



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán**

**Púrpura Trombocitopénica Trombótica: factores predictores
de recaída**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
Título de especialista**

**EN:
Hematología**

**PRESENTA:
Santiago Riviello Goya**

**ASESOR DE TESIS:
Elia Ixel Apodaca Chávez**

Ciudad de México

2023





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.

ÍNDICE

RESUMEN	4
1. MARCO TEÓRICO	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. PREGUNTA E HIPÓTESIS	12
4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
4.2 HIPÓTESIS	12
5. OBJETIVOS	13
5.1 OBJETIVO PRIMARIO	13
5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	13
6. METODOLOGÍA	14
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	14
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
7. RESULTADOS	17
8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	19
9. TABLAS Y ANEXOS	21
10. REFERENCIAS	28

Dedicatoria:

Al amor de mi vida, Sergio Ignacio sin el cual esta especialidad hubiera sido imposible.

A mis mentoras y amigas durante la residencia, gracias a las tres por ser un ejemplo a seguir Christianne Bourlon, Roberta Demichelis y mi asesora de tesis, con todo el cariño del mundo.

A mi hermano, mamá y papá, sin los cuales nunca hubiera emprendido este camino.

A mis cuatro abuelos que sé que están presentes hoy y siempre.

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica inmune (PTTi) es una entidad poco frecuente y potencialmente letal caracterizada por la presencia de anemia microangiopática y trombocitopenia con una deficiencia severa de ADAMTS13. La fisiopatología de la PTT en adultos es principalmente autoinmune. El diagnóstico tentativo se establece con la sospecha clínica y un valor de PLASMIC elevado. La mortalidad ha disminuido con tratamiento con plasmaféresis, esteroides y rituximab. Posterior a un primer episodio, la mitad de los pacientes pueden recaer. Se define como exacerbación un evento en los primeros 30 días de una respuesta completa (RC) y recaída uno posterior. Se han identificados factores como el sexo, edad, eventos previos y uso de rituximab asociados con recaídas.

Este fue un estudio retrospectivo de los pacientes con PTTi en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1990 y 2021, con tratamiento y seguimiento de al menos 1 año. Se reportaron los datos con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC). Se calcularon supervivencias globales (SG), libres de recaída (SLR) y libres de evento (SLE) (recaída, exacerbación o muerte). Se utilizó una regresión logística binaria para las variables dicotómicas; para la supervivencia Kaplan-Meier, comparando con log-rank y regresión de Cox.

Se incluyeron 69 pacientes con una mediana de 32 (RIC 24-46.5) años, de los cuales 61 (88.4%) eran mujeres. El método diagnóstico principalmente utilizado fue el PLASMIC score del cual 73.9% tuvieron 6 o más puntos; esto debido a que el ADAMTS13 se encontraba disponible para 9 casos. En la presentación inicial 3 (4.3%) pacientes cumplieron con la púrpura. Al estudiarse las causas secundarias: en 48 pacientes se solicitaron anticuerpos antinucleares de los cuales 41.7% resultaron positivos, 17 (24.6%) tuvieron diagnóstico de lupus eritematoso generalizado (LEG), 2 (2.9%) de VIH y 2 de cáncer; el resto se consideró como PTT primaria. Como manejo

de primera línea 59 (85.8%) pacientes recibieron esteroides y 66 (95.7%) plasmaféresis, esta última con una mediana de 10.5 (RIC 6.75-20) sesiones, se suspendió de forma gradual en 50 (72.5%) de los pacientes. Se utilizó rituximab en 13 (18.8%) pacientes.

Ocho (11.6%) pacientes presentaron una recaída. Se identificaron como factores protectores en el análisis univariado: LEG, uso de rituximab y evento vascular cerebral (EVC) al diagnóstico siendo el LEG significativo en el análisis multivariado (OR 0.23, IC95% 0.06 - 0.98, $p = 0.047$). La mediana de SG fue de 206 meses. La SLE fue menor en pacientes con EVC y mayor en LEG (126 vs 193 meses, $p=0.048$), el sexo y el rituximab no mostraron diferencias. La respuesta obtenida a plasmaféresis (RC, parcial y no respuesta) tuvo significancia en SLE y el uso de rituximab una tendencia a mejorar la SG

Esta cohorte tuvo una baja tasa de recaída y aun así se identificaron algunos factores potencialmente asociados con recaídas en PTTi, el mantener a los pacientes con LEG con inmunosupresión pudiera explicar la menor tasa de recaída. La tendencia a mejorar SG apoya el uso de rituximab.

1. Marco Teórico

Las microangiopatías trombóticas son entidades con una definición histopatológica específica: trombosis microvascular en arteriolas y capilares; sin embargo, en la mayoría de las ocasiones este diagnóstico se infiere por hallazgos en sangre periférica (esquistocitos, anemia hemolítica y trombocitopenia) en el contexto clínico adecuado. En estas entidades se pueden identificar cambios en la microvasculatura que incluyen inflamación endotelial y subendotelial con engrosamiento de las paredes vasculares y micro trombos plaquetarios los cuales reducen el calibre u obliteran el vaso (4, 14). Este daño se puede identificar en todos los órganos diana de la enfermedad incluidos sistema nervioso central, renal, tejido miocárdico, piel y tracto gastrointestinal (4). Dentro de las microangiopatías trombóticas se encuentra la púrpura trombocitopénica trombótica inmune (PTTi) como una de las causas más comunes en el adulto (3, 18). La PTTi es una entidad poco frecuente caracterizada por la presencia de anemia microangiopática y trombocitopenia severa que se manifiesta con síntomas multiorgánicos de tipo isquémicos, principalmente neurológicos y renales (18).

