

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i2.8831

El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica

Predictive value of diagnostic scores of thrombotic thrombocytopenic purpura and its clinical application.

Jesús Manuel Ramírez Acuña,¹ Diana Alonso Gálvez,¹ Marlene Imelda Martínez Vivanco,¹ Jackeline Anaya Casillas,¹ César Borjas Gutiérrez²

Resumen

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida está incluida en el espectro de las microangiopatías trombóticas, se reconoce como una emergencia hematológica ya que conlleva un riesgo potencialmente fatal por el daño orgánico secundario. Se han descrito distintas variables clínicas y de laboratorio para aumentar la probabilidad diagnóstica de esta enfermedad; sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere el estudio de ADAMTS13, así como la medición de su anticuerpo inhibidor de tipo IgG. Debido a su disponibilidad limitada, se han desarrollado distintas escalas predictoras de la deficiencia severa de ADAMTS13; este artículo revisa el desarrollo de distintas escalas, la comparación entre ellas, la utilidad y aplicación en la práctica diaria, la utilidad de escalas como guía terapéutica, así como las herramientas diagnósticas actuales.

PALABRAS CLAVE: Púrpura trombocitopénica trombótica; microangiopatías trombóticas; anemia hemolítica.

Abstract

Immune thrombotic thrombocytopenic purpura is included within the spectrum of thrombotic microangiopathies, it is recognized as a hematological emergency since it carries a potentially fatal risk due to secondary organ damage. Different clinical and laboratory variables have been described to increase the suspicion of this disease; however, the definitive diagnosis requires the study of ADAMTS13, as well as the measurement of its IgG inhibitory antibody. Due to its limited availability, different predictive scales of severe ADAMTS13 deficiency have been developed. This article presents a review of the development of different diagnostic scales, a comparison among them, their utility and application in daily practice, usefulness of scales as a guide in management decisions, as well as a brief review of current diagnostic tools.

KEYWORDS: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Thrombotic microangiopathies; Anemia, hemolytic.

¹ Residente de Hematología.

² Médico adscrito al servicio de Hematología y profesor titular de la especialidad en Hematología.

Departamento de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: agosto 2023

Aceptado: septiembre 2023

Correspondencia

Jesús Manuel Ramírez Acuña
jesusm.ra94@gmail.com
César Borjas Gutiérrez
medinhemato@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-Acuña JM, Alonso-Gálvez D, Martínez-Vivanco MI, Anaya-Casillas J, Borjas-Gutiérrez C. El valor predictivo de las escalas diagnósticas de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica. Hematol Mex 2023; 24 (2): 79-88.

ANTECEDENTES

La púrpura trombocitopénica trombótica, como parte de las microangiopatías trombóticas, es una enfermedad de baja frecuencia, pero potencialmente fatal, con incidencia reportada entre 2 y 6 millones de individuos.¹ Más comúnmente es causada por la generación de autoanticuerpos que inhiben la actividad de ADAMTS13, referida como púrpura trombocitopénica trombótica inmunomediada, componiéndose por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y varios grados de daño orgánico.¹

RESEÑA HISTÓRICA

La descripción inicial de la púrpura trombocitopénica trombótica fue realizada por Eli Moschowitz en 1924, cuando describió un caso con curso clínico rápidamente fatal de una niña de 16 años con fiebre, microangiopatía trombótica, trombocitopenia grave, alteraciones neurológicas focales y microtrombosis visceral sistémica. Hasta nuestros días, ha habido un incremento notorio en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad, reconocida como una emergencia hematológica.^{2,3}

Durante poco más de 55 años, la causa de la enfermedad permaneció desconocida, teniendo un curso mortal en aproximadamente el 90% de los pacientes; sin embargo, en 1982 Joel Moake demostró multímeros ultragrandes de factor de Von Willebrand en el plasma de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica que tenían un curso clínico crónico y recidivante.⁴ Este hallazgo sugirió la deficiencia de proteínas plasmáticas con capacidad de escindir al factor de Von Willebrand y de esta forma regular su tamaño.⁵

