

Recomendaciones para el manejo clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica

Salinas Argente Ramón*

¿Qué es la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida?

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es un tipo de microangiopatía trombótica (MAT), término que describe una lesión endotelial de la microcirculación con trombos que obstruyen el flujo vascular, provocando hemólisis mecánica (aparición de esquistocitos), isquemia y daño tisular. En el ámbito clínico, el término MAT se ha ampliado por extensión a todos los síndromes con AHMA, trombocitopenia y daño orgánico. Las MAT primarias tienen entidad propia y comprenden la PTT (congénita o adquirida) y el síndrome hemolítico y urémico (SHU). En la PTT la formación de los trombos se debe al déficit grave (actividad < 10% de la normalidad) de la proteasa ADAMTS13, responsable de romper los multímeros de muy alto peso molecular (MMAPM) del factor von Willebrand (FvW) recién secretados por el endotelio, que poseen una capacidad agregante mucho mayor que los que circulan normalmente. Cuando se produce una lesión endotelial, los MMAPM propician una agregación plaquetaria espontánea

en la microcirculación, formando trombos ricos en plaquetas y FvW en todo el organismo. Por lo tanto, el déficit grave de ADAMTS13 es necesario, pero no siempre suficiente, para producir un cuadro de PTT dado que existen factores precipitantes como una cirugía, una infección o cuadros inflamatorios que lesionan el endotelio y pueden desencadenar los episodios agudos de PTT.

¿Cuándo debo sospechar PTT en un paciente? ¿Cuál es su expresión clínica? Factores pronósticos de evolución

Clásicamente, la PTT se caracteriza por brotes agudos de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, asociados o no a alteraciones neurológicas fluctuantes, deterioro de la función renal y fiebre. No obstante, estos cinco síntomas clásicos coinciden en menos del 10% de los casos de PTT aguda. La mortalidad actual asociada a la PTT es inferior a 10% y normalmente tiene lugar en los primeros días tras el diagnóstico. Los factores pronósticos asociados a mortalidad y recaídas en la PTT adquirida se describen en la *Tabla 1*.

*Grupo Español de Aféresis. Hospital Quirónsalud Barcelona Vallés. Universidad Internacional de Cataluña (UIC), Barcelona.

Simposio: Aféresis

Citar como: Salinas AR. Recomendaciones para el manejo clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. Rev Mex Med Transfus. 2023; 15 (s1): s24-s29. <https://dx.doi.org/10.35366/112452>



¿Qué scores y técnicas para el diagnóstico diferencial de la PTT existen actualmente?

A nivel de laboratorio, la PTTa en fase aguda se caracteriza, salvo en casos excepcionales, por un déficit

funcional severo de ADAMTS13 (actividad <10%). Una vez confirmado dicho déficit se debe realizar la búsqueda de autoanticuerpos anti-ADAMTS13, ya que su hallazgo permite clasificar la PTT como adquirida. No obstante, un resultado negativo no

Tabla 1: Factores pronósticos de mortalidad y recaída en púrpura trombocitopénica trombótica adquirida.

Mortalidad	Recaída
Retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento	Edad joven
Edad avanzada	Grupo sanguíneo diferente de grupo O
Niveles elevados de LDH	Recidiva previa
Alteraciones neurológicas graves	El tratamiento con rituximab protege de recidiva en el primer año después del episodio inicial
Niveles elevados de troponina	Actividad ADAMTS13 < 10% durante el seguimiento
Niveles bajos de actividad ADAMTS13 y títulos elevados de anticuerpos anti-ADAMTS13	
Falta de respuesta rápida al tratamiento con recambios plasmáticos	

LDH = lactato deshidrogenasa. ADAMTS13 = *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*.

Tabla 2: Sistemas de puntuación más utilizados para establecer el grado de sospecha clínica de púrpura trombocitopénica trombótica.

