

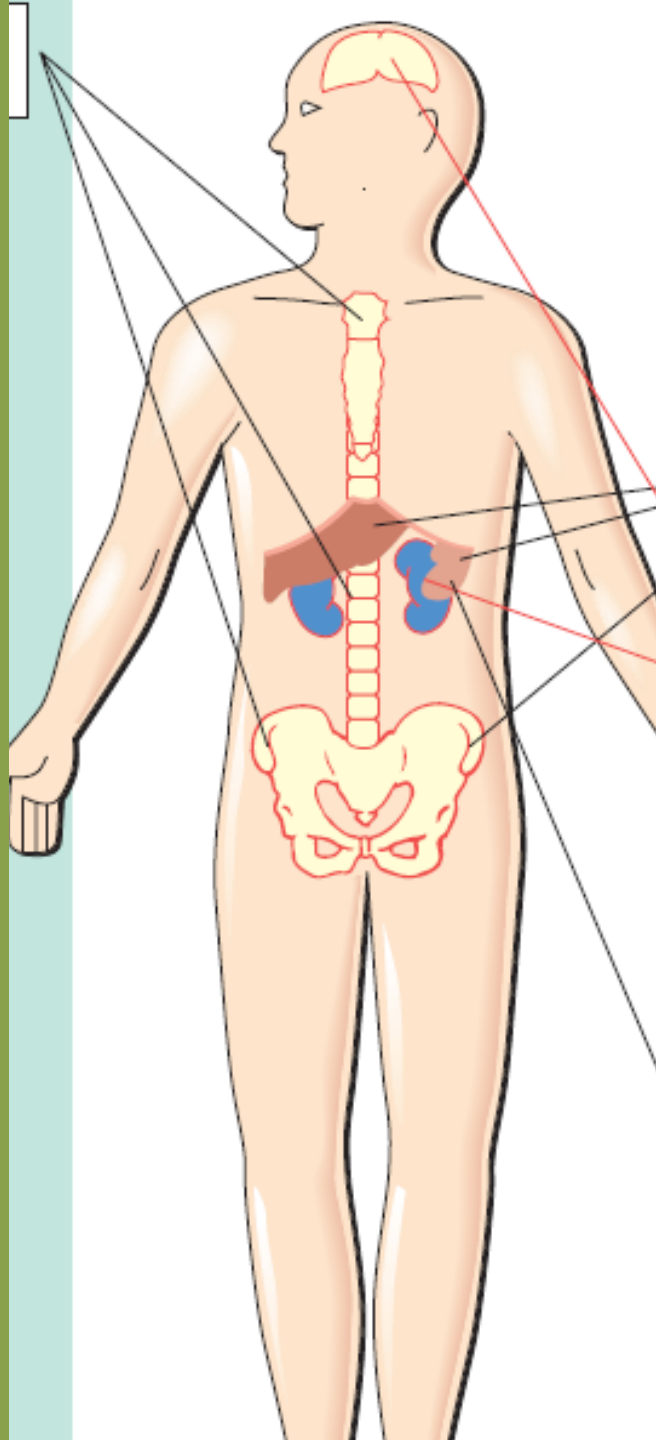
Contra-indicaciones de Trasfusión de Plaquetas



Virgilio Salinas Rodríguez

Reducción de producción medular.

1. Como parte de falla medular: anemia aplásica, mielodisplasia, infiltración medular quimioterapia, drogas.
2. Reducción selectiva megacariopoyesis. Drogas (sulfas, tiazidas, AINES). Infección congénita (CMV, rubeola). Ausencia congénita (TAR).
3. Otras: megaloblástica, HIV y otras infecciones virales.



Incremento de uso de plaquetas.

1. Autoinmune y aloinmune.
2. Trombosis en vasos pequeños:
PTT
SUH
Vasculitis
Cáncer diseminado
HTA maligna
3. Coagulación intravascular diseminada.
4. Secuestro
Hiperesplenismo
Hemangioma gigante
Dilución en transfusión masiva.

Enfoque Racional de Trombocitopenia.

<p>Evaluar signos y síntomas.</p>	<p>Sangrado: Púrpura trombocitopenica Inmune por drogas. Púrpura trombocitopenica pos-trasfusión Coagulopatía de consumo. Sin sangrado: CON TROMBOSIS. Púrpura trombocitopenica trombótica. Trombocitopenia inducido por Heparina. Coagulopatía de consumo.</p>
-----------------------------------	--

<p>Considerar las causas que AMENAZAN LA VIDA.</p>	<p>Trombocitopenia inmune inducido por drogas. Trombocitopenia inducida por heparinas. Púrpura trombocitopenia trombótica. Púrpura posterior a transfusión. Coagulopatía de consumo. Púrpura Trombocitopenica Inmune primaria con sangrado. Leucemia aguda.</p>
---	---

Anemias Hemolíticas Microangiopáticas

- Depósito de agregados plaquetarios en la microcirculación.
- Alteraciones de Laboratorio:
 - Anemia hemolítica intravascular mecánica con fragmentación (esquistocitos) . **Anemia hemolítica microangiopática.**
 - Trombocitopenia de intensidad variable.
- Manifestaciones clínicas heterogéneas.

Anemias hemolíticas microangiopáticas

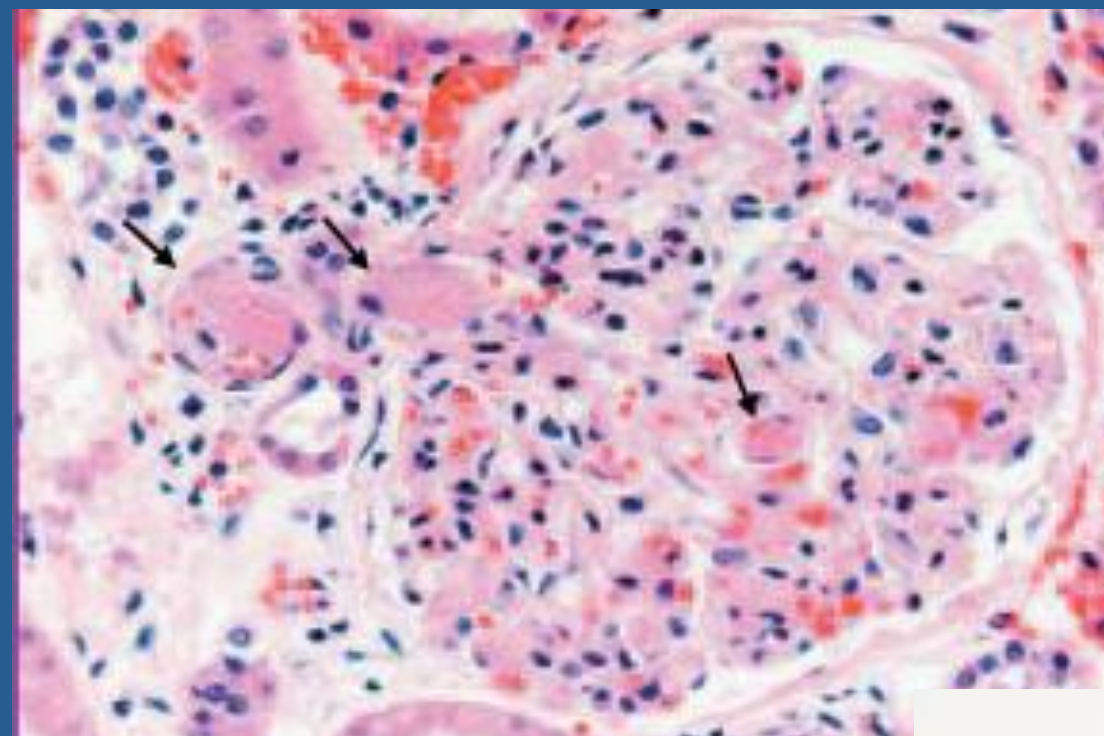
Clasificación.