Poco después, en 2001, con el incremento en los conocimientos de la biología molecular y el desarrollo de métodos de estudio moleculares, como la secuenciación génica y de proteínas, fue

posible determinar la deficiencia de una proteína miembro de la familia de las metaloproteinasas que fue identificada como ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13), así como su localización en el cromosoma 9 (9q34.13), la cual se secreta y produce a nivel hepático.^{6,7,8}

Los casos publicados después de su descripción inicial permitieron identificar en su manifestación clínica una pentada de signos conformada por fiebre, trombocitopenia, enfermedad renal, alteraciones del sistema nervioso central y anemia hemolítica microangiopática;⁶ sin embargo, los 5 signos mencionados con antelación son actualmente obsoletos para el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica porque es claro que no todos los pacientes los manifiestan, así lo demuestran estudios que han encontrado que la fiebre solo ocurre en el 24% de los pacientes, alrededor del 60% muestran alteraciones neurológicas y el 73% tiene trombocitopenia grave.^{3,9} Otros autores refieren que la pentada clásica solo se observa en menos del 10% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica.^{3,10,11}

De esta forma, la lista de signos ha quedado reducida solo a la existencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (incremento en el número de reticulocitos, esquistocitos, elevación de DHL), daño orgánico y ello corresponde a la descripción de microangiopatía trombótica.^{6,8,12}

LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS Y SU EXPRESIÓN CLÍNICA

Es necesario mencionar que, de acuerdo con la estandarización en la terminología, la microangiopatía trombótica es un término eminentemente histopatológico que hace alusión a una oclusión microvascular por trombo luminal, y que clínicamente corresponde a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.¹³

Sin embargo, la microangiopatía trombótica tampoco es exclusiva de la púrpura trombocitopénica trombótica, ya que también se encuentra en otras alteraciones, como el síndrome hemolítico urémico, síndrome hemolítico urémico atípico, púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria, inducida por medicamentos como inhibidores de calcineurina o antineoplásicos como gemcitabina, cáncer no hematológico, trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido, deficiencia de vitamina B₁₂, síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, infección por VIH, etc.^{12,14,15}

En presencia de una microangiopatía trombótica es necesario determinar rápidamente el origen de la misma, ya que las opciones de tratamiento y su resultado difieren según la causa.¹⁴ Por su gravedad, la principal afección a considerar es la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, ya que ésta constituye una urgencia médica hematológica¹⁶ y el inicio del tratamiento mediante el recambio plasmático terapéutico deberá iniciar tan pronto como sea posible porque, de lo contrario, aproximadamente el 50% de pacientes morirá en las primeras 24 horas.^{17,18}

RELEVANCIA DIAGNÓSTICA DE LA PROTEÍNA ADAMTS13

Desde que la proteína ADAMTS13 fue identificada en 2001, y con la finalidad de establecer alguna relación con la aparición de la púrpura trombocitopénica trombótica, se han realizado diversos estudios en las distintas microangiopatías trombóticas, cuyo objetivo ha sido determinar la actividad de la ADAMTS13; así, se encontró, que una actividad inferior al 10% es más específica para púrpura trombocitopénica trombótica que otras microangiopatías trombóticas y, por tanto, los pacientes se verán más beneficiados con el recambio plasmático terapéutico.¹⁹

Algunos autores han encontrado que una actividad menor al 20% de la enzima tiene

alta sensibilidad y especificidad para púrpura trombocitopénica trombótica, siempre y cuando se valore en un contexto clínico adecuado y excluyendo alteraciones como coagulación intravascular diseminada, enfermedades infecciosas y trasplante de órganos, entre otras causas.²⁰

Hace poco se informó en ensayos clínicos que los pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13 ($\leq 10\%$) corresponden a púrpura trombocitopénica trombótica y tienen mayor supervivencia a un año porque responden mejor al recambio plasmático terapéutico (93%), mientras que los pacientes sin deficiencia severa ($> 10\%$) corresponden a microangiopatías trombóticas secundarias y no responden adecuadamente al recambio plasmático terapéutico (47.5%).²¹

El diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica puede ser particularmente difícil y es necesario hacer el diagnóstico diferencial entre las distintas microangiopatías trombóticas.^{3,8,12,22}

El hallazgo de anemia hemolítica microangiopática (reticulocitosis, esquistocitos, elevación de la DHL, haptoglobina disminuida y elevación de bilirrubina indirecta) y trombocitopenia es altamente sugerente de púrpura trombocitopénica trombótica.²² Sin embargo, la clave para corroborarlo y, en general, para diferenciar entre las microangiopatías trombóticas primarias (púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria, síndrome hemolítico urémico y síndrome hemolítico urémico atípico) de las secundarias es la cuantificación de la actividad de ADAMTS13, además de la presencia de su anticuerpo inhibidor, ya que, como es sabido, el 90% de las púrpuras trombocitopénicas trombóticas adquiridas con actividad igual o menor al 10% de ADAMTS13 tienen anticuerpo inhibidor de tipo IgG subclase 4.^{3,23,24}

Es importante considerar que la deficiencia de ADAMTS13 puede adquirirse a través de dichos

autoanticuerpos contra ADAMTS13 (que es el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad) o de forma congénita a través de mutaciones bialélicas heredadas de forma recesiva del gen *ADAMTS13* (es poco frecuente y representa el 2% de todos los casos de púrpura trombocitopénica trombótica adquirida). Independientemente del origen de la enfermedad, la falta de actividad de ADAMTS13 (menos del 10%) es el único marcador biológico específico y es un factor clave en el diagnóstico de la misma.³

MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LA DETERMINACIÓN DE ADAMTS13

Con base en las dificultades diagnósticas y la gravedad que representan las distintas microangiopatías trombóticas, fundamentalmente la púrpura trombocitopénica trombótica, así como la necesidad de iniciar rápidamente el tratamiento específico antes de la disponibilidad de la prueba confirmatoria, se han desarrollado diversos métodos de laboratorio para analizar rápidamente la actividad de ADAMTS13.^{3,6,22,23} De hecho, algunos de ellos han sido modificados y mejorados para tener el resultado en poco tiempo, como es el método de medición del cofactor de ristocetina del concentrado de factor de Von Willebrand purificado una vez que ha sido incubado con plasma del paciente que ha sido tratado previamente con cloruro de bario.²⁵

Otros métodos se basan en el uso de la espectrometría de masa de desorción/ionización con láser de superficie mejorada, que han logrado cuantificar la actividad de ADAMTS13 en un nivel tan bajo como 2.5% en pocas horas y con elevada reproducibilidad.²⁶

Los ensayos para la detección de ADAMTS13 en plasma incluyen el ensayo de unión a colágeno, ensayo cofactor de ristocetina y el ensayo de multímeros proteolíticos, en este último el plasma del paciente se incuba con VWF y los

multímeros de VWF son separados por SDS-agarosa, seguido de inmunotransferencia con anticuerpos anti-VWF; en caso de deficiencia de ADAMTS13 los multímeros ultralargos de VWF serán visibles tras la proteólisis.²⁷ El ensayo FRETTS-VWF73 ha facilitado la medición de ADAMTS13 con resultados en una hora, en el que se detecta una señal fluorescente cuando el sustrato de 73 aminoácidos del dominio A2 del VWF es escindido por ADAMTS13 del plasma del paciente, con sensibilidad reportada del 89% y especificidad del 100%.²⁷

El ensayo cromogénico FRETTS-VWF73 es el patrón de referencia; sin embargo, existen otros ensayos cromogénicos disponibles comparables, con variaciones en cuanto a número de muestras con reporte de falsos negativos, infraestimación de ADAMTS13, asimismo, se recomienda seguimiento con el mismo ensayo cromogénico y por laboratorios expertos.⁸

