

## DOCUMENTO DE CONSENSO

## Púrpura trombocitopénica trombótica inmune: sospecha y manejo básico en los servicios de urgencias. Revisión y consenso de un grupo de expertos de las sociedades científicas SEHH y SEMES

Cristina Pascual-Izquierdo<sup>1</sup>, Pascual Piñera Salmerón<sup>2</sup>, Francisco Tembory Ruiz<sup>3</sup>, David Valcárcel Ferreiras<sup>4</sup>, Sonia Jiménez Hernández<sup>5</sup>, Ramón Salinas Argente<sup>6</sup>, Carmen del Arco Galán<sup>7</sup>, Javier de la Rubia Comos<sup>8</sup>

La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida o inmune (PTTi) es una microangiopatía trombótica (MAT) con una elevada mortalidad si no se instaura un tratamiento precoz. El inicio habitualmente brusco de la enfermedad hace que, en la mayoría de los pacientes, el diagnóstico inicial se haga en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH), donde se debe sospechar esta entidad con la mayor inmediatez posible. Esta guía, elaborada por profesionales de Medicina de Urgencias y de Hematología, establece unas recomendaciones en cuanto al diagnóstico, derivación y tratamiento de los pacientes con sospecha de PTTi en los SUH. Se debe sospechar PTTi en todo paciente que presente una anemia hemolítica microangiopática, prueba de *Coombs* directa negativa y trombocitopenia pudiendo asociar, además, fiebre, alteraciones neurológicas y cardíacas. Si tras la aplicación de alguno de los algoritmos diagnósticos existentes, hay una alta probabilidad de que el paciente presente una PTTi, debería iniciarse tratamiento con recambio plasmático, inmunosupresores y valorar el inicio de caplacizumab. Además, debe gestionarse el traslado inmediato de los pacientes al Servicio de Hematología, bien del mismo centro o a uno de referencia.

**Palabras clave:** Púrpura trombótica trombocitopénica. Microangiopatía trombótica. Recambio plasmático. Urgencias. Diagnóstico. Tratamiento.

### *Immune thrombotic thrombocytopenic purpura: clinical suspicion and basic management in emergency departments — an expert review and consensus statement from the Spanish societies of hematology and hemotherapy (SEHH) and emergency medicine (SEMES)*

Acquired or immune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are thrombotic microangiopathies associated with high mortality if treatment is not started early. Onset is usually sudden, meaning that the condition is often diagnosed in hospital emergency departments, where TTP must be suspected as early as possible. These guidelines were drafted by specialists in emergency medicine and hematology to cover the diagnosis, referral, and treatment of patients suspected of immune-mediated TTP who require emergency care. Immune TTP should be suspected whenever a patient presents with hemolytic microangiopathy and has a negative Coombs test, and thrombocytopenia, possibly in conjunction with fever and neurologic and cardiac alterations. If one of the existing diagnostic algorithms indicates there is a high probability that the patient has immune TTP, plasma exchange therapy should be started along with immunosuppressants. Treatment with caplacizumab should also be considered. The patient should be referred immediately to the hematology department within the same hospital or a referral hospital.

**Keywords:** Thrombotic thrombocytopenic purpura. Thrombotic microangiopathy. Plasma exchange therapy. Emergency department. Diagnosis. Treatment.

## Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTi) es una microangiopatía trombótica (MAT) de origen autoinmune causada por la aparición de anticuerpos contra la enzima ADAMTS13<sup>1,2</sup>. Esta metaloproteasa es esencial para fragmentar los multímeros de Factor de von Willebrand (FvW) y evitar la aparición de trombosis espontánea, especialmente en los vasos de pequeño calibre<sup>3</sup>. El descenso de su actividad en la PTTi se asocia a un incremento de los multímeros del FvW de más alto

peso molecular en la circulación y un aumento en el riesgo de la generación de trombos fundamentalmente en la microvasculatura, que inducen el desarrollo de trombocitopenia por consumo plaquetario, hemólisis microangiopática con aparición de hematías fragmentados (esquistocitos) y daño orgánico isquémico de intensidad variable<sup>4</sup>. En general se asume que una actividad de ADAMTS13 menor de un 10% es diagnóstica de PTTi<sup>1</sup>.

La PTTi es una enfermedad rara, con una incidencia en España de 2,6 casos/millón de habitantes por año<sup>5</sup>. El

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Instituto de Investigación Gregorio Marañón, Miembro de SEHH.

<sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

<sup>4</sup>Servicio de Hematología, Vall d'Hebron Institut Oncològic (VHIO), Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, España, Miembro de SEHH.

<sup>5</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>6</sup>Banc de Sang i Teixits, Barcelona, España. Miembro de SEHH.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Princesa, Madrid. Instituto Investigación La Princesa, Madrid, España. Secretaria Científica SEMES.

<sup>8</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, HUP La Fe. Facultad de Medicina, Universidad Católica de Valencia, Valencia. Miembro de SEHH.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autora para correspondencia:

Cristina Pascual Izquierdo  
Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Doctor Esquerdo, 46  
28007 Madrid, España

#### Correo electrónico:

crizquierdo3@yahoo.es

#### Información del artículo:

Recibido: 7-10-2021  
Aceptado: 26-12-2021  
Online: 5-5-2022

#### Editor responsable:

Juan González del Castillo

pico de edad de presentación son los 30-40 años, y es más frecuente en mujeres y en la raza negra<sup>6</sup>. La etiología de la PTTi no es claramente conocida. En menos de la mitad de los casos es posible identificar un factor precipitante, como ciertas enfermedades sistémicas, infecciones o vacunas, mientras que en el resto de los casos es idiopática<sup>7</sup>. Se trata de una emergencia médica que requiere de un diagnóstico precoz, ya que sin tratamiento específico la mortalidad supera el 90%<sup>5,8</sup> y hasta un 20% en la era previa a caplacizumab<sup>9</sup>. Otra de las características de esta enfermedad es la recurrencia hasta en el 40% de los casos<sup>8</sup>. Su baja prevalencia, junto a su amplia variedad de síntomas y signos con los que puede debutar hace, en ocasiones, muy difícil su sospecha clínica<sup>10</sup>. Actualmente, el tratamiento consiste en la combinación del recambio plasmático (RP), la terapia inmunosupresora con glucocorticoides, con o sin rituximab asociado, y caplacizumab<sup>12</sup>. El RP persigue eliminar los multímeros de alto peso molecular del FvW y el autoanticuerpo, además de reponer ADAMTS13. Los corticoides tratan de frenar la producción del autoanticuerpo y, recientemente, se ha incorporado un nuevo tipo de tratamiento, caplacizumab, que es un nanoanticuerpo bivalente que actúa bloqueando el dominio A1 del FvW impidiendo su unión de las plaquetas y, por lo tanto, evitando la trombosis microvascular<sup>13</sup>. Es la única terapia dirigida específicamente al tratamiento de la PTTi y su administración precoz<sup>14,15</sup> ha demostrado reducir la duración de la trombocitopenia y el riesgo de presentar un evento compuesto (muerte, recaída, evento tromboembólico) en pacientes con PTTi<sup>13</sup>. Estos datos se han corroborado recientemente en varios estudios de vida real, subrayando el papel fundamental de este fármaco en el tratamiento de estos pacientes<sup>16-18</sup>.