La prevalencia anual global de esta microangiopatía trombótica es de 10 casos por millón de personas y la incidencia reportada de 2 a 6 nuevos casos por millón de personas. La mayoría de los casos ocurren en la edad adulta (90%), sin embargo, existen algunas formas congénitas que se presentan en la infancia y adolescencia. Es más frecuente en el género femenino (18). En la actualidad sigue siendo una entidad con alta tasa de mortalidad (10-20%) a pesar del tratamiento oportuno (19).

La fisiopatología de la deficiencia es principalmente autoinmune, aunque se encuentran bien descritas las formas congénitas (12). El único factor responsable para desarrollar PTT es la deficiencia (mediada por anticuerpos) de ADAMTS13. La deficiencia de esta metaloproteasa ocasiona el acúmulo de multímeros de factor de von Willebrand de alto peso molecular que se

adhieren a las plaquetas mediante la interacción de las glicoproteínas (Gp) IB y la GpIIb/IIIa plaquetarias y los dominios A1 y A3 de las subunidades del FvW respectivamente. Esta ávida unión entre los grandes polímeros de FvW y las plaquetas, ocasionan la formación de trombosomas extensas en diversos lechos vasculares, principalmente aquellos con altos flujos y mayor presión que fomentan la interacción entre el FvW y las plaquetas, y son estas microtrombosomas, los responsables de las manifestaciones clínicas características de la PTT (3). En la mayoría de los casos, la deficiencia de ADAMTS13 se debe a la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra esta metaloproteasa, principalmente de tipo IgG (identificados en 75% de los casos en las fases agudas). Estos autoanticuerpos inhiben la función proteolítica del ADAMTS13 (3,12).

En los casos hereditarios, el defecto consiste en la presencia de mutaciones bi-alélicas en el gen de ADAMTS13 (patrón de herencia recesivo, ya bien homocigotos o heterocigotos compuestos). Estos casos se denominan PTT congénita (PTTc). La penetrancia de estos defectos explica la heterogeneidad clínica de los casos de PTTc, ya que, si bien la mayoría de estos casos se presentan en etapas tempranas de la vida, algunos individuos afectados, pueden presentarse clínicamente en la edad adulta (3,12).

Clásicamente, el diagnóstico de PTT se establecía con la presencia de la péntada clínica característica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, fiebre, alteraciones neurológicas y renales, sin embargo, este razonamiento es obsoleto ya que la péntada se presentan sólo en 10% de los casos confirmados (1). Los signos más frecuentes son la trombocitopenia severa ($<30 \times 10^9/L$) y la evidencia de anemia hemolítica microangiopática (elevación de deshidrogenasa láctica, reticulocitosis y presencia de esquistocitos en sangre periférica) (1). La presencia de síntomas neurológicos se observa hasta en 60% de los pacientes (cefalea, alteración del estado de alerta, confusión o crisis convulsivas), la afectación renal se observa hasta en 30% de los pacientes (proteinuria, hematuria o lesión renal aguda), mientras que

las manifestaciones isquémicas como cardiopatía isquémica o isquemia mesentérica se presentan en 25% y 35% de los casos, respectivamente (18).

De acuerdo con las Guías de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia (*ISTH* por sus siglas en inglés), las recomendaciones para establecer el diagnóstico radican en la factibilidad de la determinación de actividad de ADAMTS13, sin embargo deben incluir en todos los casos, la presencia de trombocitopenia ($<100 \times 10^9/L$), evidencia de anemia hemolítica microangiopática (elevación de deshidrogenasa láctica, consumo de haptoglobinas y la presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica) (18). El abordaje diagnóstico requiere una alta probabilidad clínica de PTT, ya bien por la evaluación clínica o los modelos o escalas de valoración de riesgo (escala PLASMIC, escala francesa) y la determinación de la actividad de ADAMTS13 y anticuerpos anti-ADAMTS13, siempre y cuando sea posible. Si bien siempre que sea posible debe confirmarse el diagnóstico con una muestra de plasma con deficiencia de ADAMTS13 ($<10\%$) tomada antes de iniciar tratamiento (5, 19).

La escala PLASMIC fue desarrollada a partir de una cohorte de 214 adultos con microangiopatía trombótica (MAT) y validada en dos cohortes posteriores (8). Validado en una cohorte de 163 pacientes un PLASMIC \geq (mayor o igual a) 6 puntos obtuvieron una sensibilidad de 81.7 %, especificidad 71.4%, valor predictivo positivo (VPP) de 75.4% y valor predictivo negativo (VPN) 78.4% con AUC de 0.80 para un valor de ADAMTS 13 $< 10\%$ (16). Basado en esta evidencia y la poca disponibilidad de obtener un resultado expedito de ADAMTS13 en países en vías de desarrollo se ha optado por dar tratamiento a los pacientes con sospecha de PTTi y PLASMIC score superior a 5 puntos (17).

El tratamiento de la PTTi se basa en 3 puntos clave, eliminar los anticuerpos circulantes contra ADAMTS-13, reponer la actividad del ADAMTS-13 y disminuir el riesgo de daño a órgano y recaída. Considerando lo anterior las guías para el diagnóstico y tratamiento de la PTTi sugieren la toma de

muestra de ADAMTS-13 cuando de sospeche esta entidad, así como iniciar recambio plasmático y esteroides de forma inmediata (11). En los casos en que está disponible el ensayo para actividad de ADAMTS-13 el manejo debe continuarse hasta obtenerse resultado confirmatorio de la prueba (< 10%) y suspender en caso de no ser así; en los casos sin acceso debe continuarse hasta obtener respuesta o establecer algún otro diagnóstico diferencial. De igual forma se recomienda ya la aplicación de rituximab y caplacizumab desde un primer evento de PTTi (11, 19).