- Púrpura trombocitopenica trombótica y síndrome hemolítico-urémico (PTT/SHU)
- Trombocitopenias del embarazo: síndrome HELLP, pre-eclampsia y eclampsia.
- Otros procesos: CID, sepsis, neoplasias diseminadas, HTA maligna, enfermedades autoinmunes.

Púrpura trombocitopenica trombótica

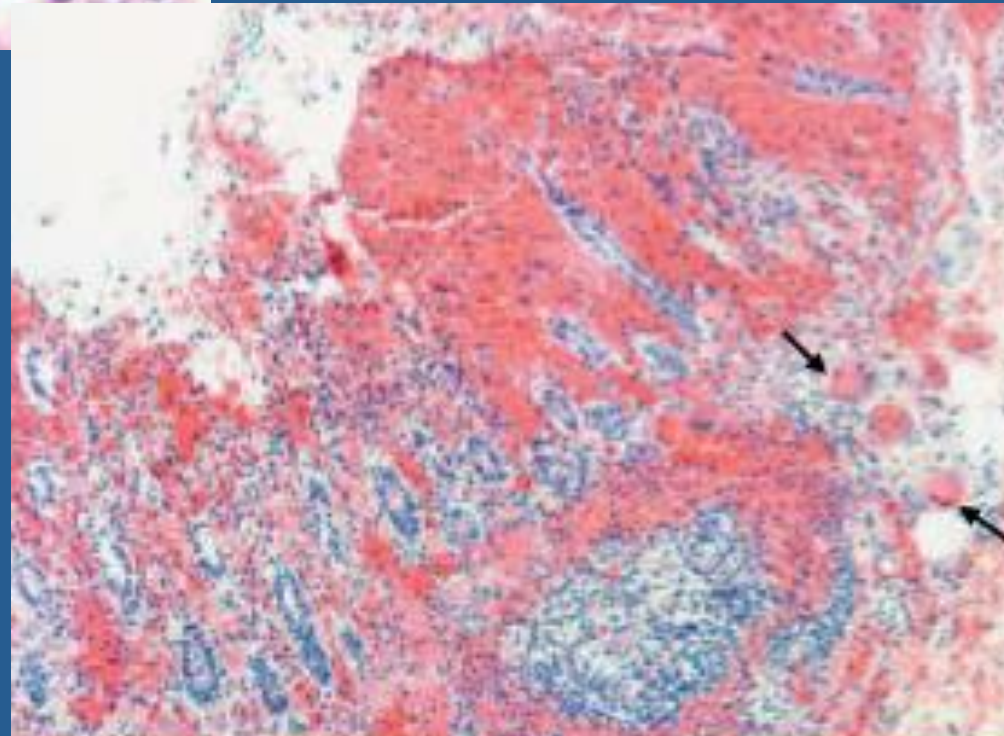
Antecedentes Históricos.

- **1924.** Moschowitz publica el primer caso en una paciente de 16 años con un cuadro de inicio brusco de cinco días de evolución con petequias, anemia, palidez seguido de parálisis, coma y muerte.
- Estudio microscópico mostró oclusión de arteriolas terminales y capilares por trombos hialinos.
- Sospecho en poderoso veneno con propiedades aglutinantes y hemolíticas.



Trombos en capilares
glomerulares de riñón.

Trombos en capilares
de corteza cerebral.



Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos

- **1936.** Baehr, Klemperer y Schifrin usan por separado los términos “púrpura”, trombótica y “trombocitopenica”.
- **1947.** Singer. Introduce el acrónimo “P.T.T.”
- **1962.** Brain y cols. Caracterizan los cambios en los hematíes como un tipo de **anemia hemolítica microangiopática.**

Hallazgos de Laboratorio.

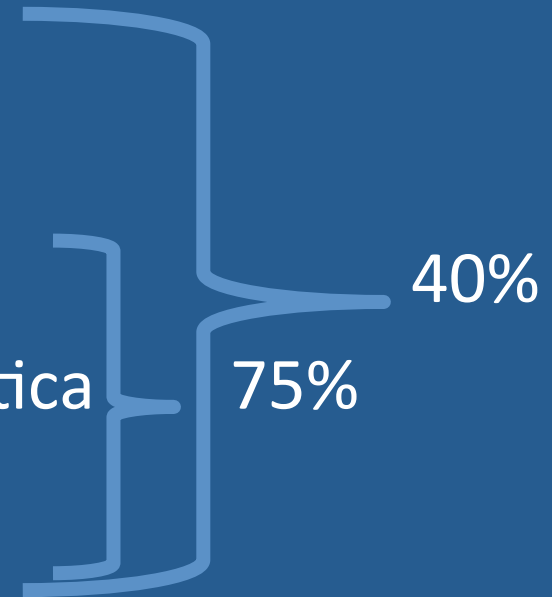
Evidencia de hematíes	Evidencia de hemolisis intravascular	Evidencia Aumento de microangiopatía Trombótica.
<p>Hemoglobina baja.</p> <p>Reticulocitos aumentados.</p> <p>Leucocitosis con desviación izquierda.</p> <p>Esquistocitos y policromasia.</p> <p>Aumento de Deshidrogenasa láctica.</p>	<p>Hemoglobinuria.</p> <p>Hemosiderinuria.</p> <p>Haptoglobina baja.</p> <p>Aumento de bilirrubina indirecta.</p>	<p>Trombocitopenia (<50,000 por mm³).</p> <p>T. Protrombina y Tiempo parcial de Tromboplastina normal.</p> <p>PDF y Dimero D normal.</p> <p>Factores I, V y VIII:C normales o aumentados.</p>

Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

- **1966.** Amorosi y Ultmann describen los signos clínicos:

- Fiebre
- Alteraciones renales.
- Alteraciones neurológicas.
- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia.



Cuadro Clínico de PTT

Trombocitopenia	Petequias, equimosis, sangrado gingival, epistaxis, hematuria, metrorragia, sangrado gastrointestinal, hemorragia retinal y hemoptisis.
Daño neurológico /70-80%)	Confusión, cefalea, paresia, afasia, disartria, problemas visuales, encefalopatía, coma (10%)
Síntomas no específicos	Palidez, ictericia, fatiga, artralgia o mialgia.
Ictericia	Resultado de anemia hemolítica microangiopática.
Daño renal	Proteinuria, micro-hematuria
Cardiaco	Dolor torácico, falla cardiaca, hipotensión
Tracto gastrointestinal	Dolor abdominal

Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

- **1977.** Byrnes y Khurana demostraron la utilidad de la infusión de plasma fresco congelado.
- **1980.** La infusión de plasma y la realización de **recambio plasmático** se asocian con control de las formas idiopáticas de PTT.
- **1991.** Rock y Bell. Superioridad de los **recambios plasmáticos** sobre la infusión de plasma fresco congelado en el tratamiento.

