



## Nota clínica

## Púrpura trombótica trombocitopénica: importancia del trabajo multidisciplinar

Angel Orera<sup>a,\*</sup>, Ines Gomez Segui<sup>b</sup>, Javier de la Rubia<sup>b</sup> y Ricardo Gimeno<sup>a</sup><sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 7 de marzo de 2025

Aceptado el 9 de abril de 2025

On-line el 10 de mayo de 2025

## Palabras clave:

Púrpura trombótica trombocitopénica inmune

Membrana oxigenación extracorpórea

Caplacizumab

## RESUMEN

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una urgencia médica con complicaciones potencialmente mortales. Su diagnóstico representa un desafío, ya que implica la afectación de múltiples órganos debido a una microtrombosis generalizada, que puede causar rápidamente disfunción isquémica grave. El reconocimiento precoz y el tratamiento oportuno son fundamentales. El tratamiento incluye el inicio inmediato del recambio plasmático (PEX), terapia inmunosupresora y caplacizumab, junto con un estrecho control de los signos clínicos, en especial de la función cerebral y cardíaca.

Presentamos el caso de un paciente con un paro cardíaco presenciado, en el que se implementó el protocolo de reanimación cardiopulmonar extracorpórea (ECPR), y se administró la primera dosis de caplacizumab intraarresto junto con la infusión de plasma, debido a la sospecha diagnóstica de PTT. La primera sesión de PEX se realizó en las primeras 3 horas posteriores al paro cardíaco. A pesar de la trombocitopenia y la anemia, la canulación del dispositivo ECMO se logró en menos de 40 minutos. La evolución del paciente fue favorable, con secuelas neurológicas mínimas y recuperación de la función cardíaca.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Thrombotic thrombocytopenic purpura: Importance of multidisciplinary work

## ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a medical emergency with life-threatening complications. It presents itself as a diagnostic challenge, as it involves multiple organs affected by widespread microthrombosis that can rapidly cause severe ischemic impairment. Early recognition and treatment are crucial. Treatment includes prompt initiation of plasma exchange (PEX), immunosuppressive therapy, and caplacizumab, along with close monitoring of clinical signs, especially brain and cardiac function.

We present a case report with a witnessed cardiac arrest, in which the extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) protocol was performed, and the first dose of intra-arrest caplacizumab together with plasma infusion, were administered due to the suspected diagnosis of TTP. The first PEX session was done within the first three hours after cardiac arrest. Despite thrombocytopenia and anemia, the cannulation of the ECMO device was achieved in less than 40 min. The patient's evolution was favorable with minimal neurological sequelae and cardiac function recovery.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Keywords:

Immune thrombotic thrombocytopenic

purpura

Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

Caplacizumab

## Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una entidad con un pronóstico muy grave en casos de inicio con afectación

multiorgánica. Su diagnóstico representa un desafío, ya que implica la afectación de múltiples órganos debido a una microtrombosis generalizada, que puede causar rápidamente disfunción isquémica grave. El tratamiento incluye el inicio inmediato del recambio plasmático (PEX), terapia inmunosupresora y caplacizumab, junto con un estrecho control de los signos clínicos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aorera11@gmail.com (A. Orera).

## Caso clínico

Una mujer de 42 años, fumadora, con dislipidemia y sin otros antecedentes personales relevantes, acudió al servicio de urgencias con un cuadro de 48 horas de evolución de astenia, malestar general, sudoración y vómitos. Desarrolló petequias, predominantemente en el tronco y las extremidades. En los análisis de laboratorio se mostró hemoglobina (Hb) de 9,9 g/dl, con VCM de 84 fl, plaquetas de  $13 \times 10^9/l$ , INR de 1,07, bilirrubina de 3,89 mg/dl, LDH de 1.900 unidades/l, con deterioro de la función renal de *novo* (creatinina de 1,9 mg/dl) y hematuria (900 hematíes/ $\mu$ l). Las pruebas urgentes de Coombs y embarazo fueron negativas. En el frotis sanguíneo se confirmó trombocitopenia con más del 10% de esquistocitos. La haptoglobina era de 8 mg/dl. Ante estos hallazgos, se sospechó púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), reforzado por un puntaje PLASMIC calculado de 7.