Ante una enfermedad con alto riesgo vital asociado, se requiere la sospecha y el manejo inicial en los SUH. Tras los múltiples avances experimentados en los últimos años en su diagnóstico y tratamiento, nace esta revisión de un grupo de especialistas en medicina de urgencias y de hematología y hemoterapia con alta experiencia en el manejo de la PTTi. Los objetivos principales de este consenso han sido describir e identificar los criterios de alarma para una rápida intervención ante una sospecha diagnóstica de PTTi, y coordinar con el servicio de hematología el ingreso del paciente en el propio centro o bien su derivación a uno que proporcione los recursos necesarios para su tratamiento de forma precoz.

## Método

### Diseño

Para la realización del proyecto, se ha llevado a cabo una revisión y análisis de la evidencia científica existente, de las guías nacionales e internacionales, junto con el consenso de un grupo de expertos con amplia experiencia clínica e investigadora en el tema a desarrollar.

### Etapas del proyecto

Para el desarrollo del documento de recomendaciones y algoritmos de diagnóstico y derivación de la PTTi, se han seguido las etapas que se detallan a continuación, resultado de 3 reuniones de trabajo:

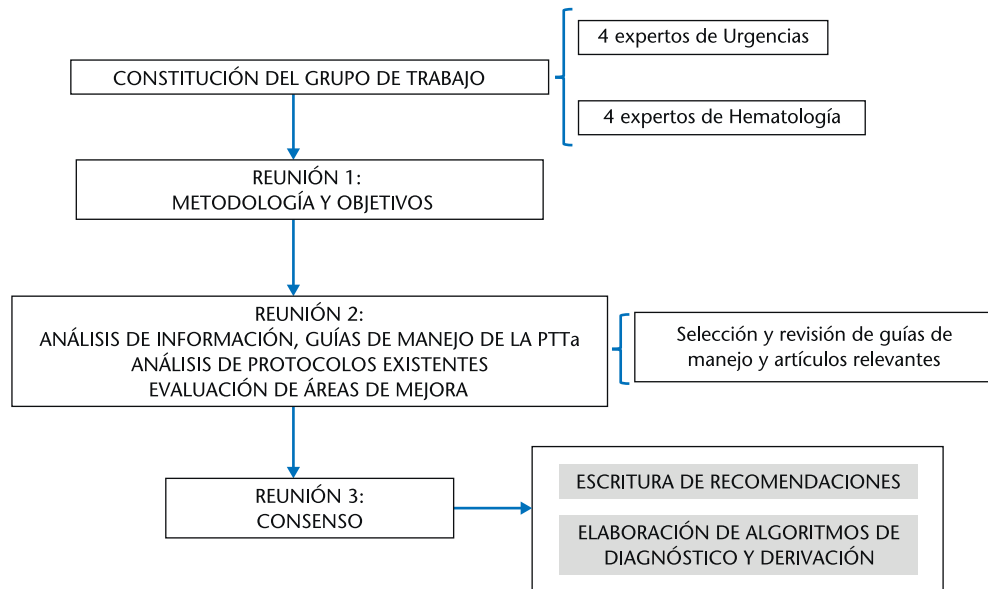
1. Creación del grupo de trabajo. Para la puesta en marcha del proyecto, se formó un grupo de trabajo multidisciplinar con 8 profesionales: 4 hematólogos y 4 médicos de urgencias que ejercen en hospitales de referencia y otros niveles, repartidos por la geografía española con especial vinculación y dedicación al ámbito de la PTTi y la medicina de urgencias. La elección de los participantes en este grupo se realizó entre hematólogos miembros de la Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia (SEHH) de reconocido prestigio en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con PTT, tanto desde el punto de vista clínico como curricular, y entre miembros de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) designados por la secretaría científica por su conocimiento de las urgencias en hospitales de diverso nivel.

2. Identificación de las áreas clave. Durante el desarrollo del proyecto, todos los miembros del grupo de trabajo participaron en la estructura del documento, establecimiento de contenidos e identificación de aspectos clave. En la primera reunión, se estableció el objetivo principal del documento, que fue elaborar unas recomendaciones dirigidas a un rápido diagnóstico, derivación y tratamiento de los pacientes con sospecha de PTTi en los SUH. También se establecieron las preguntas a responder, metodología, información a recopilar, criterios bibliográficos y calendario de trabajo en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

3. Búsqueda bibliográfica. Para la búsqueda bibliográfica se utilizaron como palabras clave: PTTi, microangiopatía trombótica, recambio plasmático, urgencias, diagnóstico y tratamiento, y se revisaron todas las guías nacionales e internacionales de práctica clínica para el manejo de la PTTi. Se utilizó la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) para la revisión bibliográfica, que se limitó a artículos publicados entre 2001 y 2021.

4. Análisis y síntesis de la evidencia científica. Tras la lectura y valoración de las guías y publicaciones más relevantes<sup>1,12,19,20,21</sup>, se organizaron dos reuniones con los expertos para la puesta en común. En la primera, se analizaron los protocolos existentes en los centros participantes, se valoró su eficacia y se identificaron áreas de mejora. En la segunda reunión, analizada la situación, se establecieron las bases para la elaboración de la guía práctica de recomendaciones consensuada entre ambas especialidades, así como los algoritmos de trabajo para el diagnóstico y la derivación desde el SUH al servicio de hematología de los pacientes procedentes de hospitales con diferentes servicios sanitarios y recursos de una forma rápida y eficaz.

5. Escritura de recomendaciones. Los componentes del grupo de expertos procedieron a la formulación de



**Figura 1.** Diagrama de flujo del trabajo desarrollado por el grupo de expertos para el diagnóstico y manejo de la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida en los SUH. PTTa: púrpura trombótica trombocitopénica adquirida.

las recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica y en su experiencia clínica. Se procedió al consenso y escritura de toda la información recopilada y, mediante una puesta en común, se procedió a la elaboración de una guía de recomendaciones en la que ambas especialidades establecieron los criterios de sospecha clínica, pruebas complementarias, diagnóstico, criterios de derivación y tratamiento en los SUH, según las características del hospital receptor del paciente con sospecha de PTTi/MAT.