Debido a la baja incidencia de la microangiopatía trombótica, especialmente de la púrpura trombocitopénica trombótica, el costo elevado y en muchas ocasiones un largo periodo para informar el resultado, estos ensayos y algunos otros no son accesibles a muchos laboratorios, y no están disponibles en muchos países en vías de desarrollo, y solo tienden a estar circunscritos a centros altamente especializados;²⁸ además, un nivel disminuido de ADAMTS13 no tiene la suficiente sensibilidad para diagnosticar a todos los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica, ni es lo suficientemente específico para excluir otras microangiopatías trombóticas.²⁹

Modelos de puntuación para predicción en el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y su aplicación clínica

En la mayor parte de los centros hospitalarios no está disponible la medición de estudios de ADAMTS13, por lo que el uso de modelos clínicos de evaluación clínica para predecir deficiencia

severa de ADAMTS13 es imprescindible para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

El escenario clínico de la microangiopatía trombótica debe incluir la sospecha de dicha enfermedad, para lo cual se han desarrollado distintos modelos clínicos de evaluación de riesgo, como el índice PLASMIC o el índice French, que tienen el fin de evaluar la probabilidad preprueba de que un paciente manifieste deficiencia de ADAMTS13 (**Cuadro 1**). Es importante recalcar que dichos modelos de riesgo no fueron diseñados para otras poblaciones como mujeres embarazadas, sujetos con cáncer, sepsis, trasplante de órganos o tejido y niños. El diagnóstico debe centrarse, y establecerse en la mayor parte de los casos, acorde con la disponibilidad en cada centro hospitalario, con la medición de actividad de ADAMTS13 y la identificación o cuantificación del inhibidor IgG anti-ADAMTS13.¹

Con base en la dificultad de tener un resultado del nivel de actividad de ADAMTS13, así como en las observaciones realizadas con antelación por diversos grupos de estudio en relación con que

una trombocitopenia más grave concomitante con enfermedad renal leve son más características de púrpura trombocitopénica trombótica idiopática adquirida que otras microangiopatías trombóticas,³⁰ se hicieron los primeros estudios para determinar si las manifestaciones clínicas y de laboratorio podrían utilizarse para predecir rápidamente y con precisión la disminución de la actividad de ADAMTS13.

Desde 1987 se han desarrollado sistemas de puntuación, el primero fue establecido por Rose y Eldor buscando predecir la respuesta de la púrpura trombocitopénica trombótica al recambio plasmático terapéutico, pero tuvo varias limitaciones.³¹ Posteriormente, en 2005, el Grupo Canadiense de Aféresis desarrolló un modelo logístico para predecir mortalidad a 6 meses con el fin de identificar a pacientes que tendrían mayor beneficio al otorgarles un tratamiento más intensivo; compararon variables como edad, cifra de hemoglobina y fiebre mayor de 38.5°C al momento de la presentación, aunque tuvo la limitación, similar a la del puntaje de Rose y Eldor, de que no incluyeron la actividad de ADAMTS13 como parte del estudio inicial

Cuadro 1. Modelos de evaluación clínica para determinar la probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13: *PLASMIC score* y *French score*

Parámetros	<i>French score</i>	<i>PLASMIC score</i>
Recuento plaquetario	< 30,000/mm ³ (+1)	< 30,000/mm ³ (+1)
Creatinina sérica	< 2.26 mg/dL (+1)	< 2.0 mg/dL (+1)
Hemólisis (bilirrubina indirecta > 2 mg/dL, reticulocitos > 2.5%, haptoglobina indetectable)	Toma en cuenta hemólisis y presencia de esquistocitos	+1
Sin cáncer activo en el último año	NA	+1
Sin antecedente de trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos	NA	+1
INR <1.5	NA	+1
VCM <90 fl	NA	+1
Probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13 (menos del 10% de actividad)	0: 2% 1: 70% 2: 94%	0-4: 0%-4% 5: 5-25% 6-7: 62-82%

Adaptado de la referencia 1.