PTT adquirido. Rock et al 1991

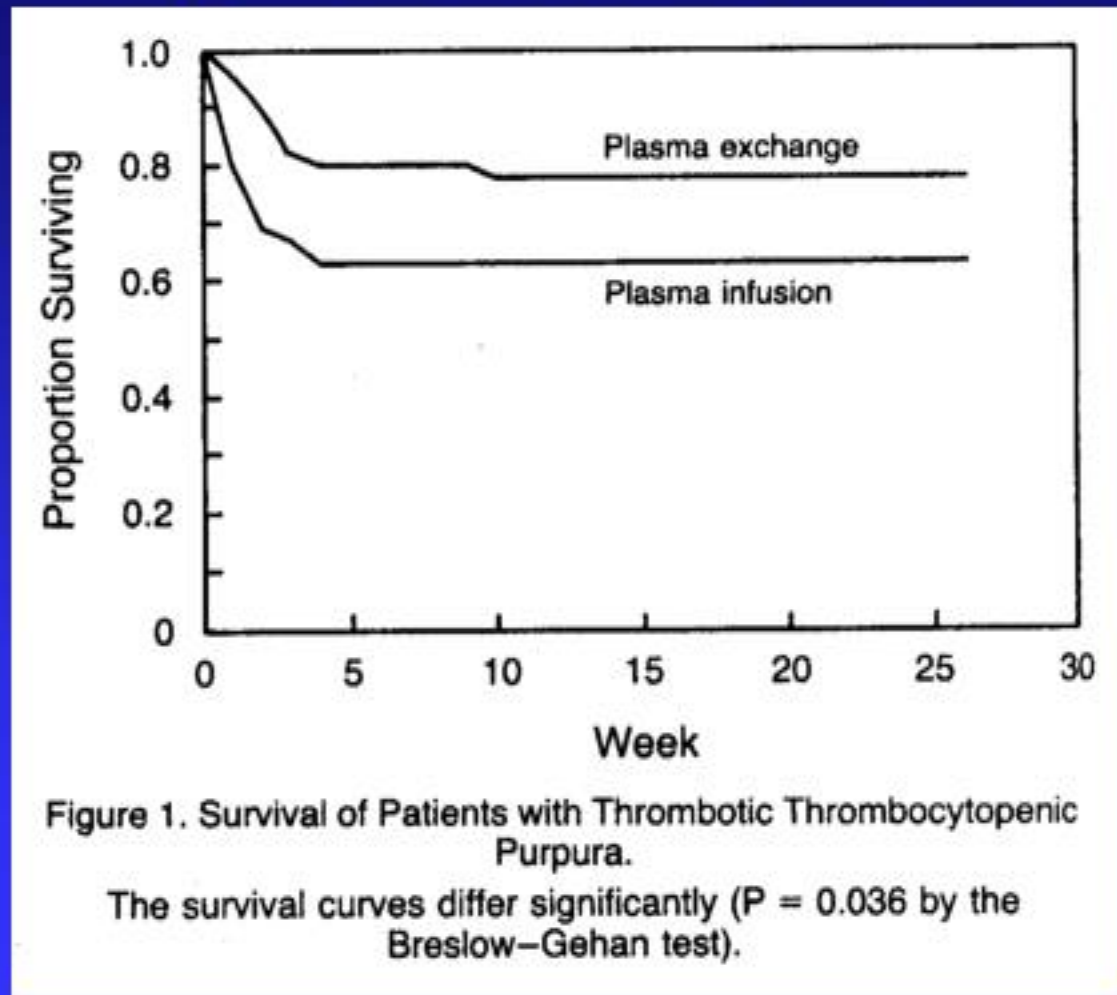
	Recambio plasmático	Infusión de plasma
Sexo (H/M)	19/32	16/35
Hemoglobina (mg/dL)	8+/-1.9	9 +/- 1.9
Plaquetas	21+/-18.8	40+/-32.5
Alteraciones Neurológicas	32	32
DHL (UI/ml)	1.407+/-903	1.248+/-596
Creatinina (umol/L)	124.4+/-102.7	151,5+/-112.8
Bilirrubina (umol/L)	42.3+/-17.5	49.1+/-46.4

PTT adquirido. Rock et al 1991

	Recambio plasmático	Infusión de plasma
Respuesta (%)		
Éxito	24(47%)	13 (25%)
Fracaso	27(53%)	38 (75%)
Supervivencia		
Vivos	49 (96%)	43 (84%)
Muertos	2 (4%)	8(16%)

PTT Adquirida

Recambios plasmáticos vs. Infusión de PFC



Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

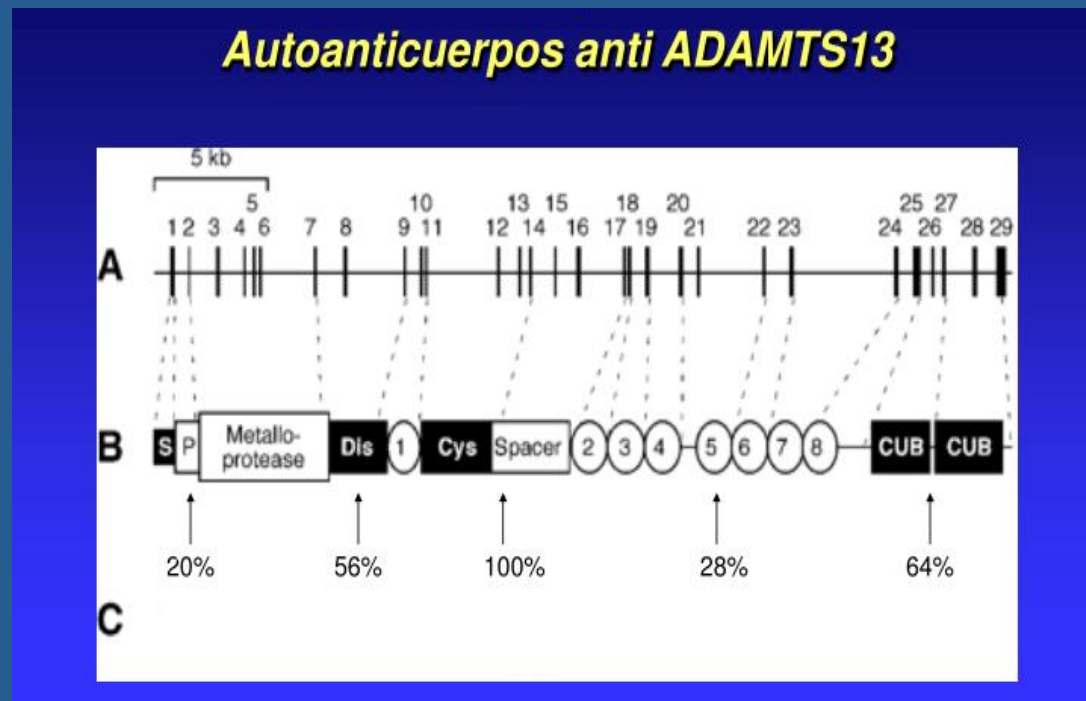
- **1982.** Moake. Presencia de multímeros de gran peso molecular de factor von Willebrand en plasma de pacientes con PTT recurrente.

