



**PROTOCOLO DE MANEJO URGENTE DE LA
MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)**



ÍNDICE

- 1. OBJETO**
- 2. ALCANCE**
- 3. DESCRIPCIÓN**
- 4. REGISTROS**
- 5. DOCUMENTOS**
- 6. ANEXOS**
- 7. REVISIONES**
- 8. GRUPO ELABORADOR**

1. OBJETO

Proporcionar una guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz y el tratamiento urgente de los pacientes con sospecha de microangiopatía trombótica (MAT).

2. ALCANCE

Este protocolo afecta a todo el personal sanitario del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, que realicen guardias en urgencias o de especialidad que tengan relación con este tipo de paciente.

Advertencia de Seguridad: El presente documento es propiedad intelectual del Grupo de Estudio de Microangiopatías Trombóticas del Hospital Universitari i Politècnic La Fe y, como tal, no debe ser utilizado fuera de este ámbito sin el consentimiento por escrito del Director de Gestión de Calidad y de los propios autores del procedimiento.

3. DESCRIPCIÓN

3.1. Introducción

Las MAT son un grupo heterogéneo de enfermedades de elevada complejidad diagnóstica. Pueden tener un comienzo agudo o progresivo, ser heredados o adquiridos y afectar a niños o adultos, y siempre son potencialmente muy graves. A pesar de que comparten una misma fisiopatología, tienen un tratamiento y un pronóstico diferente. El denominador común es una lesión endotelial con formación de trombos en la microcirculación que condiciona una isquemia tisular con clínica sistémica dependiente de los órganos implicados, junto con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (AHMA) caracterizada por la detección de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis sanguíneo y un Coombs directo (CD) negativo.

Según la etiología del proceso se identifican dos subtipos de límites mal definidos. En primer lugar, las denominadas clásicamente MAT primarias, que incluyen la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y las diferentes variedades de síndrome hemolítico urémico (SHU), en las que es difícil identificar el evento desencadenante. El segundo grupo es más heterogéneo y engloba las MAT secundarias, asociadas a un agente etiológico más o menos evidente (fármacos, infecciones, neoplasias, trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, enfermedades autoinmunes...).

Las MAT en general, pero especialmente las primarias, son una urgencia que requiere un rápido y correcto manejo terapéutico inicial que condiciona el pronóstico de los pacientes. Ante su sospecha clínico-biológica está indicado iniciar, lo antes posible, el recambio plasmático (RP), recomendándose la realización en las primeras 4-6 horas desde la llegada del paciente a urgencias⁽¹⁻³⁾.

Uno de los problemas más habituales en este tipo de procesos es la demora desde que el paciente llega a urgencias hasta que se orienta el diagnóstico de MAT primaria que condiciona el retraso del RP.

Con este protocolo, se intenta dar una serie de recomendaciones que permitan unificar el manejo de estas enfermedades y sirvan de base a los especialistas para el diagnóstico urgente de la MAT.

3.2. Clasificación

El concepto de **MAT** está bien establecido. Sin embargo, la clasificación de los diferentes cuadros clínicos incluidos en esta entidad es complicada, posiblemente, por las distintas denominaciones que se han empleado para designarlos y por el solapamiento de muchos de ellos que dificultan el diagnóstico (Tabla1)⁽⁴⁾.

En la práctica, se distinguen tres grandes grupos:

- **MAT primarias:** conjunto de síndromes agudos que cursan con daño orgánico sistémico debido a la microangiopatía, con etiología, pronóstico y tratamiento diferente, pero que inicialmente van a requerir un rápido y similar manejo. Este protocolo de actuación urgente va dirigido fundamentalmente a este grupo.
- **MAT secundarias:** clásicamente definidas así, que incluyen las asociadas con fármacos, infecciones virales, neoplasias, trasplante de órgano sólido y hematopoyético, enfermedades autoinmunes y reumáticas, nefropatías y el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) entre otras. Es muy importante la exclusión inicial de este grupo de MAT ya que, en general, no suponen una urgencia diagnóstico-terapéutica y el manejo va a ser diferente al de las primarias.
- **MAT en la gestación:** más que un grupo definido se considera una situación especial en la que encontramos dos escenarios diferentes. Por un lado, la gestación como causa desencadenante de una MAT primaria y por otra parte, una serie de entidades bien definidas exclusivas del embarazo que son la preeclampsia-eclampsia, el síndrome HELLP (*Hemolytic*

anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count) y el hígado graso agudo del embarazo.

3.3. Epidemiología

Se trata de enfermedades raras con una mayor incidencia en mujeres y en raza negra. Aunque existen pocos estudios, algunos autores han estimado la incidencia de casos sospechosos y confirmados de PTT o SHU⁽⁴⁾:

- Sospecha PTT-SHU: 11 casos/millón de habitantes por año.
- Diagnóstico de PTT-SHU: 4,5 casos /millón de habitantes por año.
- Diagnóstico de PTT: 1,7 casos/millón de habitantes por año.

3.4. Fisiopatología

Diversos factores genéticos y adquiridos se han implicado en la patogenia de las MAT.