y todavía no existía consenso para definir la púrpura trombocitopénica trombótica.³² Tras la publicación del modelo pronóstico del grupo canadiense se produjeron avances significativos en el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica, pero aún había mortalidad en, incluso, un 20% de los pacientes; se reconoció que era imprescindible determinar los factores asociados con un desenlace fatal en los pacientes y en 2012 el Centro de Referencia Francés TMA (FTRCC) publicó los factores de riesgo independientes asociados en su análisis univariado para factores de pronóstico en la cohorte de no supervivientes, con la mortalidad a 30 días en pacientes con diagnóstico establecido de púrpura trombocitopénica trombótica, dando paso a un sistema de puntuación pronóstica enfocada a reconocer a los pacientes con riesgo de mortalidad durante la etapa aguda de la enfermedad; teniendo como variables la edad mayor, la afectación al sistema nervioso central (cefalea, estupor o convulsiones), DHL mayor a 10 veces el valor de referencia, creatinina sérica mayor y en sujetos con cardiopatía isquémica previa. Se reportó sensibilidad del 52%, especificidad del 90%, valor predictivo negativo del 93% y positivo del 41%.³³

Coppo y colaboradores, a través del Centro de Referencia Francés para el manejo de microangiopatías trombóticas, estudiaron a 214 pacientes con microangiopatía trombótica entre el año 2000 y 2007 y encontraron que de todas las variables analizadas solo 3 se asociaron con una actividad de ADAMTS13 igual o menor a 10%, creatinina menor de 2.26 mg/dL, el recuento de plaquetas menor de $30 \times 10^9/L$ y la positividad para los anticuerpos antinucleares.³⁴

Este sistema de puntuación demostró un valor predictivo positivo y especificidad elevados (99 y 98%, respectivamente), pero sensibilidad baja (46%); sin embargo, resultó útil para identificar pacientes con deficiencia adquirida de ADAMTS13.³⁴

Este sistema de puntuación está limitado por el hecho de que se basa en pocos parámetros y carece de un sistema de validación externa.³⁵

La trascendencia de los modelos de puntuación para la terapéutica dirigida en microangiopatía trombótica

Poco después Bendapudi y colaboradores, al reconocer la necesidad de iniciar pronto con el recambio plasmático terapéutico en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica y valorando las limitaciones en la obtención del resultado de la actividad de ADAMTS13 en la mayor parte de los centros hospitalarios, así como en países en desarrollo, crearon un sistema de puntuación de diagnóstico preciso y sencillo (el sistema de puntuación PLASMIC) para determinar la probabilidad de deficiencia severa de ADAMTS13.³⁶

Este estudio incluyó a 214 pacientes del grupo multiinstitucional del registro de colaboración en investigación de microangiopatía trombótica en Harvard (*The Harvard TMA Research Collaborative*), en el que se lograron identificar 7 parámetros clínicos y de laboratorio con poder predictivo: plaquetas $< 30 \times 10^9/L$, volumen corpuscular medio (VCM) < 90 fl, INR: < 1.5 , creatinina < 2.0 mg/dL, un criterio que corrobore hemólisis microangiopática (reticulocitosis, elevación de DHL, disminución de haptoglobina), sin antecedente de trasplante de precursores hematopoyéticos o de tumor sólido y no tener cáncer activo.³⁶

A cada uno de esos parámetros le fue asignado valor de un punto de acuerdo con si reunió o no el criterio, y de la suma de estos parámetros positivos se validaron 3 grupos de riesgo de tener un ADAMTS13 igual o menor al 10%: 0-4 puntos: bajo riesgo, 5 puntos: riesgo intermedio y 6-7 puntos: riesgo alto.³⁷

Sorprendentemente la puntuación PLASMIC también mostró tener utilidad pronóstica, ya

que los pacientes con puntuación de alto riesgo (es decir, con mayor probabilidad de tener un ADAMTS13 igual o menor del 10%) tuvieron supervivencia significativamente mayor en 90 días porque responden mejor al recambio plasmático terapéutico. También mostró gran utilidad para realizar el diagnóstico diferencial entre otras microangiopatías trombóticas porque los pacientes con puntuación PLASMIC más baja (bajo riesgo), con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo generalmente corresponden a microangiopatías trombóticas secundarias y no responden bien al recambio plasmático terapéutico.^{37,38}