Mientras se encontraba en urgencias, la paciente sufrió un empeoramiento súbito de su estado clínico, con pérdida de conciencia y paro cardiorrespiratorio en disociación electromecánica (DEM). A la llegada del especialista en cuidados intensivos, la paciente permanecía en DEM, tras desfibrilación por fibrilación ventricular (FV) realizada por los médicos de urgencias. Al ingreso, en los electrocardiogramas se mostró elevación generalizada del ST, predominantemente en las derivaciones inferiores. Tras 10 minutos de reanimación, se inició el protocolo de reanimación cardiopulmonar extracorpórea (ECPR).

Se realizó la canulación mediante técnica quirúrgica abierta, debido a fallos en los intentos percutáneos. Se administraron un bolo de 5.000 UI de heparina y 2 gramos de cefazolina. Ante la sospecha de PTT, se administró la primera dosis de 10 mg de caplacizumab IV y 2 unidades de plasma fresco congelado. Una vez establecido el flujo de ECMO, se observó FV persistente, que se convirtió en ritmo sinusal tras la desfibrilación. El tiempo desde el paro hasta el inicio de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) fue de 39 minutos. En la gasometría inicial en ECMO, se reveló Hb de 3,2 g/dl y hematocrito de 15%. Se tomaron muestras para tromboelastograma urgente, determinación de ADAMTS13 y anticuerpos inhibidores. Se transfundieron 4 unidades de concentrados de hematíes y un pool de plaquetas para minimizar el sangrado tras la canulación de la vía central.

La angioplastia coronaria percutánea (PCI) descartó lesiones coronarias. La paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos, donde se inició el primer recambio plasmático, seguido de la segunda dosis de 10 mg de caplacizumab subcutáneo y 1 g de metilprednisolona intravenosa. La actividad de ADAMTS13 era del 0,2% y se detectaron anticuerpos contra ADAMTS13 (1,8 unidades Bethesda). Con el diagnóstico de PTT inmune, se estableció un tratamiento estándar de primera línea, que incluía terapia inmunosupresora con corticosteroides y rituximab, recambio plasmático diario y caplacizumab.

La evolución inicial en la UCI requirió soporte hemodinámico con agentes vasoactivos e inotrópicos, debido a una disfunción biventricular grave. El sangrado arterial en el sitio de canulación del ECMO fue resuelto por el equipo de cirugía cardíaca. La lesión renal aguda se manejó con terapia de reemplazo renal durante 72 horas. La posterior evolución favorable y la recuperación de la función cardíaca permitieron la retirada del ECMO al cuarto día desde su inicio. En la tomografía craneal, a las 36 horas posteriores al paro cardíaco, se mostraron áreas isquémicas en los ganglios basales derechos, con posible afectación cortical insular. La determinación de enolasa en las primeras 48 horas tras el ingreso fue de 22,52 ng/ml. La evolución respiratoria fue favorable, permitiendo la retirada de la ventilación mecánica al octavo día de ingreso.

Catorce días después, se realizó una resonancia magnética, donde se mostraron áreas compatibles con encefalopatía hipóxico-isquémica aguda en secuencias T2/FLAIR en los ganglios basales, insulas e hipocampos, bilateralmente, con afectación cortical parcheada en el hemisferio izquierdo y áreas de leucoencefalopatía desmielinizante

posanóxica tardía. En la evaluación antropométrica, se observó una depleción proteica grave, sarcopenia y pérdida de fuerza muscular.

Se inició heparina de bajo peso molecular cuando el recuento plaquetario superó los  $50 \times 10^9/l$ , dado que la paciente permanecía completamente encamada y no presentaba eventos hemorrágicos. La evolución neurológica fue favorable. La paciente estaba consciente, aunque bradipsíquica, con debilidad generalizada y disfagia grave. En este contexto, se inició terapia del habla, rehabilitación física y respiratoria. La paciente pudo ser trasladada de la unidad de cuidados intensivos al servicio de hematología, a los 25 días tras el diagnóstico.

Una vez en la unidad de hematología, la paciente continuó con rehabilitación y tratamiento con caplacizumab. Se completaron 4 dosis semanales de rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) y un esquema de reducción progresiva de corticosteroides. La actividad de ADAMTS13 comenzó a recuperarse lentamente. El tratamiento con caplacizumab se suspendió después de 42 días, cuando se logró una recuperación parcial de ADAMTS13 ( $>20\%$ ) en 2 mediciones consecutivas.

Finalmente, se alcanzó la remisión completa de ADAMTS13 en 55 días, y la paciente fue trasladada desde el hospital a un centro de rehabilitación crónica para mejorar su recuperación neurológica progresiva y su rehabilitación motora. Al momento del alta, había recuperado completamente todas sus capacidades y había reanudado sus actividades laborales y físicas previas.