La duración de la plasmaféresis debe establecerse considerando los criterios para respuesta en PTTi, estos se definen como: respuesta completa con plaquetas > 150,000 /ml y normalización de la deshidrogenasa láctica durante 2 días. Una exacerbación se define como recurrencia de la trombocitopenia posterior a respuesta que requiere reinicio de plasmaféresis. La remisión es una cuenta sostenida de plaquetas > 150,000 /ml durante 30 días posterior a la suspensión de la plasmaféresis y una recaída como un nuevo evento de PTTi posterior a una remisión (13).

Una vez presentado un primer episodio de PTTi, al menos la mitad de los pacientes pueden recaer. Cada nuevo evento se asocia a mayor morbimortalidad. El principal factor identificado hasta el momento para presentar una recaída son los niveles séricos de ADAMTS13. Niveles menores a 10% en cualquier momento post remisión se asocia con un riesgo de 55% de recaer comparado a 4% de aquellos con actividad de ADAMTS13 persistentemente por encima de 60% (10, 15)

Existen factores demográficos identificados en 2 estudios asociados con mayor riesgo de recaída como la edad < 25 años (HR 2.94 (IC 1.2-7.2)), tipo sanguíneo no O (HR 2.15 IC (1.06-4.39)), ser una recaída / evento previo (HR 2.97 (IC 1.4-6.4)) (6,15). Sin embargo existe poca evidencia al respecto y no se han descrito factores en población latinoamericana o países en vías de desarrollo; el objetivo de este estudio es identificar los factores asociados con mayor riesgo de recaída en este tipo de población. (10,15).

2. Planteamiento del Problema

Los pacientes con PTTi suelen tener un alto riesgo de recaída y principalmente durante los primeros 2 años posteriores a la respuesta completa. De igual manera al tratarse de un estado procoagulante crónico estos pacientes tienen propensión a complicaciones trombóticas a largo plazo. Cada recaída se asocia a un aumento en mortalidad y morbilidad, así como la necesidad de exponerlos nuevamente a tratamiento. Se ha propuesto la medición de ADAMTS13 de forma seriada en el seguimiento de estos pacientes, sin embargo la falta de disponibilidad de la prueba es un reto en nuestro medio. No existen parámetros, y menos validados en nuestra población, que nos permitan identificar pacientes con mayor probabilidad de recaída posterior a un evento de PPTi.

3. Justificación

El presente trabajo busca identificar factores de riesgo asociados con recaída en pacientes con uno o más episodios de PTTi evaluando principalmente la tasa de recaída, tratamientos empleados y parámetros clínicos y de laboratorio fácilmente disponibles durante el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

A pesar de ser un centro de referencia con amplia experiencia en el diagnóstico y manejo de PPTi; en el Instituto no se han evaluado factores asociados con respuesta, recaída ni el papel que tenga sobre estas el uso del anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab en primera línea. En la medida que se logren identificar factores asociados con mayor riesgo de recaída y se logren identificar mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas para este grupo de pacientes en nuestro medio se podrán optimizar protocolos para su manejo, dar un mejor seguimiento a pacientes con factores de riesgo para recaer y la optimización de recursos.

4. Pregunta de investigación e hipótesis

4.1 Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que predicen mayor riesgo de recaída en pacientes con PTTi?

4.2 Hipótesis

Alternativa

Existirán factores de riesgo clínicos que predigan la recaída en pacientes con PTTi.

Nula

No existirán factores de riesgo clínicos que predigan la recaída en pacientes con PTTi.

5. Objetivos

5.1 Primario

Identificar factores de riesgo para recaída en pacientes con diagnóstico de PTTi en una población mexicana.

5.2 Secundarios

a) Describir las características de la población con PTTi tratada en un centro de referencia de la Ciudad de México.

b) Describir la tasa de respuesta, duración de la respuesta y complicaciones en esta población.

c) Analizar el impacto de las diversas terapias empleadas en el tratamiento de PTTi

d) Analizar el impacto sobre la recaída del uso de rituximab en primera línea en el tratamiento de la PTTi.

e) Analizar factores asociados con supervivencia global (SG) y supervivencia libre de evento (SLE).

6. Metodología

6.1 Diseño del estudio

Se trata de una cohorte retrospectiva desde 1990-2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), centro de referencia de tercer nivel de atención en la Ciudad de México. Pacientes consecutivos con diagnóstico de PTT por PLASMIC score o ADAMTS13, que hayan recibido dicho diagnóstico y tratamiento dentro del INCMNSZ con seguimiento clínico y de laboratorio completo.

Definición de variables:

Respuesta Completa: plaquetas $> 150,000$ /ml y normalización de la deshidrogenasa láctica durante 2 días.

Remisión: cuenta sostenida de plaquetas $> 150,000$ /ml durante 30 días posterior a la suspensión de la plasmaféresis.

Exacerbación: caída de plaquetas menor a 100,000 una vez alcanzada respuesta completa, dentro de los primeros 30 días posterior a la misma.

Recaída: nuevo evento de PTTi posterior a 30 días de la remisión.

Evento: exacerbación, recaída o muerte.

6.2 Criterios de Inclusión

Diagnóstico de PTT por ADAMTS13 (<10% o anticuerpos) o PLASMIC (≥ 6 y que el médico tratante haya considerado para recambio plasmático).

Seguimiento completo en el expediente de 12 meses posterior al episodio original de PTTi

6.3 Criterios de exclusión

Expediente incompleto.