Otros autores también han informado la utilidad del sistema de puntuación PLASMIC en el abordaje diagnóstico de pacientes con microangiopatía trombótica mediante la creación de algoritmos enfocados al diagnóstico de microangiopatías trombóticas primarias.³⁹

A través de la Universidad de Alabama en Birmingham, este sistema de puntuación PLASMIC ha logrado ser reproducido y con mejor desempeño en una cohorte de validación externa, ya que la proporción de pacientes con deficiencia severa de ADAMTS13 fue mucho mayor (47%) que los que no la tenían, lo cual le da mayor fortaleza.⁴⁰ A pesar del buen desempeño de la puntuación PLASMIC, pueden influir en ella factores como la edad, ya que los adultos mayores pueden tener concentraciones de creatinina o plaquetas mayores que la población más joven. En un estudio de la Universidad Johns Hopkins, donde se analizaron 132 pacientes con grupos de edad de 18 a 39 años *versus* el grupo de pacientes mayores de 60 años, la sensibilidad cayó del 91.4 al 76.9%.⁴¹

En Italia también se realizó una cohorte de 2012 a 2017 en pacientes con sospecha de microangiopatía mediante la utilización de la puntuación PLASMIC. Se observó alto rendimiento diagnóstico, ya que los pacientes con alto riesgo de

deficiencia severa mostraron un valor de ADAMTS13 menor al 10%, lo que confiere menor mortalidad a corto plazo en los pacientes y se beneficiaron de tratamiento a base de recambio plasmático y rituximab coadyuvante.⁴²

Se propuso la comparación de las escalas PLASMIC y PLASIC para evaluar la probabilidad de deficiencia de ADAMTS13 a través de un estudio de cohorte, ambas puntuaciones frente a la medición de la actividad de ADAMTS13 medida por ELISA. La puntuación PLASIC requiere una variable menos que la PLASMIC; sin embargo, mostraron resultados similares en microangiopatías trombóticas secundarias.⁴³

Otro estudio evaluó la utilidad costo-efectiva de usar la herramienta del índice PLASMIC para estratificar el riesgo en púrpura trombocitopénica trombótica inmunitaria, en el que se evaluaron dos grupos, uno con acceso a la medición de ADAMTS13 y otro grupo que requería aprobación por el servicio de transfusiones para la medición de ADAMTS13.⁴⁴ Se demostró que implementar el índice PLASMIC, aun contando con la disponibilidad del estudio, puede ahorrar costos hasta del 27% (basado en el costo de medición de ADAMTS13 actividad o anticuerpo inhibidor, recursos humanos y materiales para terapia de recambio plasmático e interconsultas a subespecialidades).⁴⁴ De manera interesante, todos los pacientes con riesgo alto por PLASMIC (6-7 puntos) recibieron terapia con recambio plasmático, mientras que el 30% de los pacientes con riesgo intermedio o bajo recibieron una terapia empírica de recambio plasmático. Por esto, se ha recomendado la guía terapéutica con base en el puntaje de PLASMIC, de manera que 5 puntos recomiendan inicio empírico de recambio plasmático a discreción del médico tratante mientras se obtienen resultados de ADAMTS13 y, en caso de alto riesgo, todos los pacientes deben tratarse con recambio plasmático empírico; por otro lado, los puntajes de bajo riesgo deben abordarse para encontrar causas

secundarias de microangiopatía trombótica y diferir dicha terapia.⁴⁴

Existen otros sistemas de puntuaciones, como la puntuación de Bentley con un 44.4% de sensibilidad y especificidad del 94.3%, valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 76.7%; sin embargo, requiere algunos parámetros de laboratorio no siempre disponibles, por lo que la puntuación PLASMIC resulta más accesible.⁴⁵

CONCLUSIONES

Aunque el pronóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica ha mejorado en los últimos años, aún se reconoce como una emergencia hematológica por la alta mortalidad que implica el retraso terapéutico.

Gracias al desarrollo de técnicas moleculares, se conoce ahora el sustento fisiopatológico de esta enfermedad y la importancia de la medición de la actividad de ADAMTS13 mediante distintos métodos reportados, así como la medición de su anticuerpo inhibidor de tipo IgG. Lamentablemente, debido a su alto costo, ha sido difícil su estandarización y aplicación en la práctica clínica.