## Discusión

La PTT es un tipo de microangiopatía trombótica (MAT) que provoca daño endotelial vascular debido a una deficiencia grave de ADAMTS13 ( $\leq 10\%$ ), lo que causa anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño isquémico en los órganos, con una mortalidad potencialmente elevada (10–40%)<sup>1</sup>.

Solo el 10% de los casos son congénitos (mutaciones genéticas bialélicas en *9q34*)<sup>2</sup>, mientras que el 90% restante son adquiridos o inmunomediados (autoanticuerpos IgG4 que actúan como inhibidores de la actividad proteolítica, o aumentan su aclaramiento), lo que determina un enfoque terapéutico basado en la inmunidad<sup>1</sup>. En España, la incidencia se ha estimado en 2,67 casos por cada 1.000.000 habitantes por año<sup>3</sup>.

La PTT se manifiesta con un cuadro clínico multisistémico que incluye fiebre, púrpura, anemia hemolítica y trombocitopenia. Se caracteriza por una microtrombosis generalizada que puede causar rápidamente disfunción isquémica grave en múltiples órganos debido a la oclusión transitoria o parcial de los microvasos<sup>1,4</sup>. Además, hasta el 10% de los pacientes requieren ventilación mecánica debido a síntomas neurológicos e inestabilidad hemodinámica.

Dado que la prueba de actividad de ADAMTS13 no está ampliamente disponible y los resultados pueden tardar de 1 a 7 días, se han propuesto sistemas de puntuación<sup>4,5</sup> para predecir el diagnóstico de PTT. Los criterios diagnósticos incluyen anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en el frotis de sangre periférica, aumento de reticulocitos, LDH e hiperbilirrubinemia indirecta elevadas, prueba de Coombs negativa y haptoglobina baja) y trombocitopenia sin alteraciones en las pruebas de coagulación convencionales ni en los valores de fibrinógeno<sup>1,4</sup>.

A pesar de los avances en las últimas décadas (con el control de la refractariedad, exacerbaciones y recaídas), todavía se producen malos desenlaces y mortalidad si no se logra un control rápido de la trombosis microvascular<sup>4,6</sup>. La rapidez en el diagnóstico y la capacidad para descartar otras causas de MAT son esenciales para mejorar el pronóstico.

Se han desarrollado sistemas de puntuación (siendo el PLASMIC score el más utilizado<sup>4</sup>, junto con el ASAP score<sup>5</sup> y otros) para predecir la PTT, ya que la actividad de ADAMTS13 tarda en obtenerse. Los criterios diagnósticos incluyen anemia hemolítica (esquistocitos en el frotis de sangre periférica, reticulocitos elevados, LDH e hiperbilirrubinemia indirecta aumentadas, prueba de Coombs negativa

y haptoglobina baja) y trombocitopenia, sin alteraciones en las pruebas convencionales de coagulación ni en los valores de fibrinógeno<sup>1,4</sup>.

La isquemia cardíaca es una de las principales causas de muerte en la PTT. Debido a la oclusión de la microvasculatura cardíaca, los pacientes pueden desarrollar arritmias, insuficiencia cardíaca o choque cardiogénico. En caso de insuficiencia hemodinámica, puede ser necesario el uso de norepinefrina o dobutamina. El ECMO debe considerarse en casos de choque cardiogénico o arritmias refractarias<sup>4,7,8</sup>.

En nuestro caso, el ECMO fue un factor clave para mantener a la paciente con vida, permitiendo que el tratamiento resolviera el entorno patológico de microtrombosis. La sospecha clínica temprana, respaldada por la observación de esquistocitos y un puntaje PLASMIC alto, fue esencial para manejar la urgencia como PTT e iniciar el tratamiento dirigido desde los primeros minutos<sup>7</sup>. Gracias al soporte con ECMO, en una situación clínica muy grave, pudimos seguir las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), incluyendo la terapia cuádruple con caplacizumab durante la reanimación y el primer recambio plasmático (PEX), junto con corticosteroides y rituximab<sup>3,8-10</sup>.

Caplacizumab es un fármaco aprobado para episodios agudos de PTT inmune<sup>9</sup>. Inhibe el dominio A1 del factor de von Willebrand (VWF), bloqueando su unión a la glicoproteína Ib plaquetaria y controlando la trombosis microvascular. Los ensayos clínicos TITAN y HERCULES han demostrado resultados favorables, reduciendo el número de sesiones de PEX, el tiempo hasta la respuesta clínica y la frecuencia de exacerbaciones y refractariedad, lo que indica un control rápido y sostenido de la microtrombosis<sup>2,10</sup>. Cuanto antes se inicie el caplacizumab, mejores serán los resultados<sup>3</sup>.