Diagnóstico de otras microangiopatías trombóticas durante el episodio inicial o el seguimiento.

6.4 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se empleó, de acuerdo con la distribución de las variables, media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). Se calcularon supervivencia global (SG), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia libre de evento (SLE); mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando con prueba de log-rank. Finalmente, para el análisis de factores asociados a recaída, SG y SLE, se utilizó regresión de Cox.

7. Resultados

Se incluyeron un total de 69 pacientes con al menos un episodio de PTTi entre enero de 1990 y diciembre de 2021 con un seguimiento hasta junio de 2022. La mediana de edad fue de 32 años (RIC 24-46.5) y del total de la cohorte 61 (88%) pacientes fueron mujeres. Al analizar la forma de establecer el diagnóstico 8 casos (11.9%) contaban con determinación de ADAMTS-13 y en el resto se determinó con puntaje de PLASMIC, de estos el 93.02% tuvieron 6 o más puntos. Dentro de las etiologías se atribuyeron a causas gestacionales 11.9%, lupus eritematosos generalizado 25.4%, infección por virus del VIH 3.0% y asociadas con neoplasia el 3.0% (Tabla 1)

En cuanto a las manifestaciones clínicas, únicamente 3 pacientes (4.3%) cumplieron con la pentada de Moskowitz al diagnóstico y como síndromes o síntomas aislados tuvimos 35 (50.7%) petequias, 33 (47.8%) con síndrome anémico 33 (47.8%) con dolor abdominal, 30 (43.5%) con algún tipo de sangrado, 29 (42%) con fiebre, y 22 (31.9%) disnea. En cuanto a las manifestaciones neurológicas hubo un 40.6% de confusión, mientras que 14 (20.3%) y 12 (17.4%) pacientes tuvieron datos aislados de focalización o crisis convulsivas respectivamente y 9 (13.0%) presentaron un evento vascular cerebral al diagnóstico o durante los primeros 30 días desde su primer evento y 6 (8.7%) se diagnosticaron con coma. El dolor precordial o síntomas cardiovasculares mayores se encontraron en uno (10.1%) de los pacientes. De los parámetros iniciales de laboratorio, la mediana de hemoglobina al diagnóstico fue de 8.2 g/dl (DE \pm 1.95) con un volumen corpuscular medio de 93.5 pg (DE \pm 6.95), los leucocitos se encontraron en $9.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIC 6.9-13.6) y la gran mayoría de los pacientes tuvieron trombocitopenias graves con una mediana de $13 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIC 8-31), la deshidrogenasa láctica se encontraba elevada en 1,115 UI/L (RIC 624-1851).

El tratamiento de esta cohorte fue con recambio plasmático en 95.7% de los pacientes, únicamente 3 no llegaron a recibirlo por haber fallecido antes de poder iniciar la plasmaféresis. Con dicho tratamiento obtuvimos una respuesta completa en 62.1% de pacientes, parcial en 19.7% y 18.2% se catalogaron como no respondedores; la mediana de sesiones administradas fue de 10.5 (RIC 6.75-20) en el primer evento de PTTi. En la primera línea 59 (85%.8) recibieron esteroides y 13 (18.8) rituximab mientras que como líneas subsecuentes se emplearon vincristina (17.4 5), ciclosporina (4.3%), ciclofosfamida (13.0%), azatioprina (10.1%) y 4 pacientes (5.8%) fueron llevados a esplenectomía por diagnóstico de PTTi refractaria.

La tasa de recaída fue de 11.6% durante el seguimiento con una mediana de 206 meses, la supervivencia global a 5 años fue de 84%. Se analizaron factores vistos en otras cohortes asociados con la recaída (diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, el sexo masculino, el uso de rituximab, la respuesta a recambio plasmático y el valor mayor de PLASMIC) sin lograr identificar alguno con significancia estadística (Tabla 3) . Se vio una menor supervivencia global en los pacientes con evento vascular cerebral con un HR para mortalidad de 4.32 (IC 95% 1.20 – 14.20 p = 0.025) y una menor SLE de 1 mes contra no alcanzada (IC 95% 1-3.9 p = 0.059). La presencia de lupus se asoció con una mayor mediana de SLE: no alcanzada para aquellos con lupus y 84 meses IC 95% 51.5 – 116.5 p = 0.048) para aquellos sin este diagnóstico. La mediana de SG en los pacientes que lograron respuesta parcial o total al tratamiento inicial con recambio plasmático no fue alcanzada mientras que en los que no tuvieron respuesta fue de 24% a 2 años (p<0.001). Finalmente, el uso de rituximab durante la primera línea de tratamiento tuvo una tendencia a mejorar la SG con 100 vs 80% a 2 años (p=0.081).

8. Discusión y Conclusiones

Aquí presentamos una cohorte con extenso seguimiento de una enfermedad poco común y con importantes retos diagnósticos y terapéuticos; con un total de 69 pacientes durante 30 años en un centro de referencia de la Ciudad de México. Las características basales de la población y los parámetros analizados al diagnóstico no difieren de lo esperado al comparar con otros estudios de PTTI, con una mayoría de mujeres y asociadas a LEG, embarazo, VIH o neoplasia en 30% de los casos; siendo el resto categorizadas como PTTi primaria. Por el periodo de tiempo en el que se realizó el estudio y al tratarse de un país con recursos limitados, tenemos una gran variedad de segundas líneas y tratamientos inmunosupresores en nuestros pacientes como son: ciclofosfamida, vincristina y azatioprina los cuales ya no son empleados en otros centros; la esplenectomía sigue teniendo un papel importante en esta población.