VARIABLES	Score Francés*	Score ASAP	Score Plasmic
Edad	–	≤ 68 años (+1)	–
Plaquetas	< 30 × 10 ⁹ /L (+1)	≤ 44 × 10 ⁹ /L (+1)	< 30 × 10 ⁹ /L (+1)
Creatinina	< 2.25 mg/dL (+1)	Hombres: ≤ 2 mg/dL (+1) Mujeres: ≤ 1.9 mg/dL (+1)	< 2 mg/dL (+1)
Sin TPH previo	–	(+1)	Sin TPH o trasplante de órgano sólido (+1)
Hemólisis	–	–	(+1)
Bilirrubina indirecta > 2 mg/dL, reticulocitos > 2.5% o haptoglobina indetectable	–	–	(+1)
No cáncer activo (sin tratamiento en último año)	–	–	(+1)
INR < 1.5	–	–	(+1)
VCM < 90 fL	–	–	(+1)
Cohorte original	N = 214 (160 PTT; 75%)	N = 260 (56 PTT; 21.5%)	N = 496 (150 PTT; 30.2%)
Porcentaje de pacientes con déficit de ADAMTS13 en de cada categoría	Score 0 (2) Score 1 (70) Score 2 (94)	Score 0-2 (1.5) Score 3 (17) Score 4 (85)	Score 0-4 (1) Score 5 (11) Score 6-7 (78.3)
Porcentaje			
Sensibilidad	84.0	87.7	85.90
Especificidad	83.8	92.7	58.92
Valor predictivo positivo	70.0	84.5	51.72
Valor predictivo negativo	92.0	94.3	92.98

TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos. INR = índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés). VCM = Volumen corpuscular medio. ADAMTS13 = *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*.

*El score francés se ha desarrollado a partir de una cohorte que no incluía pacientes con MAT secundarias, por lo que la proporción de pacientes con déficit de ADAMTS13 está sobrerrepresentada en cada categoría respecto a los otros scores. En negrita se muestran las categorías con alta probabilidad de obtener un déficit severo de ADAMTS13. Esas categorías son las utilizadas como puntos de corte para evaluar la capacidad de clasificación de los scores.

Tabla 3: Pruebas complementarias recomendables en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica.

Pruebas complementarias a realizar al diagnóstico	Marcadores de hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Lactato deshidrogenasa • Bilirrubina indirecta • Haptoglobina
	Marcador de isquemia tisular genérica Valoración de isquemia tisular cardiaca (únicamente 25% presentan síntomas clínicos o alteraciones eléctricas ²⁰)	<ul style="list-style-type: none"> • Lactato deshidrogenasa • Troponina cardiaca I o T (elevada en 68% de los pacientes, aumentó 6 veces la tasa de mortalidad) • Electrocardiograma • Propéptido natriurético de tipo B • Radiografía de tórax • Ecocardiograma (si afectación) • Telemetría (si afectación)
	Valoración de isquemia tisular cerebral (cualquier tipo y severidad de focalidad neurológica)	<ul style="list-style-type: none"> • Escala Glasgow* • Tomografía axial computarizada de urgencia • Resonancia magnética • Electroencefalograma
	Valoración de isquemia tisular renal ²²	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria • Albuminuria • Creatinina • Filtrado glomerular • Sedimento urinario
	Valoración de eventos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de imagen en la localización de la hemorragia (transformación a ictus hemorrágico o hemorragia en pacientes en tratamiento con caplacizumab, etcétera)
Pruebas complementarias para el seguimiento de PTT en situación aguda	Datos analíticos [†] Marcadores de hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma con reticulocitos • Esquistocitos • Lactato deshidrogenasa[‡] • Bilirrubina indirecta[‡] • Haptoglobina
	Marcador de isquemia tisular genérica Riesgo de recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Lactato deshidrogenasa • Niveles de actividad ADAMTS13 • Anticuerpos antiADAMTS13
	Pruebas de valoración de isquemia tisular cardíaca, renal, cerebral u otros tejidos	<ul style="list-style-type: none"> • Si afectación inicial o ante aparición nueva de signos o síntomas de isquemia orgánica: ver apartado previo
	Valoración de eventos hemorrágicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ver apartado previo
	Valoración de déficit neurológico o cognitivo y del estado anímico	

Nota: las pruebas de imagen se solicitarán según evolución clínica.

PTT = púrpura trombocitopénica trombótica. ADAMTS13 = *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*.

* Puntuación de 14 o inferior aumentó nueve veces la tasa de mortalidad. La escala Glasgow no sustituye a la exploración física NRL habitual (que ha de ser reportada).

‡ Las pruebas complementarias durante el seguimiento se recomienda llevarlas a cabo diariamente hasta remisión, bisemanal hasta el alta. Después del alta se recomienda hacerlas de forma semanal durante las cuatro primeras semanas.

siempre implica el diagnóstico de PTT congénita, porque hasta en 20-25% de los casos de PTTa no se identifican anticuerpos. Por ello, para llegar a un diagnóstico definitivo de PTT congénita se debe llevar a cabo el estudio genético del gen *ADAMTS13*. En la *Tabla 2* se muestran los scores más utilizados. Todos éstos se han desarrollado usando población adulta, por lo que es fundamental destacar que dichos scores no tienen aplicabilidad en menores.