¿POR QUÉ?

Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

- **1998.** Tsai y Furlan detectan auto-anticuerpos IgG con actividad CONTRA **metaloproteinasa** en plasma de pacientes con PTT idiopática.



Anticuerpos anti-ADAMTS13 en microangiopatías trombóticas y otras enfermedades autoinmunes.

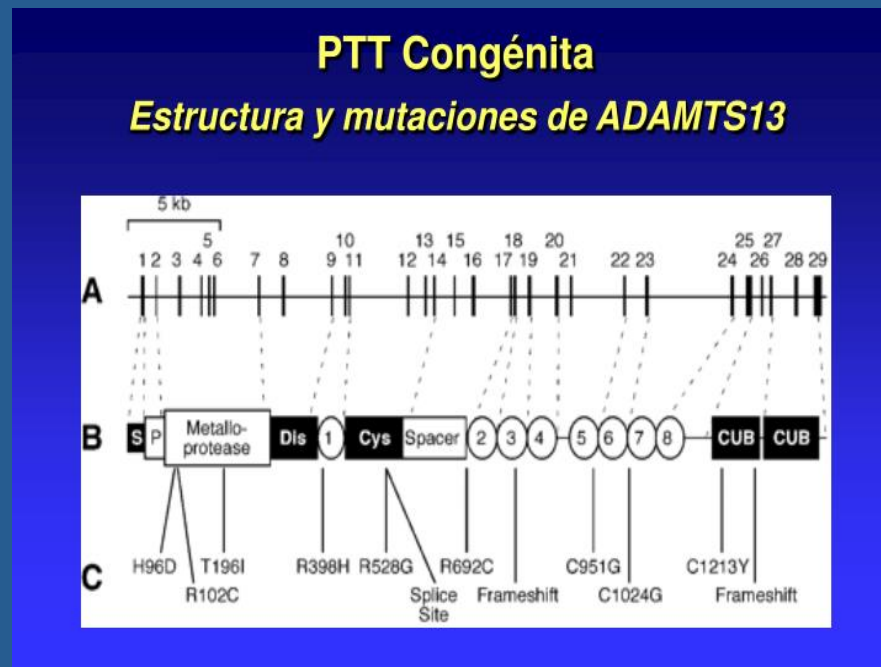
Pacientes con microangiopatías trombóticas agudas adquiridas					
Diagnóstico	Pacientes	Actividad ADAMTS13 (%)	Inhibidor	Ig G	Ig M
ADAMTS13 <10%	36	3 – 10 %	30/36 (83%)	35 (97%)	4(11%)
ADAMTS13 >10%	15	11-100%	2/5 (40%)	3 (20%)	3(20%)

Pacientes con trombocitopenia por otras causas de microangiopatías trombóticas u otras autoinmunes.					
Diagnóstico	Pacientes	Actividad ADAMTS13 (%)	Inhibidor	Ig G	Ig M
Trombocitopenia	50	20 – 100 %	0/0	4(8%)	4(8%)
LES	40	22 – 172 %	0/5	5(13%)	7(18%)
S. antifosfolipídico	55	32 – 114 %	0/10	3(5%)	10(18%)
Hemofilia A con inhibidor	15	10 – 91 %	0/0	0	5(33%)

Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

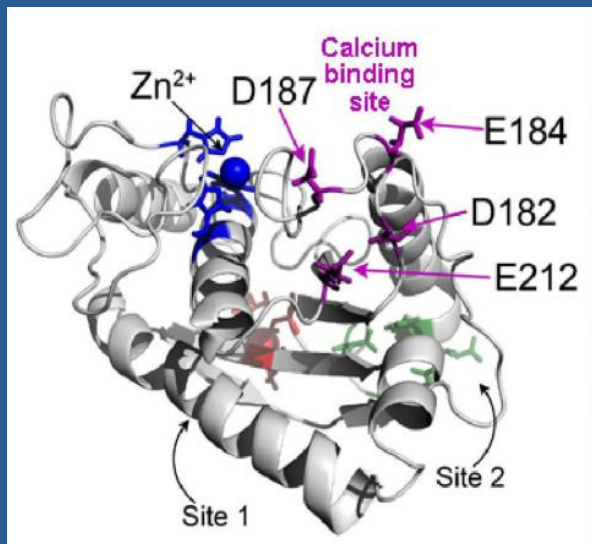
- **1999.** Furlan. Ausencia de metalproteinasas que cliva el factor von Willebrand en pacientes con PTT congénito.



Púrpura trombocitopenica trombótica

Antecedentes Históricos.

- **2001.** Fujikawaa, Zheng, Levy purifican y realizan la secuencia de la metalproteinasa identificada como ADAMTS.



Metalproteinasa (**ADAMTS13 = A**
Disintegrin-like **A**nd **M**etalloprotease with
eight **T**hrombo**S**pondin-I-like domains)

- Dominio aminoterminal
- Dominio desintegrina
- Dominio Trombospondina-1-like
- Dominio rico en cisteína
- Siete dominios adicionales thrombospondin-1-like
- Porción carboxiterminal con dos dominios CUB.