El objetivo de identificar factores asociados a recaída y la influencia en esta del uso de rituximab durante el evento inicial no fueron alcanzados en gran medida por la baja tasa de recaída reportada en nuestra cohorte (11.6%) a pesar de un seguimiento de más de 2 años que es el periodo de tiempo donde se esperan la mayor parte de estas. Sin embargo, se lograron obtener datos importantes sobre mortalidad como la presencia de un EVC [HR: 4.130 (1.20-14.20) $p=0.025$] y la no respuesta a plasmaféresis en el evento inicial.

Como fortaleza vemos una población particular que es la gran proporción de pacientes que por diversos motivos se mantienen con inmunosupresión crónica, ya que este grupo no ha sido estudiado en otras cohortes y esto pudiera explicar la baja tasa de recaída que tuvimos. De aquí surge la necesidad de, ya sabiendo la fisiopatología de la enfermedad y sus efectos de morbilidad a largo plazo aun encontrándose en remisión, estudiar de forma prospectiva la utilidad de este manejo.

En esta serie tenemos una baja proporción de medición de ADAMTS-13 del 11.6% para el diagnóstico y ningún caso reportado durante el seguimiento, esto como reflejo de que dicha prueba no se encuentra fácilmente disponible. Las guías y recomendaciones actuales incluyen la determinación de ADAMTS-13 como obligatoria dentro del diagnóstico diferencial de las microangiopatías trombóticas y como criterio para establecer el diagnóstico definitivo de PTTi, esto y la naturaleza retrospectiva representan la principal debilidad de nuestro estudio. De igual forma los hallazgos de esta cohorte, aun con sus limitantes, apoyan el uso de rituximab como tratamiento en la primera línea por su asociación con una mejor SG, aun faltan estudios al respecto.

9. Tablas

Tabla 1. Características basales

Características basales de pacientes con PTTi	
	n=69 (%)
Edad (mediana, años) (RIC)	32 (24-46.5)
Mujeres	61 (88.4)
Péntada de Moskowitz	3 (4.3)
Hemoglobina (media, g/dl) (DE)	8.2 (1.95)
Volumen corpuscular medio (media, pg)(DE)	93.5 (6.95)
Plaquetas (mediana, x10³/μL) (RIC)	13.0 (8-31)
Leucocitos (mediana, x10³/μL) (RIC)	9.6 (6.9-13.6)
DHL (mediana, UI/L) (RIC)	1,115 (624-1851)
Tratamiento	
Plasmaféresis	66 (95.7)
Esteroides	59 (85.8)
Rituximab	13 (18.8)
Tratamientos subsecuentes	
Vincristina	12 (17.4)
Ciclosporina	3 (4.3)
Ciclofosfamida	9 (13.0)
Azatioprina	7 (10.1)
Esplenectomía	4 (5.8)
Recaída	8 (11.6%)

Tabla 2. Datos clínicos de los pacientes con PPTi

Datos clínicos de pacientes con PPTi	n (%)
Petequias	35 (50.7)
Síndrome anémico	33 (47.8)
Síntomas gastrointestinales	33 (47.8)
Otros sangrados	30 (43.5)
Fiebre	29 (42)
Confusión	28 (40.6)
Disnea	22(31.9)
Focalización	14 (20.3)
Convulsiones	12 (17.4)
Evento vascular cerebral	9 (13.0)
Dolor precordial	7 (10.1)
Coma	6 (8.7)