¿Cuáles son las pruebas complementarias que solicitar para completar el diagnóstico de PTT y su seguimiento en situación aguda?

Las pruebas complementarias recomendables en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PTT se describen de forma detallada en la *Tabla 3*.

¿Cómo se debe tratar a un paciente con PTT adquirida en situación aguda?

El tratamiento de la PTTa tiene dos pilares bien establecidos como tratamiento de inicio: los recambios plasmáticos (RP) y el tratamiento inmunosupresor. A ellos se une una tercera herramienta que es la prevención de la adhesión de las plaquetas al FvW, evitando así la formación de trombos. El algoritmo propuesto para el manejo de la PTTa se detalla en la *Figura 1*.

Recambio plasmático

El recambio plasmático es el pilar del tratamiento de la PTT y su superioridad frente a la infusión de plasma quedó demostrada en un estudio aleatorizado realizado por el grupo canadiense en 1991.

El régimen más utilizado habitualmente es el recambio de 1,5 volúmenes plasmáticos (VP) en los tres primeros días y posteriormente 1 VP diario, aunque hay centros que sólo usan 1 VP desde el inicio. Este RP debe mantenerse diariamente hasta que las plaquetas sean superiores a $150 \times 10^9/L$ en dos determinaciones independientes y la LDH se normalice. En caso de no poder iniciarse el RP precozmente, se transfundirá plasma fresco (PF) 25-30 mL/kg siempre que éste sea tolerado.

Corticoides

La eficacia de los corticoides quedó demostrada en dos estudios aleatorizados. La pauta más habitual es prednisona (PRD) 1 mg/kg/día o metil-prednisona 1 g/día \times tres días seguido de PRD 1 mg/kg/día que se va disminuyendo en función de la respuesta.