6. Elaboración de algoritmos. Finalmente, se procedió a la elaboración de los algoritmos para el diagnóstico y derivación de los pacientes con PTTi, o con sospecha, en base a las recomendaciones previamente consensuadas y redactadas. Estos algoritmos, pretenden ser una herramienta de ayuda a los SUH en la rápida identificación y manejo inicial de esta patología rara y mortal.

El diagrama de flujo del trabajo realizado se incluye en la Figura 1. El presente documento cuenta con el aval científico de ambas sociedades científicas. No ha sido necesaria aprobación por Comité Ético al no tratar con datos de pacientes.

## Resultados

### Sospecha clínica

El debut clásico, con la pentada clásica descrita en esta enfermedad, consistente en anemia hemolítica con *Coombs* directo (CD) negativo, trombocitopenia, fiebre, síntomas neurológicos e insuficiencia renal, solo aparece en el 10% de los pacientes<sup>22</sup> y no incluye daño de órganos con repercusión conocida en la PTTi como el corazón. Por ello, la PTTi se debe plantear como una op-

ción en todo paciente que presente anemia hemolítica con CD negativo y trombocitopenia.

La hemólisis se asocia a un síndrome anémico (p.e. astenia, disnea, mareo), ictericia y coluria. La trombocitopenia asocia clínica hemorrágica de variable intensidad que incluye desde sangrado mucocutáneo leve a hemorragia cerebral intraparenquimatosa. La fiebre aparece aproximadamente en el 10% de los pacientes<sup>8</sup>, junto con otros síntomas generales como mialgias y artralgias.

La formación de trombos en la microvasculatura condiciona la isquemia de diferentes tejidos<sup>10</sup>. La isquemia cerebral es la más frecuente (60%); se asocia a síntomas variados como mareo, focalidad motora/sensitiva o incluso coma<sup>23</sup>, según el territorio vascular y área afectadas. La clínica neurológica suele ser fluctuante y tiende a ser recurrente<sup>23</sup>. Aunque hasta el 69% puede presentar síntomas gastrointestinales inespecíficos, el 35% de los pacientes presenta isquemia mesentérica manifestada como dolor abdominal o en ocasiones diarrea<sup>23</sup>. El daño cardíaco isquémico es también frecuente (25%), pudiendo ser asintomático (detectándose en pruebas complementarias como la elevación de enzimas miocárdicas) o desarrollar un síndrome coronario agudo completo<sup>24</sup>. La lesión renal suele manifestarse únicamente como proteinuria o hematuria aisladas y es rara la insuficiencia renal (10-27%) que si aparece, suele ser leve o moderada, a diferencia de la presente en el síndrome hemolítico-urémico, que suele ser de mayor gravedad. Los pacientes con fallo renal pueden presentar complicaciones graves asociadas, como pancreatitis grave o hipertensión maligna<sup>8</sup>.

En el 51% de los pacientes que presentan PTTi<sup>7</sup>, esta es desencadenada por un proceso subyacente, por lo que se puede asociar cualquier síntoma secundario a la enfermedad primaria (Tabla 1), y los más frecuentes son las enfermedades autoinmunes y las infecciones bacterianas. El sexo femenino, la raza negra, la obesi-

**Tabla 1.** Desencadenantes conocidos de la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTi)

Desencadenantes de la PTTi
<b>Idiopática (50%)</b>
<b>Secundaria a proceso subyacente (50%)</b>
– Enfermedades autoinmunes.
– Infecciones bacterianas.
– Embarazo.
– Cáncer.
– Infección por VIH.
– Fármacos.
– Trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos.
– Otros: pancreatitis, cirugía.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

dad y la presencia de locus HLA DRB1\*11 son factores predisponentes bien conocidos<sup>24-26</sup>.

Así, la historia clínica debe ser exhaustiva, preguntando específicamente por episodios similares previos, enfermedades autoinmunes, consumo de nuevos fármacos, aparición de infecciones intercurrentes y una anamnesis rigurosa por aparatos y sistemas. La exploración física debe ser completa, incluyendo signos vitales, búsqueda de lesiones hemorrágicas mucocutáneas, auscultación cardiopulmonar, exploración abdominal y neurológica.

### Pruebas complementarias

Un estudio básico de laboratorio inicial ya puede orientar a una sospecha clínica de PTTi<sup>26</sup>. En el hemograma suele objetivarse una anemia moderada con una hemoglobina media de 8,5 g/dL (rango 5,4-14 g/dL), aunque en ocasiones la anemia es leve-moderada lo que dificulta el diagnóstico, con trombocitopenia grave con una cifra media de plaquetas de  $25 \times 10^9/L$  (rango  $5-120 \times 10^9/L$ ) sin leucopenia<sup>5,8</sup>. Se trata de una anemia hemolítica, por lo que, de estar disponibles, los reticulocitos estarán aumentados, y también puede estarlo el volumen corpuscular medio. Como ya se ha mencionado, el CD suele ser negativo. El estudio de hemostasia es normal, tanto en los tiempos básicos (tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial activado), como fibrinógeno derivado y dímero D, aunque estos últimos pueden estar ocasionalmente ligeramente elevados. En la bioquímica básica de sangre destaca una elevación de bilirrubina total en base al aumento de la bilirrubina indirecta y de la LDH (lactato deshidrogenasa). Un 20-25% de pacientes pueden presentar insuficiencia renal con o sin alteraciones iónicas<sup>21</sup>. Finalmente, las pruebas de función hepática (ASAT, ALAT, GGT, fosfatasa alcalina) suelen ser normales. En la Tabla 2 se detallan las pruebas de laboratorio disponibles o no en los laboratorios de urgencias.

Ante un cuadro clínico y de laboratorio como el mencionado, la existencia de una MAT debe considerarse una posibilidad diagnóstica que hay que descartar con la máxima rapidez, por lo que hay que contactar de forma urgente con el servicio de hematología correspondiente para completar el estudio. En primer lugar, hay que realizar un frotis de sangre periférica para la búsqueda en el

**Tabla 2.** Pruebas de laboratorio

Prueba	Laboratorio de URGENCIAS	Laboratorio de RUTINA
Hemograma	X	
Extensión de sangre periférico	X	
TTPA, TP, fibrinógeno derivado, Dímero-D	X	
Creatinina	X	
Bilirrubina total	X	
LDH	X	
ALAT/ASAT	X	
Troponina	X	
Reticulocitos		X
Coombs directo		X
Tiempo de trombina		X
Haptoglobina		X
Bilirrubina indirecta		X

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada; TP: tiempo de protrombina; LDH: lactatodeshidrogenasa.