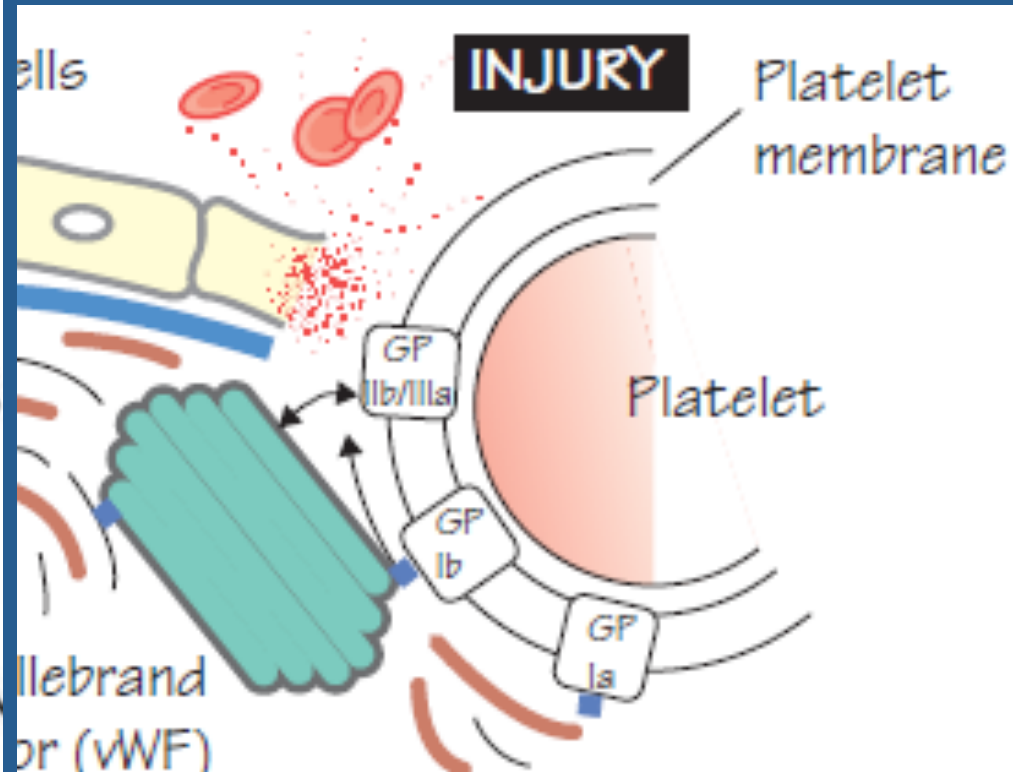
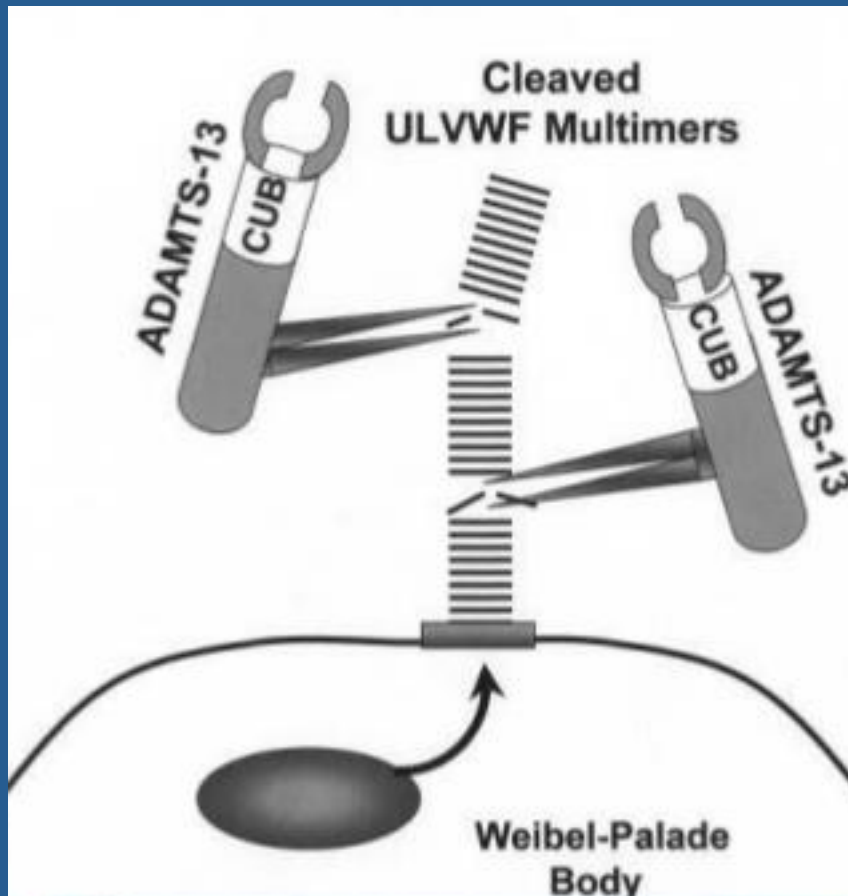
ADAMTS 13

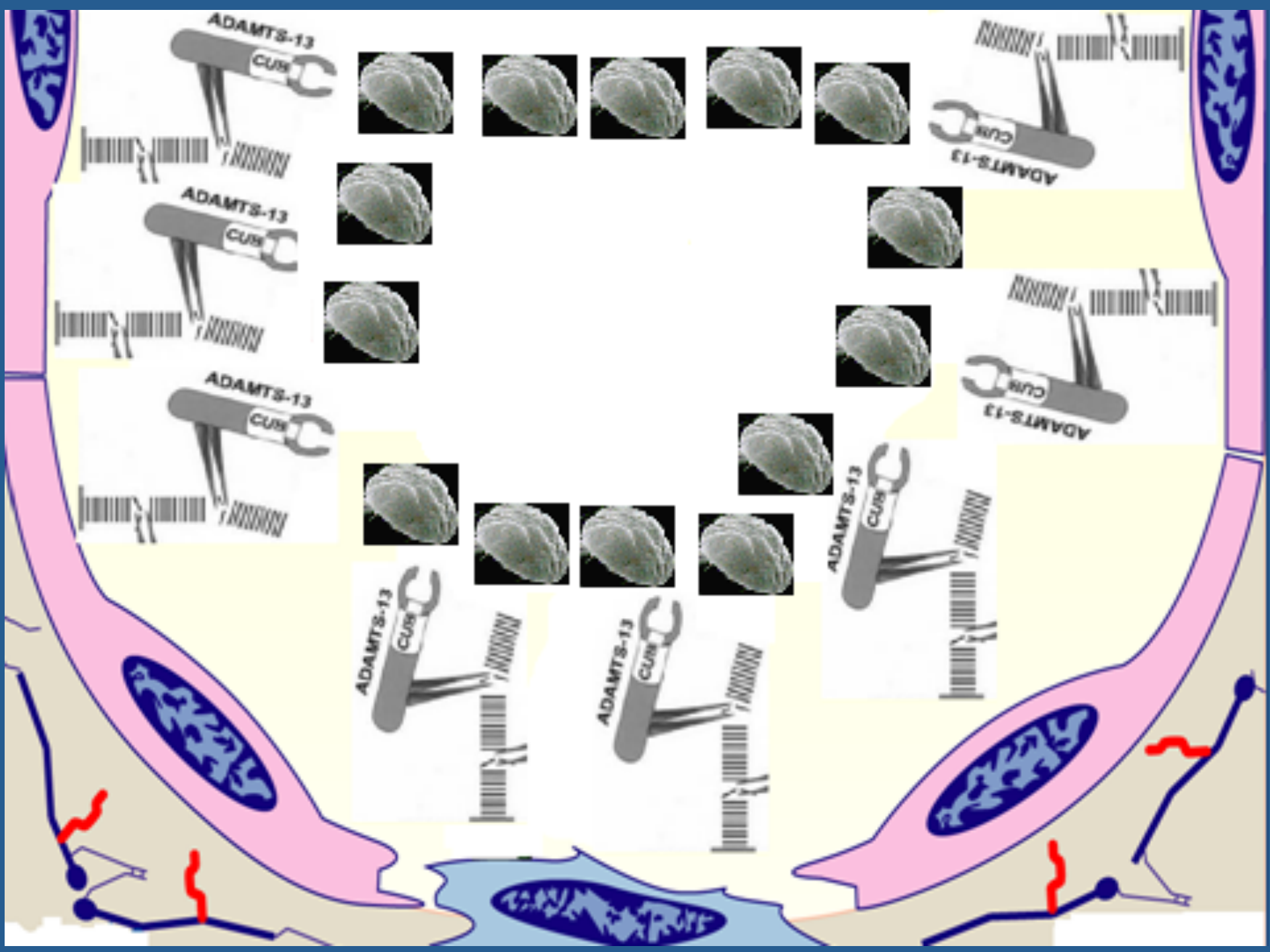
- Proteínas glicosilada de 190,000 daltons
- Codificada en cromosoma 9 q34 en células hepáticas y endoteliales
- **Valores normales de actividad 50% - 178%.**
- Niveles reducidos:
 - Enfermedad hepática
 - Coagulopatía de consumo
 - Uremia
 - Neoplasias diseminadas.
 - Enfermedades metabólicas o inflamatorias crónicas
 - Embarazo – Parto.