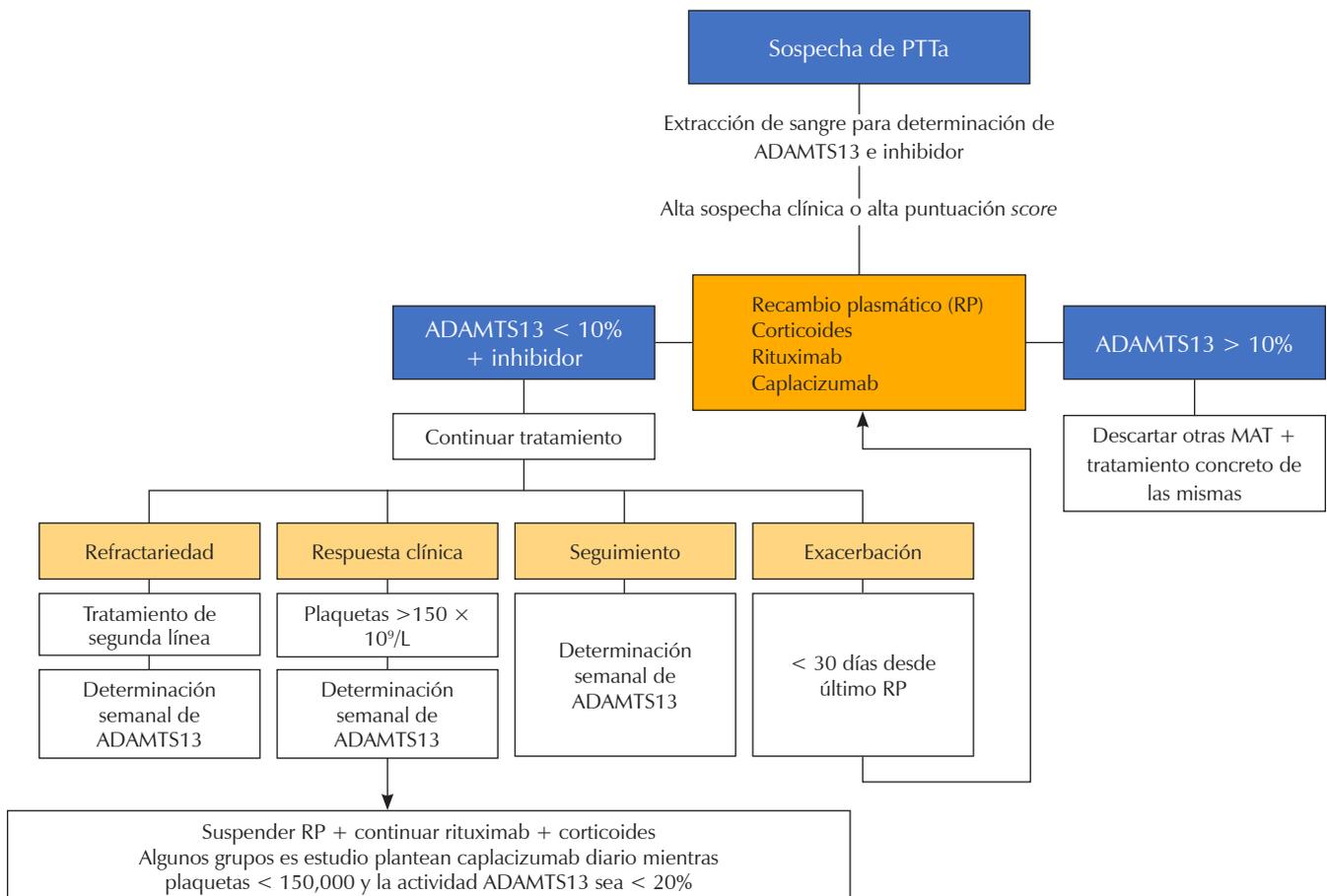


Figura 1: Algoritmo para el adecuado manejo de la PTTa.

PTT = púrpura trombocitopénica trombótica. ADAMTS13 = A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13. RP = recambio plasmático.

Cuando las plaquetas se han recuperado, iniciar la reducción gradual del tratamiento después de 5-7 días y suspender en tres semanas.

Rituximab

Con base en la evidencia, se recomienda emplear rituximab como tratamiento en primera línea, siempre que se haya confirmado la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 previamente. La dosis más utilizada es 375 mg/m²/semana, con dos posibles pautas terapéuticas: dos veces por semana o bien semanal un total de cuatro u ocho dosis. El tratamiento debe administrarse inmediatamente después del RP.

Caplacizumab

Caplacizumab es un nanoanticuerpo que se une al dominio A1 del FvW, inhibiendo así la interacción entre el FvW con la GPIb-IX-V, reduciendo a su vez la agregación plaquetaria y la trombosis microvascular y, consecuentemente, la isquemia tisular.

Las guías internacionales lo posicionan en primera línea ante una alta sospecha clínica o alta puntuación de los scores francés o Plasmic. La dosis recomendada en ficha técnica es de 10 mg intravenoso (IV) antes de realizar el RP y posteriormente una segunda dosis de 10 mg sc al finalizar el RP. A partir del segundo día último recambio plasmático. Han sido comunicados casos de suspensión de caplacizumab una vez alcanzados niveles de ADAMTS13 superior a 20% con buena evolución.

N-acetil cisteína

La N-acetil cisteína es un antioxidante que escinde los multímeros ultragrandes del FvW, previniendo la propagación de microtrombos de plaquetas y FvW. Este tratamiento se ha sugerido como primera línea de tratamiento, aunque por ahora no hay estudios que hayan demostrado su eficacia. La dosis recomendada es de 150 mg/kg IV en bolo y posteriormente 150 mg/kg durante 17 horas.

Transfusión de plaquetas

Aunque las series de pacientes más actuales no muestran peor pronóstico en los pacientes que reciben transfusiones de plaquetas en la PTT, es recomendable restringir su uso a las situaciones de hemorragia grave o vital, o previo a la implantación de un catéter central o proceso intervencionista.

¿Cómo actuar en caso de refractariedad, exacerbación y recaída en la PTTa? Pacientes en remisión clínica con niveles bajos de ADAMTS13

PTTa refractaria

La PTTa es refractaria a los RPs y corticoides en aproximadamente 10-15% de los pacientes diagnosticados de PTTa. No se han descrito en la literatura datos clínicos que permitan predecir la refractariedad. Por otra parte, 15-53% de pacientes con un episodio agudo pueden sufrir una exacerbación y tampoco existen factores de riesgo identificables para esta situación. En la situación de refractariedad lo primero que tenemos que hacer es replantear el diagnóstico, ya que podría tratarse de otro tipo de MAT que no respondiera al tratamiento estándar (sepsis, neoplasia, medicaciones). En todo caso, se tratará de forma individualizada a los pacientes refractarios (*Tabla 4*).