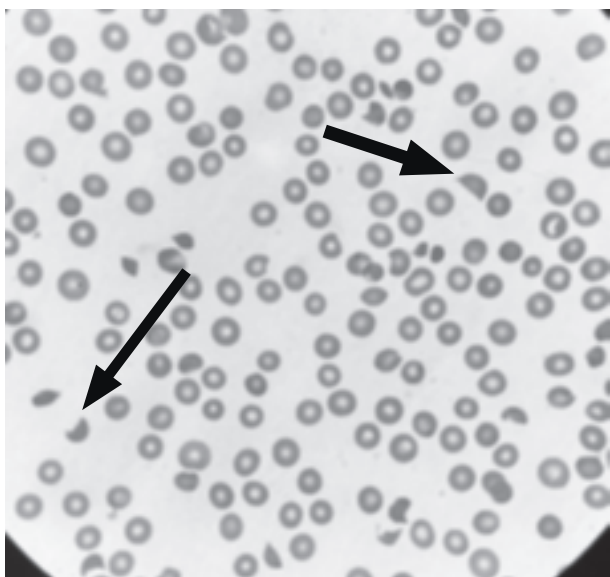
microscopio óptico de esquistocitos, que en el caso de una MAT estarán presentes en  $> 1\%$  (1 esquistocito por cada 100 hematíes observados). Los esquistocitos son fragmentos de hematíes resultantes de la destrucción intravascular de los mismos (Figura 2), por lo que, aunque indicativos, no son específicos de la PTTi. Otras alteraciones analíticas que apoyan el cuadro de anemia hemolítica puede ser una haptoglobina indetectable.

En todos los pacientes con sospecha de PTTi se recomienda solicitar troponina y pro-BNP<sup>27</sup>, ya que más de la mitad de los pacientes pueden presentar elevaciones de estos marcadores aunque solo la mitad de ellos presenta dolor torácico y el 60% alteraciones en el electrocardiograma (ECG)<sup>24</sup>. Los cambios descritos en el ECG pueden ser desde sutiles y precoces, como cambios en la onda T o taquicardia sinusal, hasta elevaciones del ST que suelen aparecer en fases más tardías. El estudio con ecocardiografía transtorácica no suele ser necesario en las primeras fases.

En la analítica de orina la aparición de hematuria y la proteinuria aisladas son menos frecuentes y manifiestan daño renal. Otras pruebas complementarias que se pueden realizar son las serologías urgentes de VIH, test de embarazo, radiografía simple de tórax, así como hemocultivos y urocultivo si hay fiebre asociada. En caso de clínica neurológica, habría que realizar una tomografía computarizada (TC) de cráneo con contraste, pero en ausencia de ella debe valorarse su idoneidad según la estabilidad clínica del paciente y priorizando otras pruebas o técnicas. Por último, según la clínica o antecedentes del paciente, se pueden asociar otros estudios como lipasa y amilasa séricas, para descartar la existencia de pancreatitis asociada.

### Derivación de pacientes

El manejo de la PTTi debe ser realizado en centros con acceso a los medios técnicos que permitan el tratamiento adecuado. Por ello, ante la sospecha de esta entidad en los SUH, se debe contactar de forma urgente con el servicio de hematología del centro para que valore al paciente y continúe con el proceso diagnósti-



**Figura 2.** Imagen al microscopio óptico (100x) de frotis de sangre periférica con presencia de esquistocitos (flechas). Cedido por el Servicio de Hematología-HGUGM.

co y terapéutico mediante el ingreso hospitalario. El algoritmo propuesto por el grupo de expertos para la derivación de pacientes con sospecha de PTTi se incluye en la Figura 3.

En caso de que en el centro a donde ha llegado el paciente no disponga de un servicio de hematología que pueda hacerse cargo de él, debe gestionarse la derivación urgente del paciente al centro de referencia, mediante la activación de un código rojo de traslado inmediato. En aquellos casos que el paciente presente clínica neurológica grave, síndrome coronario agudo, o inestabilidad hemodinámica, será necesario trasladar al paciente a la unidad de cuidados intensivos<sup>26</sup>.

### Diagnóstico

El diagnóstico confirmatorio de PTTi requiere la determinación de la actividad plasmática del ADAMTS13 y la detección y titulación de los anticuerpos anti-ADAMTS13. Esta técnica no está disponible en los SUH y solo se realiza en determinados centros especializados. El algoritmo diagnóstico propuesto por el grupo de expertos se incluye en la Figura 4.

Existen actualmente varios sistemas de puntuación (*scores*) para ayudar en el diagnóstico de la PTTi en el contexto de una MAT. Consideramos los más apropiados el desarrollado por el grupo francés de microangiopatías<sup>29</sup> y el PLASMIC<sup>29,30</sup>, que permiten predecir con alta sensibilidad y especificidad una sospecha de PTTi y deberían aplicarse siempre que no se pueda disponer de los resultados de ADAMTS13 de manera inmediata (Tabla 3)<sup>19</sup>.

En aquellos pacientes que la puntuación obtenida indique una probabilidad pretest de déficit grave de actividad de ADAMTS13, se debe asumir el diagnóstico de PTTi e iniciar el tratamiento de manera precoz. En

cambio, si la puntuación es intermedia o baja se debería individualizar la decisión terapéutica.

Otro novedoso modelo pronóstico, el AHC<sup>31</sup>, es capaz de identificar pacientes con PTTi de peor pronóstico con alta probabilidad de ser refractarios al tratamiento. Está basado solo en la edad, hemoglobina y creatinina sérica al diagnóstico, y podría cambiar el enfoque terapéutico en los próximos años en estos pacientes.

Si el paciente se encuentra en el centro donde se va a continuar con la estrategia de diagnóstico y tratamiento, hay que extraer muestras en tubo con anticoagulante citrato y después de centrifugar se congelará a  $-40^{\circ}\text{C}$  el plasma obtenido para confirmar en un segundo tiempo el descenso de la actividad de ADAMTS13 y, por lo tanto, el diagnóstico de PTTi<sup>19,32</sup>. Idealmente, las muestras para el estudio de la actividad de ADAMTS13 deberían obtenerse antes de iniciar el tratamiento con RP para evitar interferencias.