No déficit severo (<5%) a excepción de pacientes con PTT durante el periparto.

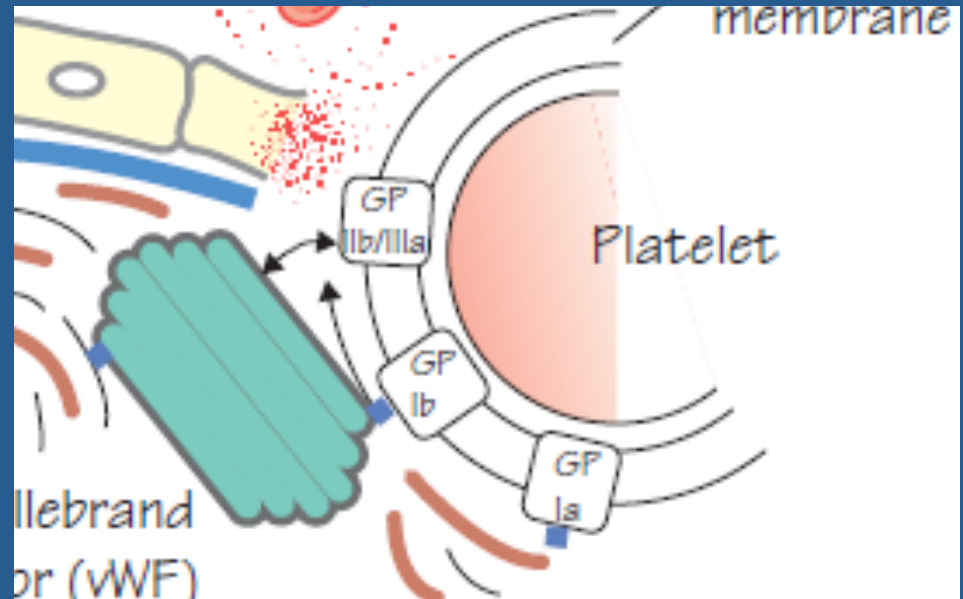
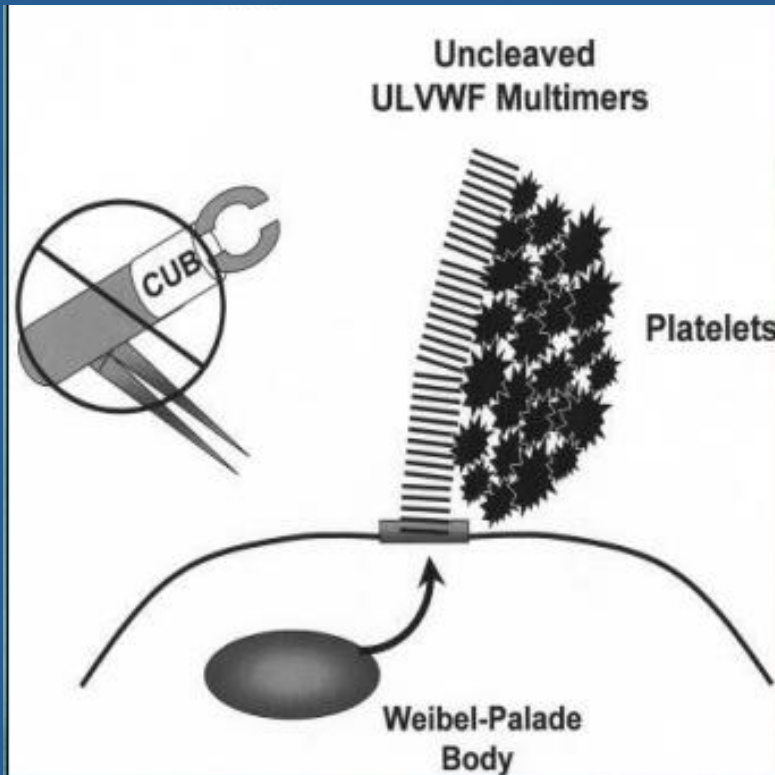
PTT congénita e idiopática : < 5%