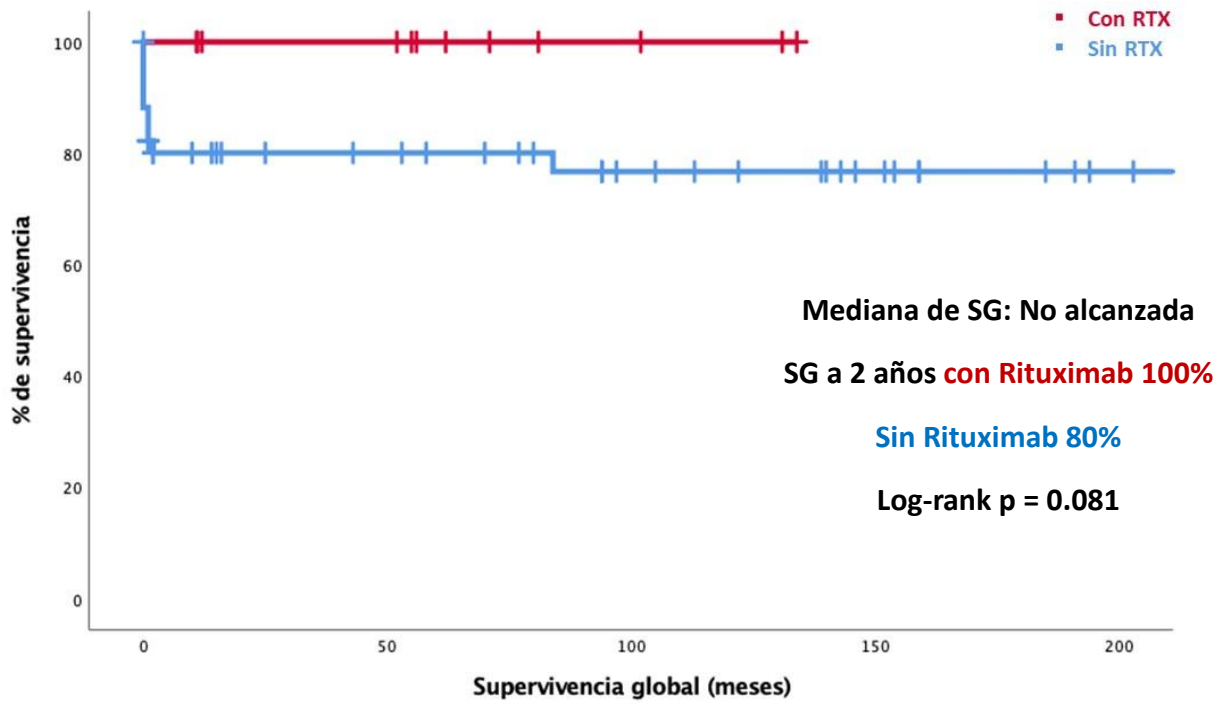
Tabla 3. Factores asociados con recaída

Factor	HR (IC 95%)	<i>p</i>
LEG	-	0.998
Sexo (hombre)	1.262 (0.13-12.08)	0.840
Rituximab	0.560 (0.06-4.99)	0.603
Respuesta a plasmaféresis	-	0.722
PLASMIC ≥6	1.47 (0.16-13.47)	0.735

Tabla 4. Factores asociados con SG y SLE

	Factor	HR (IC 95%)	<i>p</i>
SG	EVC	4.130 (1.20-14.20)	0.025
	Rituximab	NS	0.293
SLE	EVC	2.26 (0.897-5.67)	0.084
	LEG	0.33 (0.99-1.12)	0.075
	Rituximab	0.34 (0.08-1.46)	0.147

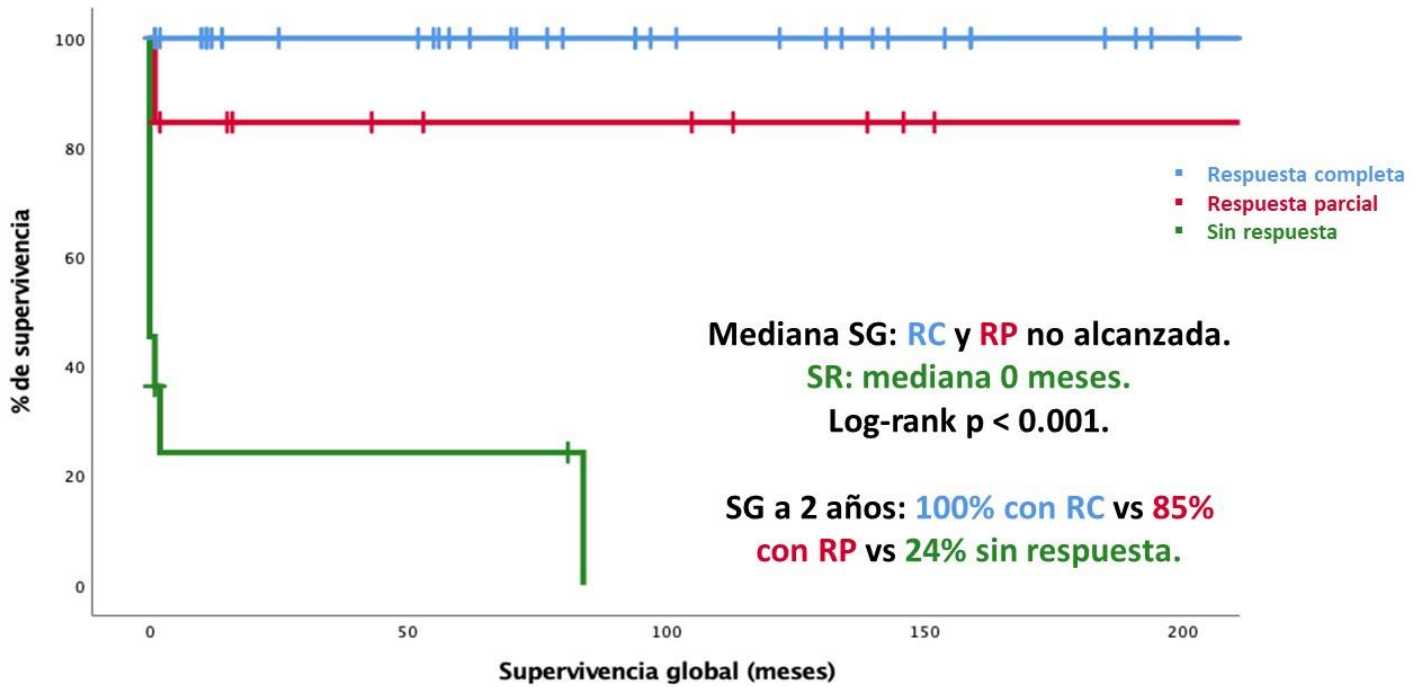
Gráfica 1. Supervivencia Global Rituximab



