Haematol* 2007;136:451–61.

30 George JN, Woodson RD, Kiss JE, Kojouri K, Vesely SK. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the transfusion medicine/hemostasis clinical trials network with a systemic review of rituximab therapy for immune mediated disease. *J Clin Apher* 2006;21:49–56.