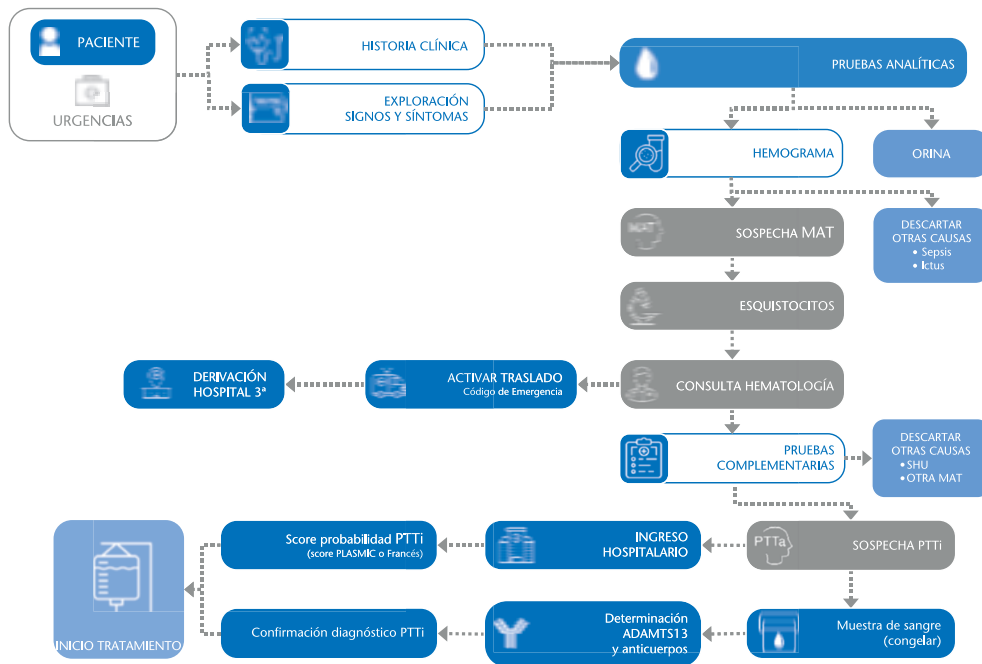
Además, se debe valorar guardar muestras para completar el estudio y descartar otras causas de MAT, como vitamina B12 y folato eritrocitario, estudios de autoinmunidad, serologías víricas o estudios del complemento.

### Tratamiento<sup>20,33,34</sup>

El tratamiento debe iniciarse en todo paciente con alta sospecha de PTTi (puntuación en la escala francesa y PLASMIC de alta probabilidad). El tratamiento debe ser precoz, ya que el 50% de las muertes por PTTi suceden en las primeras 24 horas<sup>10,22</sup>. Los principales tratamientos y su posología se resumen en la Tabla 4.

El RP se debe instaurar lo antes posible, preferiblemente en las primeras 4-8 horas desde su sospecha, y debe emplearse el plasma fresco congelado (PFC) securizado como solución de reposición. El RP debe realizarse diariamente y tiene como objetivos retirar los anticuerpos anti-ADAMTS13 circulantes en el paciente y reponer parte de la concentración de ADAMTS13 con el plasma infundido. El RP se realizará por cualquiera de los procedimientos disponibles en el centro (ultracentrifugación o ultrafiltrado). Se recomienda recambiar 1,5 volemias plasmáticas diarias, aunque en caso de riesgo vital se podría valorar incrementar la frecuencia o las volemias en la RP. En caso de que el RP no pueda iniciarse en el tiempo aconsejado, se debe iniciar la transfusión de PFC (25-30 ml/kg). El RP requiere la canalización de un catéter venoso central de alto calibre. Previa a la misma, se puede recurrir a la transfusión de plaquetas si existe trombocitopenia grave<sup>20,33</sup>. En caso de reacciones alérgicas al plasma, o si no se dispone de un plasma compatible (p. ej. déficit grave de IgA), se deberá valorar con el servicio de hematología la mejor alternativa disponible como solución de reposición. Las sesiones de RP deben mantenerse hasta las 48 horas de alcanzar una respuesta clínica completa, definida como una cifra de plaquetas  $> 150 \times 10^9/\text{L}$ . Los fármacos que puedan ser eliminados mediante el recambio plasmático deberían administrarse tras finalizar este.

El tratamiento con corticoides debe iniciarse simultáneamente a los RP. De forma clásica se utiliza predni-



**Figura 3.** Algoritmo de derivación para la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida propuesto por el grupo de expertos de SEMES y SEHH. PTTi: púrpura trombótica trombocitopénica adquirida; SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

sona o metilprednisolona (MTP) a dosis de 1 mg/kg/día, aunque también pueden plantearse dosis más altas: bolos de MTP de 1.000 mg o 10 mg/kg/24 horas durante 3 días y posteriormente 2,5 mg/kg/día, si bien no hay un consenso sobre las dosis utilizadas<sup>20,21,35,36</sup>.