Número en riesgo

Con RTX	13	9	3	0	0
Sin RTX	51	29	19	12	4

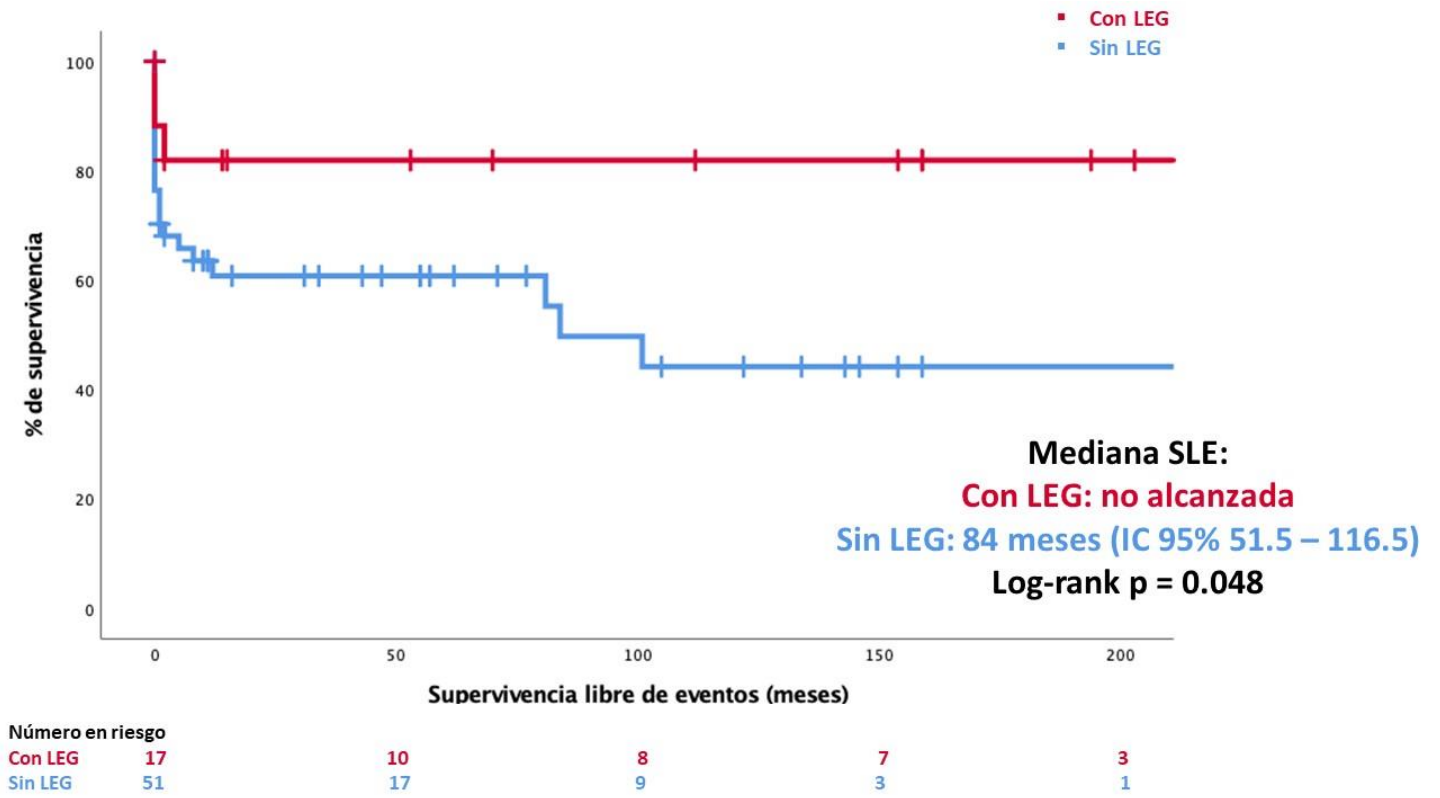
Gráfica 2. Supervivencia Global y Respuesta a Plasmaféresis