A través del tiempo, se han desarrollado diferentes sistemas de puntuación para la toma de decisiones clínicas de manera rápida y eficaz, entre ellos destaca el índice PLASMIC, gracias a su utilidad diagnóstica y de pronóstico reflejada en múltiples estudios internacionales; se ha convertido en el modelo estándar de predicción de deficiencia de ADAMTS13 para guiar el diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica, ya que es una escala costo-efectiva, guía de manera adecuada la intervención terapéutica a realizar, así como la necesidad de abordar otras causas de microangiopatía trombótica secundaria y diferir la terapia de recambio plasmático terapéutico.

REFERENCIAS

1. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (10): 2486-2495. doi: 10.1111/jth.15006.
2. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Pathol Soc* 1924; 24: 21-24.
3. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med* 2021; 10 (3): 536. doi: 10.3390/jcm10030536.
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307 (23): 1432-1435. doi: 10.1056/NEJM198212023072306.
5. Furlan M, Robles R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87 (10): 4223-4234.
6. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857.
7. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001; 413 (6855): 488-494. doi: 10.1038/35097008.
8. Joly B, Stepanian A, Hajage D, Thouzeau S, et al. Evaluation of a chromogenic commercial assay using VWF-73 peptide for ADAMTS13 activity measurement. *Thromb Res* 2014; 134: 1074-1080. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.006.
9. Alvarez-Larrán A, del Río-Garma J, Pujol M, de la Rubia J, Hernández-Jodra M, Borrell M, et al. Newly diagnosed versus relapsed idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A comparison of presenting clinical characteristics and response to treatment. *Ann Hematol* 2009; 88: 973-8. doi: 10.1007/s00277-009-0707-9.
10. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, et al; French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3 (5): e237-e245. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
11. Blombery P, Kivivali L, Pepperell D, McQuilten Z, et al; TTP registry steering committee. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Intern Med J* 2016; 46 (1): 71-79. doi: 10.1111/imj.12935.