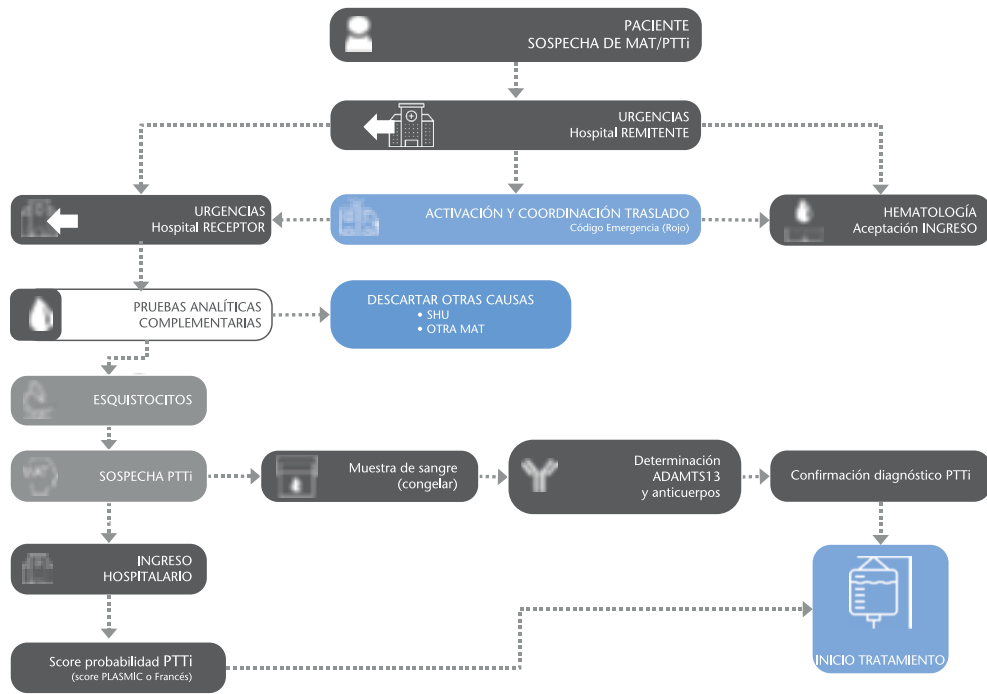
Tanto las guías ISTH<sup>12</sup> como las españolas, recientemente publicadas<sup>21</sup>, recomiendan la utilización de caplacizumab en primera línea ante una alta sospecha clínica de PTTi (90%) según la puntuación clínica<sup>12,19</sup>, ante un evento agudo (primer episodio o recaída) o una exacerbación y refractariedad de la enfermedad. En los pacientes que inician tratamiento con caplacizumab, dada una alta sospecha de PTTi, es necesario confirmar su diagnóstico mediante la actividad plasmática de ADAMTS13 en un máximo de 7 días. En pacientes con probabilidad baja o intermedia, no se recomienda empezar el tratamiento con caplacizumab hasta la confirmación del diagnóstico mediante determinación de la concentración de ADAMTS13. Para iniciar el tratamiento con caplacizumab, debe administrarse una primera dosis intravenosa de 10 mg antes del primer RP y, posteriormente, una dosis subcutánea de 10 mg diaria tras cada RP mientras estos se mantengan y hasta los 30 días tras el último recambio. La eficacia y seguridad de caplacizumab en pacientes que sufrieron un episodio de PTTi ha sido estudiada en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados (TITAN<sup>37</sup> y HERCULES<sup>13,38</sup>). Los resultados mostraron una reducción en el número de días hasta la normalización en el número de plaquetas, número de muertes, eventos vasculares, exacerbaciones, recurrencias, refractariedad y días de tratamiento con RP<sup>13,37,38</sup>. Los principales efectos adversos asociados al caplacizumab son las complicacio-

nes hemorrágicas, la mayoría de las veces leves y sin requerir la interrupción del tratamiento, y no se ha encontrado ningún efecto grave mortal asociado a la administración del fármaco<sup>13-15</sup>.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20. Aunque no está aprobado su uso en PTTi, su administración en fases tempranas de la enfermedad se asocia un menor riesgo de recaída precoz<sup>22</sup>. A pesar de que la dosis óptima no es conocida, la más comúnmente administrada es la de 375 mg/m<sup>2</sup> IV/semana durante 4 semanas. Debe administrarse después del RP y las reacciones durante la infusión son su complicación más frecuente<sup>34,39</sup>. Antes de administrar rituximab debe realizarse un estudio serológico de hepatitis B en el paciente, por el riesgo de reactivación asociado a su uso. Otra complicación asociada a rituximab es la inmunosupresión secundaria a la depleción de linfocitos B de la circulación.

Las transfusiones de componentes sanguíneos deben individualizarse según el paciente. La transfusión de concentrados de hematíes (CH) se debe valorar si las cifras de hemoglobina son < 7 g/dL o < 8 g/dl si las manifestaciones clínicas lo recomiendan. La transfusión de plaquetas debe ser evitada incluso en trombocitopenias graves, aunque se puede realizar de forma aislada en caso de clínica hemorrágica grave o previo a un procedimiento invasivo como la colocación de una vía central para la realización de RP, sin evidencia de que aumente el riesgo trombótico<sup>40,41</sup>.

El uso de anticoagulación está muy debatido. Aunque no se recomienda el uso sistemático de antiagregación ni de anticoagulación en los pacientes con PTTi, debe individualizarse el tratamiento en caso de eventos trombóticos intercurrentes y la experiencia de



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico para la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida propuesto por el grupo de expertos de SEMES y SEHH. PTTi: púrpura trombótica trombocitopénica adquirida; SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; SEHH: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

cada centro. Por ello, hay grupos que recomiendan la administración de tratamiento anticoagulante, en general con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profilácticas, siempre que el paciente alcance la cifra de plaquetas de  $50 \times 10^9/L^{42}$ .

### Discusión

Las propuestas referidas por el grupo de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la PTTi son el primer documento de consenso centrado en recomendaciones en los SUH. La guía práctica de tratamiento urgente de las MAT publicada por el “Grupo de Microangiopatía Trombótica del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe (Valencia)”<sup>34</sup>, se centra en la detección y tratamiento de las MAT en las primeras horas desde su sospecha. A diferencia de nuestro trabajo, no incluye las puntuaciones de probabilidad diagnóstica de PTTi ni el uso de fármacos como rituximab o caplacizumab.

El paso más importante para un correcto manejo de estos pacientes es la sospecha clínica precoz, ya que el riesgo de complicaciones grave es especialmente alto en las primeras horas<sup>43,44</sup>. La experiencia publicada por Sawler *et al.* pone de manifiesto que hasta en el 60% de los casos de PTTi atendidos en SUH recibieron el primer RP pasadas 8 horas del primer contacto médico, aunque solo los casos con una demora en el inicio de la RP mayor de 24 horas desde el primer contacto médico tuvieron una mayor mortalidad y desarrollo de eventos trombóticos<sup>45</sup>.

Por ello, en todo paciente con anemia hemolítica, trombocitopenia y CD negativo se debe sospechar el diagnóstico de MAT. El diagnóstico diferencial entre la PTTi y otras MAT debe ser agilizado ya que el manejo varía enormemente entre las diferentes entidades.

El diagnóstico diferencial con otras MAT es complejo<sup>46,47</sup>, especialmente en los SUH, aunque las caracterís-

**Tabla 3.** Scores Francés y PLASMIC para cribado de pacientes con sospecha de púrpura trombótica trombocitopénica

Parámetros	Puntuación según el grupo francés de estudio MAT	Puntuación PLASMIC
Plaquetas	< $30 \times 10^9/L$ (+1)	< $30 \times 10^9/L$ (+1)
Creatinina	< 2,26 mg/dL (+1)	< 2 mg/dl (+1)
Hemólisis: Bb ind > 1 mg/dL, o reticulocitos > 2,5%, o haptoglobina indetectable	*	+1
No cáncer activo en el último año	*	+1
No TOS/TPH	*	+1
INR < 1,5	*	+1
VCM < 90 fl	*	+1
Probabilidad de déficit grave de actividad de ADAMTS13 (< 10%)	0 puntos: 2% 1 punto: 70%	0-4 puntos: 0-4% 5 puntos: 5-24%
	2 puntos: 94%	6-7 puntos: 62-82%

\*La puntuación de la escala francesa solo puede aplicarse en pacientes con anemia hemolítica con esquistocitos y sin cáncer activo, trasplante ni coagulación intravascular diseminada.