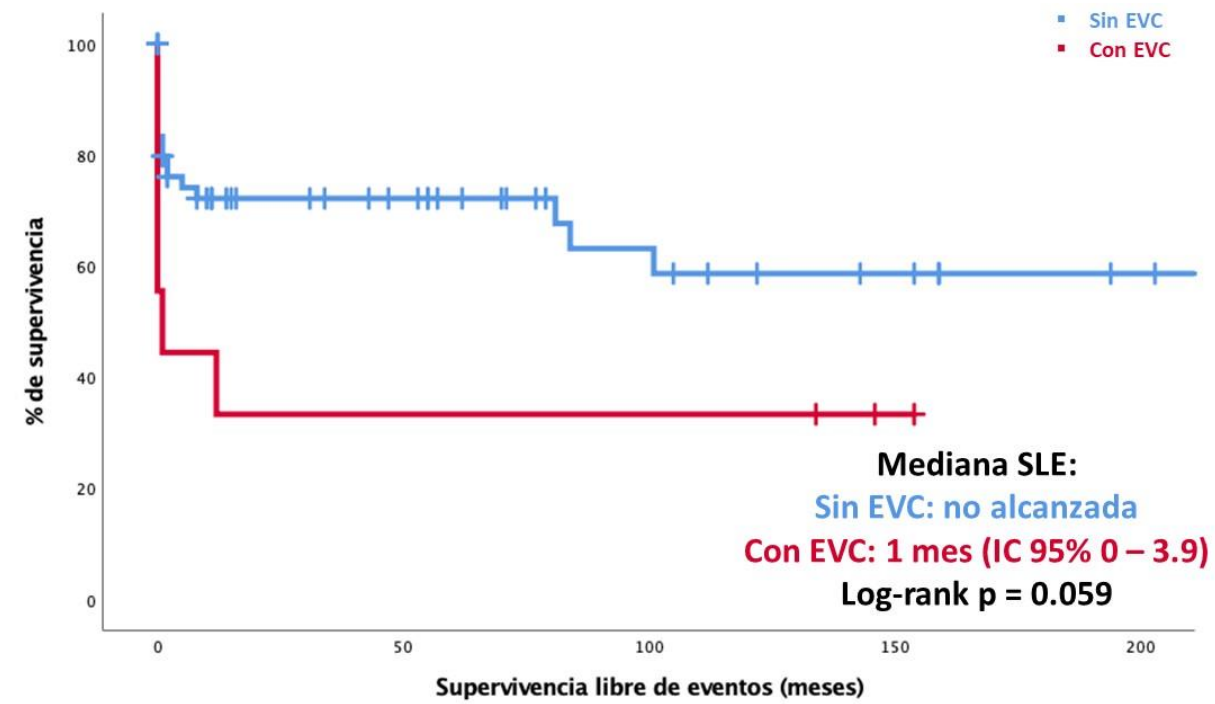
Número en riesgo

RC	39	29	16	10	3
RP	13	7	6	2	1
RP	11	2	0	0	0

Gráfica 3. Supervivencia libre de evento y LEG



Gráfica 4. Supervivencia libre de evento y EVC



Número en riesgo	
Sin EVC	60
Con EVC	9

25

3

14

3

9

1

4

0

10. Referencias

1. Ayanambakkam, A., Kremer Hovinga, J. A., Vesely, S. K., & George, J. N. (2017). Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura among patients with ADAMTS13 Activity 10%-20%. *American Journal of Hematology*, 92(11), E644–E646.
2. Bendapudi, P. K., Hurwitz, S., Fry, A., Marques, M. B., Waldo, S. W., Li, A., Sun, L., Upadhyay, V., Hamdan, A., Brunner, A. M., Gansner, J. M., Viswanathan, S., Kaufman, R. M., Uhl, L., Stowell, C. P., Dzik, W. H., & Makar, R. S. (2017). Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology*, 4(4), e157–e164. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30026-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30026-1)
3. Béragè, B., Joly, B. S., Coppo, P., Agnè, A., & Veyradier, A. (2017). *Review Series Thrombotic thrombocytopenic purpura*. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10>
4. BRAIN, M. C., DACIE, J. v., & HOURIHANE, D. O. (1962). Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *British Journal of Haematology*, 8, 358–374. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1962.tb06541.x>
5. Fakhouri, F., Vernant, J. P., Veyradier, A., Wolf, M., Kaplanski, G., Binaut, R., Rieger, M., Scheiflinger, F., Poullin, P., Deroure, B., Delarue, R., Lesavre, P., Vanhille, P., Hermine, O., Remuzzi, G., & Grünfeld, J. P. (2005). Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: A study of 11 cases. *Blood*, 106(6), 1932–1937. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-0848>
6. Falter, T., Herold, S., Weyer-Elberich, V., Scheiner, C., Schmitt, V., von Auer, C., Messmer, X., Wild, P., Lackner, K. J., Lämmle, B., & Scharrer, I. (2018). Relapse Rate in Survivors of Acute Autoimmune Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Treated with or without Rituximab. *Thrombosis and Haemostasis*, 118(10), 1743–1751. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668545>
7. Ferrari, B., & Peyvandi, F. (2020). How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Blood*, 136(19), 2125–2132. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000962>
8. Jamme, M., & Rondeau, E. (2017). The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. In *The Lancet Haematology* (Vol. 4, Issue 4, pp. e148–e149). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30024-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30024-8)
9. Li, A., & Kremer Hovinga, J. A. (2020). Laboratory surveillance of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. In *Hematology (United States)* (Vol. 20, Issue 1, pp. 82–84). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/HEMATOLOGY.2020000164>
10. Page, E. E., Kremer Hovinga, J. A., Terrell, D. R., Vesely, S. K., & George, J. N. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura: Diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Advances*, 1(10), 590–600. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017005124>
11. Rock, G. A., Shumak, K. H., Buskard, N. A., Blanchette, V. S., Kelton, J. G., Nair, R. C., & Spasoff, R. A. (1991). Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine*, 325(6), 393–397. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108083250604>
12. Sadler, J. E. (2017). Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. In *Blood* (Vol. 130, Issue 10, pp. 1181–1188). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431>
13. Scully, M., Cataland, S., Coppo, P., de la Rubia, J., Friedman, K. D., Kremer Hovinga, J., Lämmle, B., Matsumoto, M., Pavenski, K., Sadler, E., Sarode, R., Wu, H., & International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. (2017). Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 15(2), 312–322. <https://doi.org/10.1111/jth.13571>

14. Shatzel, J. J., & Taylor, J. A. (2017). Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. In *Medical Clinics of North America* (Vol. 101, Issue 2, pp. 395–415). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.mena.2016.09.010>
15. Sun, L., Mack, J., Li, A., Ryu, J., Upadhyay, V. A., Uhl, L., Kaufman, R. M., Stowell, C. P., Dzik, W. S., Makar, R. S., & Bendapudi, P. K. (2019). Predictors of relapse and efficacy of rituximab in immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Advances*, 3(9), 1512–1518.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019031039>
16. Wynick, C., Britto, J., Sawler, D., Parker, A., Karkhaneh, M., Goodyear, D., & Sun, H. L. (2019). Validation of the Plasmic Score for Predicting ADAMTS13 Activity < 10% in Patients Admitted to Hospitals in Alberta with Suspected Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*, 134(Supplement_1), 2379–2379. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126354>
17. Wynick, C., Britto, J., Sawler, D., Parker, A., Karkhaneh, M., Goodyear, M. D., & Sun, H. (Linda). (2020). Validation of the PLASMIC score for predicting ADAMTS13 activity <10% in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura in Alberta, Canada. *Thrombosis Research*, 196, 335–339.
18. Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R. A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., & Peyvandi, F. (2020). ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(10), 2486–2495. <https://doi.org/10.1111/jth.15006>
19. Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., Matsumoto, M., Mustafa, R. A., Pai, M., Rock, G., Russell, L., Tarawneh, R., Valdes, J., & Peyvandi, F. (2020). ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(10), 2496–2502. <https://doi.org/10.1111/jth.15010>