12. Hanna RM, Henriksen K, Kalantar-Zadeh K, Ferrey A, Burwick R, Jhaveri KD. Thrombotic microangiopathy syndromes-common ground and distinct frontiers. *Adv Chronic Kidney Dis* 2022; 29 (2): 149-160. doi: 10.1053/j.ackd.2021.11.006.
13. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, Lammler B, Matsumoto M, Pavenski K, Sadler E, Sarode R, Wu H; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic P. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2016; 15: 312-22. doi: 10.1111/jth.13571.
14. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 631-636. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.631.
15. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (10): 1889-1900. doi: 10.1111/jth.13764.
16. Kessler CS, Khan BA, Lai-Miller K. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A hematological emergency. *J Emerg Med* 2012; 43: 538-44. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.01.027.
17. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol* 2012; 158: 323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x.
18. Rogers HJ, Allen C, Lichtin AE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: The role of ADAMTS13. *Cleve Clin J Med* 2016; 83 (8): 597-603.
19. Zheng XL, Kaufman RM, Goodnough LT, Sadler JE. Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103 (11): 4043-4049. doi: 10.1182/blood-2003-11-4035.
20. Barrows BD, Teruya J. Use of the ADAMTS13 activity assay improved the accuracy and efficiency of the diagnosis and treatment of suspected acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 546-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0170-OA.
21. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Uhl L, et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TAM Research Collaborative. *Br J Haematol* 2015; 171 (5): 836-44. doi: 10.1111/bjh.13658.
22. Shah N, Rutherford C, Matevosyan K, Shen YM, Sarode R. Role of ADAMTS13 in the management of thrombotic microangiopathies including thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Br J Haematol* 2013; 163 (4): 514-9. doi: 10.1111/bjh.12569.
23. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Diaz-Ricart M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (7): 331.e1-331.e13. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013.
24. Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, Dong JF. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36 (1): 71-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-078170>.
25. Kostousov V, Fehr J, Bombeli T. Novel semi-automated, 60-min assay to determine von Willebrand factor cleaving activity of ADAMTS13. *Thromb Res* 2006; 118 (6): 723-31. doi: 10.1016/j.thromres.2005.12.006.
26. Jin M, Cataland S, Bissell M, Wu HM. A rapid test for de diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura using surface enhanced laser desorption/ionization time-of-flight (SELDI-TOF)-mass spectrometry. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 333-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01758.x.
27. Groot E, Hulstein JJ, Rison CN, de Groot PG, Fijnheer R. FRETs- VWF73: a rapid and predictive tool for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 698-699. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01767.x.
28. Franchini M, Mannucci PM. Advantages and limits of ADAMTS13 testing in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus* 2008; 6: 127-135. doi: 10.2450/2008.0056-07.
29. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371: 654-66. DOI: 10.1056/NEJMra1312353.
30. Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lammler B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115: 1500-1511. doi: 10.1182/blood-2009-09-243790.
31. Rose M, Eldor A. High incidence of relapses in thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical study of 38 patients. *Am J Med* 1987; 83 (3): 437-44. doi: 10.1016/0002-9343(87)90753-4.
32. Wyllie BF, Garg AX, Macnab J, Rock GA, Clark WF, Canadian Apheresis Group. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome: a new index predicting response to plasma exchange. *Br J Haematol* 2006; 132 (2): 204-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05857.x.
33. Benhamou Y, Assie C, Boelle PY, Buffet M, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica* 2012; 97: 1181-1186. doi: 10.3324/haematol.2011.049676.
34. Coppo P, Schwarzwinger M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, et al. Predictive features of severe acquired ADAMTS13 deficiency in idiopathic thrombotic microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS One* 2010; 5 (4): e10208. doi: 10.1371/journal.pone.0010208.
35. Bendapudi PK, Makar RS. An algorithmic approach to the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathies. *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (2): 152-4. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw003>.

36. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e157-e164. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
37. Bendapudi PK, Li A, Hamdan A, Fry A, et al. Derivation and prospective validation of a predictive score for the rapid diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura: the PLASMIC score. *Blood* 2014; 124: 231. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.231.231>.
38. Paydary K, Banwell E, Tong J, Chen Y, Cuker A. Diagnostic accuracy of the PLASMIC score in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2020; 60 (9): 2047-2057. <https://doi.org/10.1111/trf.15954>.
39. Williams LA, Marques MB. Pathology consultation on the diagnosis and of treatment of thrombotic microangiopathies (TMAs). *Am J Clin Pathol* 2016; 145 (2): 158-65. doi: 10.1093/ajcp/aqv086.
40. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: a clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 164-9. doi: 10.1111/jth.13882.
41. Liu A, Dhaliwal N, Upreti H, Kasmani J, Dane K, Moliterno A, Braunstein E, Brodsky R, Chaturvedi S. Reduced sensitivity of PLASMIC and French scores for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in older individuals. *Transfusion* 2021; 61 (1). <https://doi.org/10.1111/trf.16188>.
42. Tiscia GL, Ostuni A, Cascavilla N, Cappucci F, et al. Validation of PLASMIC score and follow-up data in a cohort of patients with suspected microangiopathies from Southern Italy. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 174-179. doi: 10.1007/s11239-018-1674-6.
43. Gavriilaki E, Koravou E, Chatziconstantinou T, Kalpadakis C, et al. Plasmic and plasiv are excellent predictors of severe ADAMTS13 deficiency in thrombotic microangiopathy patients without secondary causes. *Blood* 2019; 134 (1): 4913. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-125343>.
44. Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, et al. Utilizing a PLASMIC score- based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol* 2019; 186: 490-498. doi: 10.1111/bjh.15932.
45. Coelho DP, Marques BA, Roque A, Carda JP, Martinho P, Fidalgo T, Ribeiro ML. Comparative analysis of clinical prediction scores in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: The superiority of plasmic score. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1). <https://doi.org/10.1182/blood-2020-143159>.