PTTa recidivante

El riesgo de recidiva se puede producir en 34% de los pacientes con PTTa. Los episodios de recidiva han disminuido en los últimos años y este hecho probablemente se deba a la utilización del rituximab. Los datos publicados por George et al, del registro de Oklahoma, apoyan esta afirmación, ya que 48% de los pacientes recidivaron en el primer año, 30% del primer al tercer año, 22% del quinto al catorceavo año. Los síntomas de las recidivas suelen ser menos severos que en el diagnóstico inicial y el hallazgo más característico –habitualmente en una revisión periódica– es la trombocitopenia de menos de 150 ×

Tabla 4: Características de la refractariedad, la exacerbación y la recaída/recidiva en la PTTa.

Tratamiento*	
Refractariedad	<p>Volver a determinar la actividad de ADAMST13 y presencia de inhibidor</p> <p>Entre tanto:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intensificar los RP a 1.5 veces la volemia • Añadir caplacizumab/Cablivi® si no se utilizó en primera línea o reanudar si se suspendió (primera dosis 10 mg IV, después de 10 mg/día SC en las primeras 4 horas después del RP) • Intensificar el régimen de esteroides (por ejemplo, metilprednisolona, 1 g/día IV durante 3 días) • Iniciar rituximab 375 mg/m²/dosis (tras comprobar la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13) <ul style="list-style-type: none"> - Dos posibles pautas de administración: <ul style="list-style-type: none"> - Semanalmente los días 1, 7, 14, 21 - Días 1, 4, 7, 14 <p>Valorar añadir según evolución clínica-analítica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vincristina 1 g/m² (máximo 2 g) IV • Ciclofosfamida PO o IV 500 mg/dos semana (6 dosis total) • Bortezomib 1,3 mg/m², dos veces por semana durante dos semanas • N acetil cisteína 150 mg/kg IV al día durante 17 horas • Ciclosporina, 300 mg/día PO o 2-3 mg/kg/día • Esplenectomía, en última opción
Exacerbación	<p>Descartar cualquier causa de exacerbación, sobre todo sepsis relacionado con el catéter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Añadir rituximab, si no se había utilizado • Reanudar RP, si todavía no se había retirado • Intensificar el régimen con esteroides • Añadir caplacizumab (si no se administró inicialmente o si se había suspendido) • Iniciar RP 1-1.5 volemia
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunosupresión con corticoides: metilprednisolona 1 g/día por 3 días, 1 mg/kg/día • Rituximab 375 mg/m²/d semanalmente los días 1, 7, 14, 21 o los días 1, 4, 7, 14 • Caplacizumab/cablivi® (primera dosis 10 mg IV, después 10 mg/día SC en las primeras 4 horas después de RP) • Esplenectomía si el paciente presentara múltiples recidivas

ADAMTS13 = *A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*. RP = recambio plasmático. IV = intravenosa.

* El orden de los tratamientos expuestos no implica la preferencia en su uso. Los fármacos citados en esta tabla tienen referencias que los avalan si bien no se han llevado a cabo estudios aleatorizados con todos ellos para avalar su eficacia. Las dosis indicadas son siempre aproximadas, al no haber ningún estudio de eficacia de dosis en esta enfermedad y, en ningún caso deben sustituir el juicio clínico del profesional prescriptor.

10⁹/L. En estos casos, se iniciará el RP igualmente de forma urgente junto al tratamiento inmunosupresor con corticosteroides y rituximab, después de extraer una muestra de plasma para la determinación de la actividad de ADAMTS13 y confirmar la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13.

En la *Tabla 1* se resume el enfoque y el tratamiento de los episodios de refractariedad, exacerbación y recaídas.

Bibliografía

1. María Eva Mingot Castellano, Cristina Pascual Izquierdo, Ataulfo González, Aurora Viejo Llorente, David Valcarcel Ferreiras, Elena Sebastián, Faustino García Candel, Héctor Sarmiento Palao, Inés Gómez Seguí, Javier de la Rubia, Joan Cid, Jorge Martínez Nieto, Luis Hernández Mateoh, Rosa Goterris Viciado, Teresa Fidalgo, Ramon Salinas, Julio del Rio-Garma, Grupo Español de Aféresis (GEA). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med clínica (barc)* 158 (12): 630.e1-630.e14. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.03.040