Bb ind: bilirrubina indirecta; TOS: trasplante de órgano sólido; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; INR: cociente internacional normalizado; VCM: volumen corpuscular medio.

**Tabla 4.** Tratamientos principales en la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTi) cuándo iniciarlos y posología de administración

Tratamiento	Momento de inicio	Posología
Recambio plasmático	< 4-8 horas desde sospecha	Recambio de 1,5 volemias con PFC
Corticoides	< 4-8 horas desde sospecha	MTP 1 mg/kg/24 horas, o bolos de MTP 1.000 mg o 10 mg/kg/24 horas durante 3 días y posteriormente 2,5 mg/kg/día
Caplacizumab	Si puntuación de alta probabilidad y resultados de actividad de ADAMTS13 en < 7 días	10 mg IV previo a 1er RP 10 mg sc tras cada RP 10 mg sc hasta 30 días del fin de los RP
Rituximab	Siempre tras el RP	375 mg/m <sup>2</sup> IV x 4 dosis semanales

RP: recambio plasmático; MTP: metilprednisolona, IV: intravenoso; PFC: plasma fresco congelado.

ticas clínicas y analíticas pueden ayudar a discriminar las entidades más importantes. El síndrome hemolítico urémico suele aparecer tras un cuadro de diarrea hemorrágica por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga<sup>48</sup>, y asocia característicamente oligoanuria, hipertensión arterial, anemia microangiopática, trombocitopenia y fallo renal. Por ello, la presencia de insuficiencia renal, la diarrea y la toxina Shiga son hallazgos altamente sugestivos del mismo. Aunque la PTTi puede presentar insuficiencia renal, esta es poco frecuente y generalmente de características menos graves. Durante el embarazo pueden ocurrir diferentes MAT, como el síndrome de HELLP y la PTTi. El síndrome de HELLP<sup>49</sup> cursa con anemia hemolítica (H), elevación de enzimas hepáticas (EL) y trombocitopenia (LP). Suele asociar edema generalizado y vómitos. Es más frecuente en el tercer trimestre del embarazo, y en estos casos se recomienda finalizar la gestación, aunque hasta un 30% pueden ocurrir en el puerperio. Además, la eclampsia y otras enfermedades autoinmunes precipitadas por el embarazo pueden producir MAT, lo que dificulta el diagnóstico en las mujeres embarazadas. Otras MAT, como las secundarias a fármacos o del postrasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos, requieren el manejo conjunto con el especialista pertinente debido a la gran complejidad de los casos. Aunque es necesario valorar con más casos, ya existen cuadros de MAT provocada por infección asociada a SARS-CoV-2<sup>50</sup>.

La coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>51</sup>, cuadro secundario a la formación de coágulos en la microvasculatura por la activación descontrolada de la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis, debe descartarse apropiadamente. La CID se asocia a una anemia y trombocitopenia de consumo con descenso de los factores de la coagulación, un alargamiento de los tiempos básicos de coagulación (TPTA y TP) y unos niveles de fibrinógeno bajos o inapropiadamente normales con dímero D elevado. La anemia megaloblástica,

por déficit de ácido fólico o vitamina B12, puede producir un cuadro caracterizado por pancitopenia (anemia, trombocitopenia y neutropenia) con elevación de LDH, bilirrubina y consumo de haptoglobina por aborto intramedular, con esquistocitos en el frotis de sangre periférica de manera ocasional<sup>52</sup>. Sin embargo, en este caso la cifra de reticulocitos no estará aumentada.

Una vez establecida el diagnóstico de MAT, la aplicación de las escalas francesa o PLASMIC es de gran ayuda para establecer la probabilidad de que este sea debida a una PTTi. En aquellos pacientes con alta probabilidad de PTTi debe iniciarse precozmente el tratamiento con RP e inmunosupresores y, si está disponible, añadir caplacizumab<sup>53</sup>.

En conclusión, este artículo busca ayudar a los urgenceólogos en la sospecha diagnóstica precoz de una PTTi con intención de reducir en lo posible la mortalidad inicial. Propone un algoritmo para la derivación de los pacientes a los servicios de hematología para optimizar su manejo. La presencia de anemia hemolítica CD negativo, trombocitopenia y la aplicación de las escalas pronóstico deben ser el eje de la sospecha clínica. El tratamiento con RP y corticoides no debe demorarse y, en caso de estar indicado, los nuevos fármacos como caplacizumab permiten mejorar la evolución en estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** Ha participado como ponentes y asesores en eventos científicos patrocinados por Sanofi: Dr. Javier de la Rubia, Dr. David Valcárcel, Dra. Cristina Pascual, Dr. Francisco Temboursy, Dr. Ramón Salinas y Dr. Pascual Piñera. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación al presente artículo.

**Financiación:** Sanofi ha facilitado las reuniones del grupo de trabajo y ha dado soporte logístico en la elaboración de los algoritmos.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Dra. Elena Chico Guijarro de Tamo Innovation, SL por el apoyo a la redacción y revisión y al Dr. Miguel Argüello de Tomás por su apoyo en el proceso de escritura del artículo (*medical writer*).