Las guías actuales de la ISTH<sup>8</sup> recomiendan el uso de caplacizumab en el tratamiento inicial, incluso antes de confirmar la deficiencia de ADAMTS13. Esta recomendación se basa en el alto beneficio del uso temprano, el riesgo aceptable de sobretreatmento en otros tipos de MAT y un mayor riesgo trombótico que hemorrágico en la fase aguda de la PTT<sup>3,10</sup>.

Sin embargo, el caplacizumab no se ha extendido ampliamente debido al alto impacto presupuestario del fármaco y la falta de una clara relación costo-efectividad. También existen preocupaciones sobre un posible aumento en los eventos hemorrágicos<sup>10</sup>.

En ausencia de hemorragia, no deben administrarse transfusiones de plaquetas ni fármacos que puedan inducir daño microvascular (como desmopresina, vasopresina y ácido tranexámico), ya que el riesgo de isquemia es mucho mayor que el de sangrado durante la PTT<sup>4,7,8</sup>.

En nuestra paciente, el uso secuencial de plaquetas y caplacizumab durante la ECPR se debió al sangrado durante la ECMO y la canulación de la vía central. La sospecha de un infarto de miocardio asociado y la posterior PCI llevaron a la decisión de administrar plasma antes de iniciar el recambio plasmático.

Se recomienda la suplementación con ácido fólico y la profilaxis del tromboembolismo venoso con heparina de bajo peso molecular y agentes antiplaquetarios tan pronto como el recuento plaquetario alcance los  $50 \times 10^9/l$ , en caso de existir factores de riesgo<sup>4,7,8</sup>.

## Conclusiones

La PTT es una urgencia médica con complicaciones potencialmente mortales. Su diagnóstico supone un reto, debido a la afectación

multisistémica. Las guías actuales recomiendan el inicio rápido del tratamiento, incluyendo PEX, terapia inmunosupresora con corticosteroides, rituximab y caplacizumab.

En nuestro caso, la implementación del ECPR fue una herramienta terapéutica fundamental en una situación clínica dramática, permitiendo la reanimación y el soporte básico para la administración temprana del tratamiento dirigido.

## Consideraciones éticas

No se ha solicitado consentimiento informado por escrito para el envío de la publicación de este caso, pero sí que se ha informado de manera verbal a la paciente del interés científico de su caso clínico y del interés del equipo por su divulgación científica con ausencia de objeto de lucro y sí puramente científico.

Se han empleado todos los métodos necesarios para mantener la anonimidad de la paciente, evitando el uso de cualquier dato que pudiera identificarla.

## Financiación

Los autores declaran que no existe ninguna fuente de financiación, interna, ajena ni externa, que deba incluirse en este trabajo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que ninguno de los autores participantes tiene ningún conflicto de intereses en este trabajo.

## Bibliografía

1. Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Med*. 2021;10(3):536.
2. 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(4):335–46.
3. Pascual-Izquierdo C, Del Río-Garma J, de la Rubia J, Viejo A, Mingot E, Cid J, et al. Incidence, diagnosis, and outcome of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a nationwide survey by the Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*. 2021;36(4):563–73.
4. 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(11):1518–39.
5. Nieto JM, De La Fuente-Gonzalo F, González FA, Villegas A, Martínez R, Fuentes ME, et al. Development and validation of a multivariable prediction rule for detecting a severe acquired ADAMTS13 activity deficiency in patients with thrombotic microangiopathies. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(2):294–302.
6. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica [Thrombotic thrombocytopenic purpura]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(12):534–40.
7. Fodil S, Zafrani L. Severe thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with organ failure in critically ill patients. *J Clin Med*. 2022;11(4):1103.
8. Zheng XL, 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(10):2496–502.
9. Mingot-Castellano ME, Izquierdo CP, Del Río Garma J. Spanish registry of thrombotic thrombocytopenic purpura (REPTT): data evidence and new developments. *Transfus Apher Sci*. 2023;62(3): 103725.
10. Seguí IG, Mingot Castellano ME, Izquierdo CP, de la Rubia J. Should we consider caplacizumab as routine treatment for acute thrombotic thrombocytopenic purpura? An expert perspective on the pros and cons. *Expert Rev Hematol*. 2024;17(1–3):9–25.