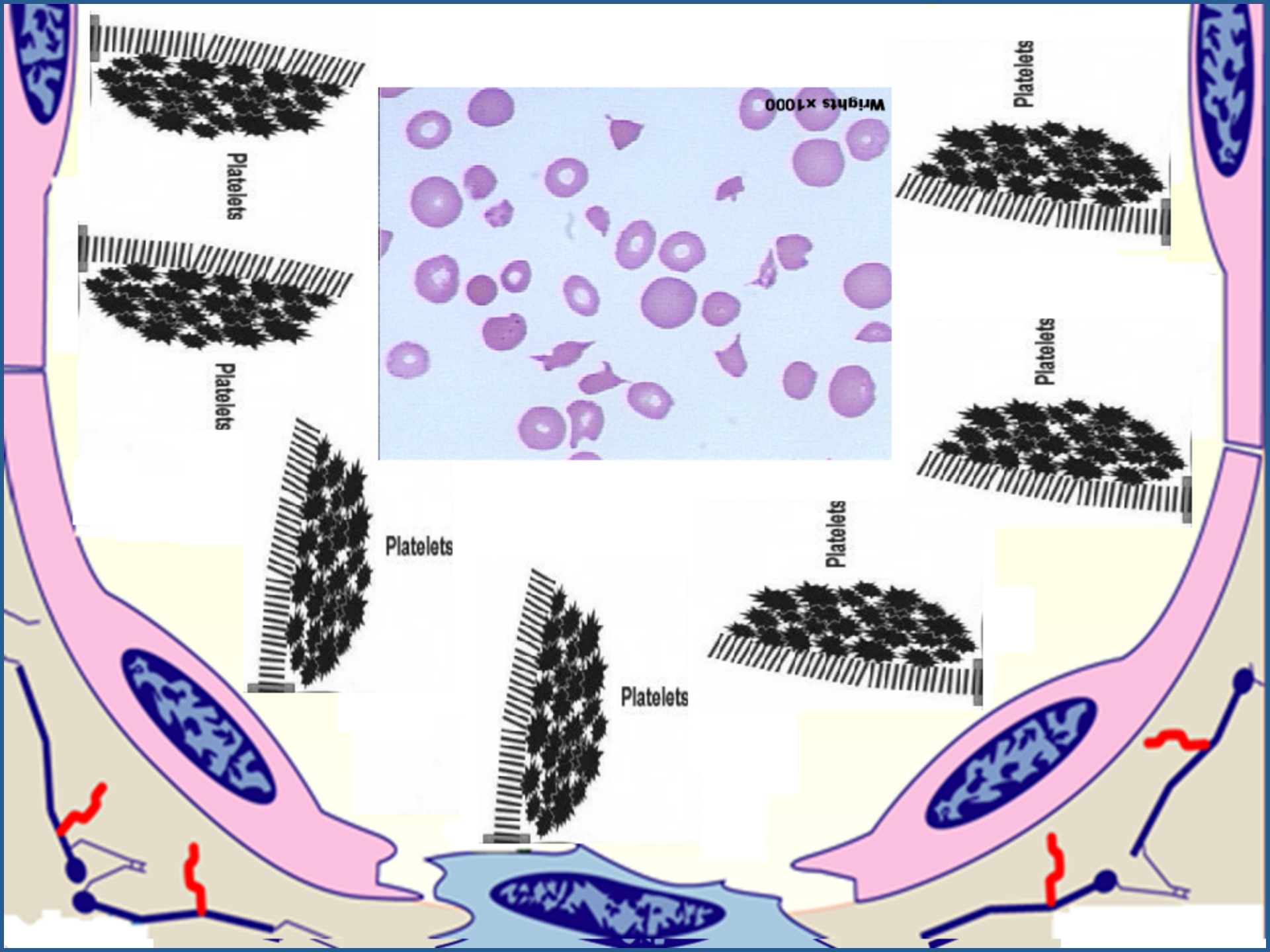
Actividad de ADAMTS 13





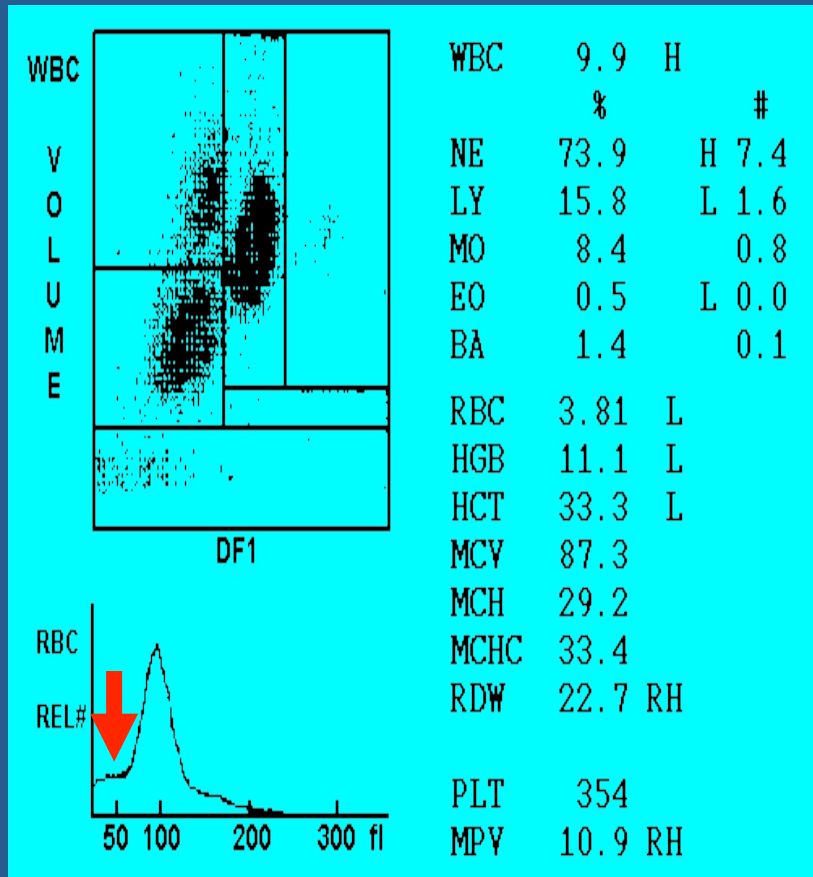
ADAMTS 13 en PTT idiopático



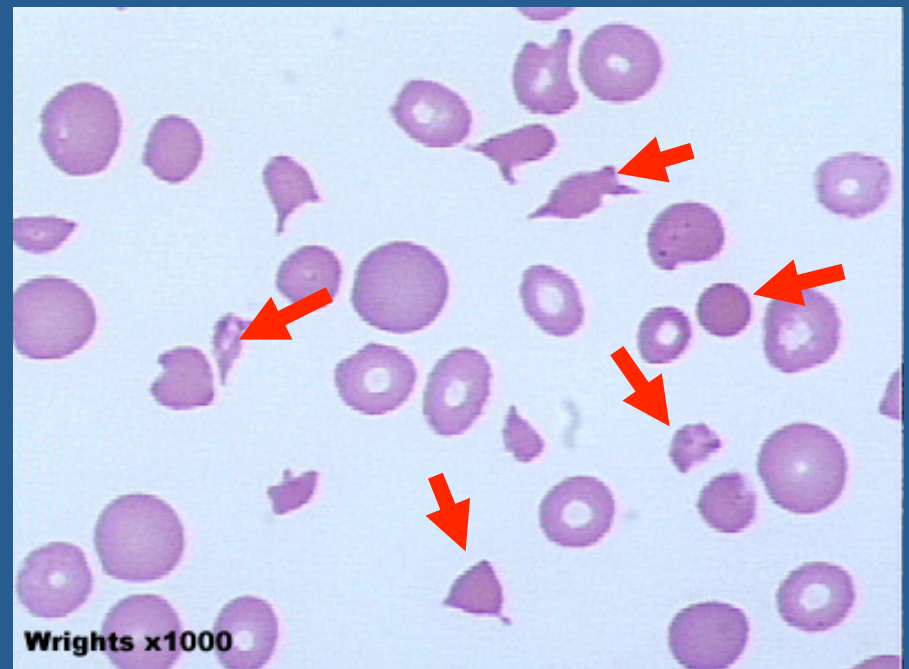


Esquistocitos

Anemia microangiopática



- **RDW anormal**
- **MCV normal/disminuido**



El diagnóstico de PTT debe realizarse por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en ausencia de otra causa identificable.

Coagulopatía de consumo.

Vasculitis .

Anemia hemolítica autoinmune – síndrome de Evans.

Síndrome antifosfolipídico catastrófico.

Hipertensión maligna.

Cáncer diseminado.

HELLP – gestación.

Tipos de PTT

- Idiopática.
 - 55-75% episodio único.
 - 25-45% recaídas múltiples.
 - Nivel de ADAMTS 13 reducido solo durante el episodio agudo.
- Congénita. Síndrome de Upshaw-Schulman. **Recaída cada 3-4 semanas.** Nivel de ADAMTS 13 < 5-50%
- Secundaria.
 - Infecciones. Diarrea hemorrágica (E. coli 0157:H7) Shigella, HIV.
 - Fármacos: mitomicina, ciclosporina, gemcitabina.
 - Neoplasias (estómago, mama)
 - Enfermedades de tejido conectivo.
 - Con frecuencia niveles de ADAMTS 13 en límites normales, con mala respuesta a tratamiento con plasma fresco congelado.