## Bibliografía

- Scully M, Cataland S, Coppo P, De la Rubia J, Friedman KD, Hovinga JK, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15:312-22.
- Cuker A, Cataland SR, Coppo P, De la Rubia J, Friedman KD, Geroge JN, et al. Redefining Outcomes in immune TTP: An International Working Group Consensus Report. *Blood.* 2021;137:1855-61.
- Plautz WE, Raval JS, Dyer MR. ADAMTS13: origins, applications, and prospects: ADAMTS13: Applications and Prospects. *Transfusion.* 2018;58:2453-62.
- Almorsoli EL, Ultmann JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Report of 16 Cases and Review of the Literature. *Medicine.* 1966;45:139-59.
- Pascual-Izquierdo C, Rio-Garma J, de la Rubia J. Incidence, diagnosis and outcomes of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: a nationwide survey by the Spanish registry of TTP. *J Clin Apher.* 2021; 36:563-73.
- Terrell DR, Williams LA, Lämmle SKV. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1432-6.
- Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. 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:e237-45.
- 8 Page EE, Kremer-Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017;1:590-600.
  - 9 Del Río-Garma J, Bobillo S, de la Rubia J, Pascual C, García-Candel F, García-Gala JM, et al; "Registro Español de la Púrpura Trombocitopénica Trombótica (REPTT)", and the "Grupo Español de Aféresis (GEA)". Mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the pre-caplacizumab era. *Ann Hematol.* 2022;101:56-67.
  - 10 George JN. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2006; 354:1927-35.
  - 11 Gómez-De León A, Villela-Martínez LM, Yáñez-Reyes JM, Gómez-Almaguer D. Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: repurposed drugs and novel agents. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:461-70.
  - 12 Zheng X, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb. Haemost.* 2020;18:2496-502.
  - 13 Scully M, Cataland SR, Peyvandi F, Coppo P, Knöbl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019;380:335-46.
  - 14 Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Cataland S, Knöbl P, Wu H, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2016;374:511-22.
  - 15 Knoebl P, Cataland S, Peyvandi F, Coppo P, Scully M, Kremer Hovinga JA, et al. Efficacy and safety of open label caplacizumab in patients with exacerbations of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in the HERCULES study. *J Thromb Haemost.* 2020;18:479-84.
  - 16 Völker LA, Kaufeld J, Miesbach W, Brähler S, Reinhardt M, Kühne L, et al. Real-world data confirm the effectiveness of caplacizumab in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 2020;4:3085-92.
  - 17 Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T, et al. Real-World Evidence of Caplacizumab Use in the Management of Acute TTP. *Blood.* 2021;137:1731-40.
  - 18 Coppo P, Bubenheim M, Azoulay E, Galicier L, Malot S, Bigé N, et al. A regimen with caplacizumab, immunosuppression, and plasma exchange prevents unfavorable outcomes in immune-mediated TTP. *Blood.* 2021;137:733-42.
  - 19 Zheng XL, Vesely S, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2486-95.
  - 20 Contreras E, De la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M, et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc).* 2015;144:331.e1-331.e13.
  - 21 Mingot-Castellano ME, Pascual-Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferrerías D, Sebastián E, et al. Documento de Consenso: Recomendaciones para el abordaje clínico de pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica. *Med Clin.* 2022;58:630.e1-630.e14.
  - 22 Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;129:2836-46.
  - 23 Sun RX, Xu J, Zhu HD, Yu XY, Yang J. Clinical presentation and management of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A case series of 55 patients. *Ther Apher Dial.* 2021;25:118-23.
  - 24 Hughes C, McEwan JR, Longair I, Cohen H, Machin S, Scully M. Cardiac involvement in acute thrombotic thrombocytopenic purpura: association with thrombin T and IgG antibodies to ADAMTS 13. *J Thromb Haemost.* 2009;7:529-36.
  - 25 Hrdinová J, D'Angelo S, Graca NAG, Ercig B, Vanhoorelbeke K, Veyradier A, et al. Dissecting the pathophysiology of immune thrombotic thrombocytopenic purpura: interplay between genes and environmental triggers. *Haematologica.* 2021;106:924.
  - 26 Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Programa de Hematologia. Am Soc Hematol Educ.* 2015:631-6.
  - 27 Kappler S, Ronan-Bentle S, Graham A. Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32:649-71.
  - 28 Azoulay E, Bauer PR, Mariotte E, Russell L, Knoebl P, Martin-Loeches I, et al. Expert statement on the ICU management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Intensive Care Med.* 2019;45:1518-39.
  - 29 Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, Presne C, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS ONE.* 2010;5:e10208.
  - 30 Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, 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.
  - 31 Gui RY, Huang QS, Cai X, Wu J, Liu HX, Liu Y, et al. Development and validation of a prediction model (AHC) for early identification of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura using nationally representative data. *Br J Haematol.* 2020;191:269-81.
  - 32 Baker P, Platon S, Gibson C, Gray E, Jennings I, Murphy P, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2020;191:347-62.
  - 33 Scully M, Hunt JB, 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.
  - 34 Romero S, Sempere A, Gómez-Seguí A, Román E, Moret A, Jannone R, et al. Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica. *Med Clin (Barc).* 2018;151:123.e1-123.e9.
  - 35 Bell WR, Ness PM, Kickler TS, Braine HG. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 1991;325:398-403.
  - 36 Balduini CL, Gugliotta L, Luppi M, Laurenti L, Klersy C, Pieresca C, et al. High versus standard dose methylprednisolone in the acute phase of idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: A randomized study. *Ann Hematol.* 2010;89:591-6.
  - 37 Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longari I, Cohen H, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011;118:1746-53.
  - 38 Peyvandi F, Cataland S, Scully M, Coppo P, Knoebl P, Kremer Hovinga JA, et al. Caplacizumab prevents refractoriness and mortality in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: integrated analysis. *Blood Adv.* 2021;5:2137-41.
  - 39 Paul F, Cartron G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:383-9.
  - 40 Swisher KK, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lammle B, George JN. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2009;49:873-87.
  - 41 De la Rubia J, Plume G, Arriaga F, Carpio N, Sanz MA, Marty ML. Platelet transfusion and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2002;42:1384-5.
  - 42 Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldzile B, Iorio A, et al. Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2503-12.
  - 43 Kessler CS, Khan BA, Lai-Miller K. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Hematological Emergency. *J Emerg Med.* 2012;43:538-44.
  - 44 Scully M, Knöbl P, Kentouche K, Rice L, Windyga J, Schneppenheim R, et al. Recombinant ADAMTS-13: first-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130:2055-63.
  - 45 Sawler D, Parker A, Britto J, Goodyear MD, Sun HL. Time from suspected thrombotic thrombocytopenic purpura to initiation of plasma exchange and impact on survival: A 10-year provincial retrospective cohort study. *Thromb Res.* 2020;193:53-9.
  - 46 Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1889-900.
  - 47 George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654-66.
  - 48 Kremer-Hovinga JA, Heeb SR, Skowronska M, Challer M. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2018;16:618-29.
  - 49 Dusse LM, Nessler-Alpoim P, Teixeira-Silva J. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta.* 2015;451(Pt B):117-20.
  - 50 Nicolotti D, Bignami EG, Rossi S, Vezzani A. A case of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52:468-70.
  - 51 Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J.* 2018;16:14.
  - 52 Bailey M, Maestas T, Betancourt R, Mikhael D, Babiker HM. A Rare Cause of Thrombotic Thrombocytopenia Purpura- (TTP-) Like Syndrome, Vitamin B12 Deficiency: Interpretation of Significant Pathological Findings. *Case Rep Hematol.* 2019;1529306.
  - 53 Li XM, Mo XY, Huang GQ, Zhang FJ. Therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura in the emergency department: A single center experience. *Am J Emerg Med.* 2021;46:556-9.