PTT

Categoría	Clínica	Mecanismo	Tratamiento
PTT idiopática	No CID Falla renal aguda grave raro	Anticuerpos anti ADAMTS 13	Respuesta a Recambio plasmático > 80%. Útil inmunosupresores.
PTT secundaria	Cáncer, infecciones, fármacos.	Desconocido. No déficit de ADAMTS 13.	Escasa utilidad de recambio plasmático.
SHU - Diarrea	Falla renal aguda oligúrica. Precedido de diarrea hemorrágica.	Lesión endotelial por toxina de E. coli. ADAMTS 13 normal.	No utilidad de recambio plasmático.
SHU atípico	Falla renal aguda oligúrica. Sin diarrea hemorrágica.	Defecto de regulación de Complemento	No utilidad de recambio plasmático.

PTT

Diagnóstico diferencial.

Diagnóstico	AHMA	trombocitopenia	HTA	E. renal	Afección SNC
Pre-eclampsia	+	+	+++	+	+
HELLP	++	+++	+/-	+	+/-
PTT	+++	+++	-	++	+
CID	+	++	-	+/-	+/-

PTT en gestación.

- Perfil de coagulación normal.
- Alteraciones graves de estado mental.
- Falla renal aguda oligúrica.
- Empeora tras parto.
- Convulsiones no asociadas a HTA o en posparto.
- Incremento de DHL con normalización de perfil hepático en posparto.

PTT

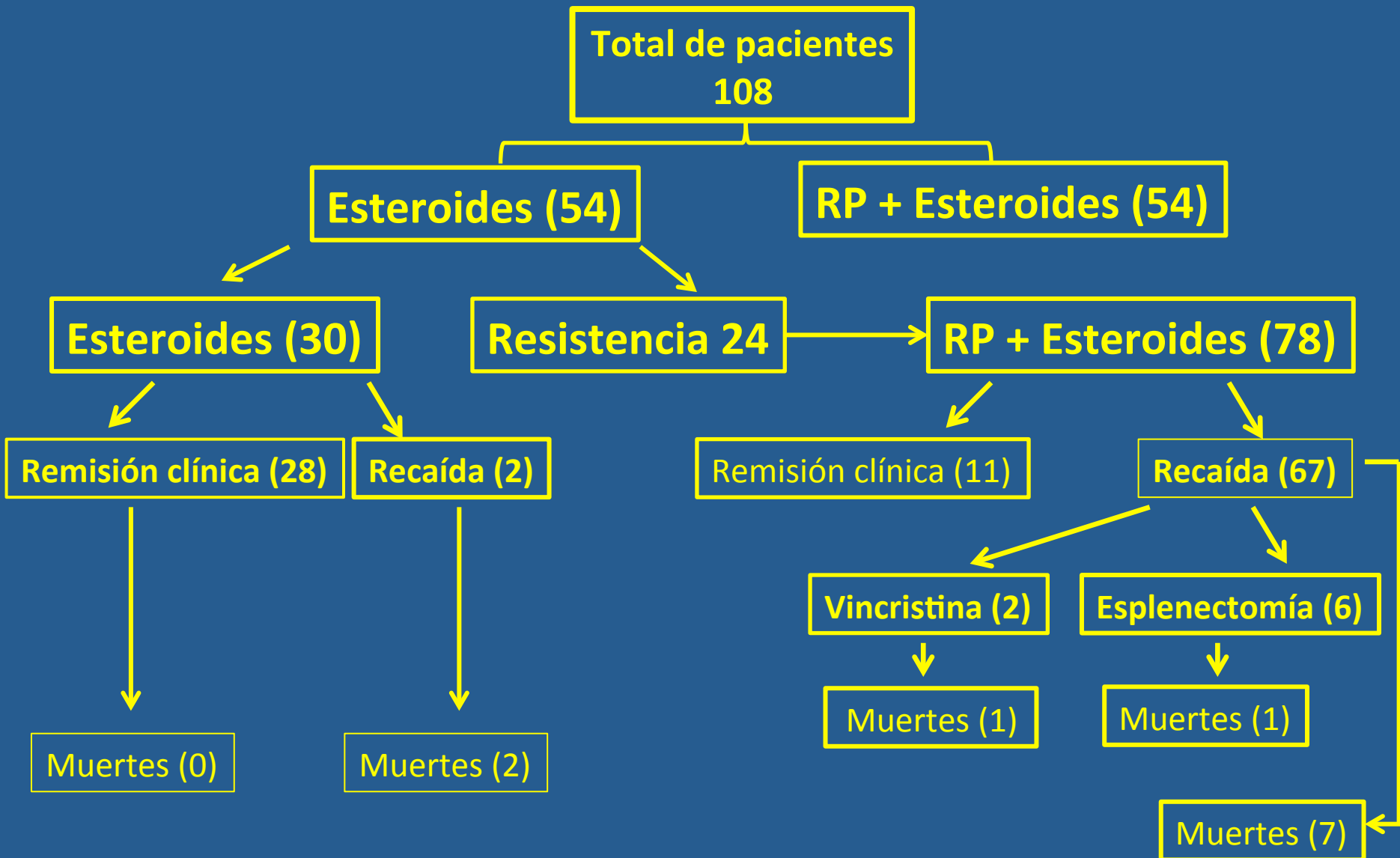
Transfusión de Plaquetas.

- Su administración esta **CONTRAINDICADA**.
 - No contribuye a resolver la trombocitopenia.
 - Puede aumentar la gravedad de las manifestaciones clínicas.
 - **NUNCA** de administrarse antes de iniciar recambio plasmático.

PTT idiopático - Tratamiento.

- Primera línea.
 - Plasmaferesis terapéutica. 80% de eficacia. Categoría 1
 - Diario. Criterios de respuesta: plaquetas $>100,000/\text{mm}^3$
- Segunda línea.
 - Fracaso a plasmaferesis:
 - Adicionar esteroides.
 - Aumentar frecuencia de plasmaferesis (dos veces al día)
 - Rituximab, vincristina, ciclofosfamida.
 - Recaídas. Luego de suspender aféresis.
 - **No hay forma de prever.**
 - Precoces: Vincristina, esplenectomía, rituximab
 - Tardías: plasmaferesis.

Corticoides en PTT



Bell et al, 1991

Rituximab en PTT.

- **11 pacientes:**
 - PTT refractario (6)
 - PTT recurrente (5)
 - Anticuerpo anti ADAMTS 13 en 100%
 - Actividad ADAMTS 13 < 10%
- **Dosis: 375 mg/m² EV semanal por 4 semanas**
- **Remisión clínica en los 11 casos.**
- **Desaparición de anticuerpo anti-ADAMTS 13 y recuperación de actividad ADAMTS (18-75%)**

Khouri et al, 2005.

PTT en el Hospital Víctor Lazarte.

- 5 pacientes.
 - Sexo (M/F) = 2/3.
 - Edad media = 33.4 años (14-66)
-
- **Tiempo de evolución. EMERGENCIA MEDICA.**
 - Corta evolución (3 pacientes) 7.3 días (7-9 días)
 - Larga evolución (2 pacientes) 39 días (36-42 días)
-
- **Resultado:**
 - Remisión clínica: 3 pacientes.
 - Fallecidos: 2 pacientes.

GRACIAS

virgilio.salinas@gmail.com