3.4.1. ADAMTS13

La enzima ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13*) es una metaloproteasa que fragmenta los multímeros de muy alto peso molecular del factor de von Willebrand (FvW) sintetizado en las células endoteliales. El déficit de ADAMTS13 impide la escisión de los multímeros del FvW condicionando la agregación de las plaquetas y produciendo trombos en la microcirculación.

Existen dos mecanismos que conducen a un déficit de ADAMTS13:

- **Congénito:** en el que alteraciones genéticas bloquean la síntesis de la enzima. También se conoce como síndrome de Upshaw-Schulman.
- **Adquirido:** engloba la mayoría de los casos. Existen diferentes procesos (gestación, inflamación, infección) que provocan un daño endotelial que altera las moléculas de ADAMTS13 e induce la formación de neoantígenos con aparición de anticuerpos inhibidores frente a la enzima⁽⁵⁾. Estos eventos actúan como auténticos desencadenantes y no como cuadros secundarios de MAT.

Se han descrito algunas situaciones en las cuales los niveles de ADAMTS13 se encuentran disminuidos: embarazo, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES), sepsis grave, CID...⁽⁴⁾

En estos casos, el descenso es mucho menos marcado que en la PTT y raramente la actividad del enzima es inferior al 30%.

La actividad de ADAMTS13 permite diagnosticar y diferenciar la PTT del resto de MAT:

- <10%: característico de PTT.
- 10-50%: indeterminado, no sugestivo de PTT.
- >50%: normal.

Finalmente, la detección de anticuerpos inhibidores discrimina entre PTT congénita si no los hay y PTT adquirida en el caso de que estos sean positivos.

3.4.2. Complemento

El sistema del complemento está integrado por un conjunto de proteínas plasmáticas asociadas entre sí que se activan secuencialmente y participan en la inmunidad natural frente a diversos patógenos. Existen 3 vías: la clásica, la de las lectinas y la alternativa, que confluyen en una vía común con la formación del complejo de ataque de membrana (CAM). Una serie de mecanismos de activación e inhibición actúan en diversos niveles aumentando la complejidad del funcionamiento de este sistema.

La vía alternativa es la implicada en la patogénesis del SHU, especialmente el SHU atípico (SHUa). Básicamente, el SHUa se caracteriza por presentar una disregulación de la vía alternativa del complemento que origina una activación excesiva y falta de protección de superficie endotelial que provoca inflamación, lesión de las células endoteliales, activación plaquetaria y leucocitaria, trombosis sistémica en macro y microcirculación con especial preferencia por la circulación renal.

Se conocen dos mecanismos de alteración del complemento:

- **Anomalías genéticas:** por mutaciones de los genes implicados en la síntesis de los componentes de convertasa que conllevan un aumento de la función (Factor B y C3) o defecto de las proteínas reguladoras de la activación de complemento en superficie endotelial (Factor H, I, MCP).
- **Anomalías adquiridas:** por formación de anticuerpos frente a componentes del complemento, normalmente frente al factor H que es el principal regulador de la vía alternativa, provocando un defecto funcional en la protección del endotelio frente al complemento.

Por último, recordar que solo en el 40-60% de los pacientes con SHUa se identifican mutaciones de la vía alternativa del complemento.

3.4.3. Agentes infecciosos

Algunos microorganismos producen toxinas capaces de dañar el endotelio vascular y desencadenar una MAT, como las enterobacterias y el neumococo que producen, respectivamente, toxina Shiga y neuraminidasa. Otras especies causan la MAT mediante mecanismos indirectos sin mediación de toxinas.

Toxina Shiga

Entre los agentes patógenos productores de toxina Shiga (o verotoxina) se incluyen por orden de frecuencia tres subtipos de *Escherichia coli*, O157:H7, O104:H4 y O111 y más raramente la *Shigella dysenteriae* tipo 1. Esta toxina produce una MAT con lesión del glomérulo renal que puede extenderse hasta la arteriola aferente⁽⁶⁾. La infección por uno de estos microorganismos suele ser la causa responsable del SHU clásico, actualmente denominado SHU asociado a toxina Shiga o STEC-SHU (Infección por *E. coli* o *Shigella*) y es más frecuente, pero no exclusivo, de niños de 2 a 6 años de edad. Aunque solo el 5-15% de los pacientes que presentan una gastroenteritis asociada a STEC acaba desarrollando un SHU.

Neumococo

La neuraminidasa producida por *Streptococcus pneumoniae* elimina el ácido *N*-acetilneuramínico de las glicoproteínas de la membrana celular, exponiendo los antígenos T ocultos en los eritrocitos, plaquetas y células glomerulares. En el suero existen anticuerpos IgM anti-T, que pueden reaccionar frente a dichos antígenos produciendo el daño celular⁽⁶⁾.

Virus

Existen varios mecanismos por los cuales pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden desarrollar daño endotelial y MAT:

- Coinfección por agentes oportunistas.
- Acción directa del virus.

Otro virus implicado en la patogenia de las MAT, aunque poco frecuente, es el virus influenza H1N1.

En general, cualquier agente infeccioso puede ser desencadenante de cuadros de microangiopatía

3.4.4. Otros

Fármacos⁽⁷⁾

Los mecanismos por los cuales pueden desarrollar una microangiopatía son:

- **Dependiente de anticuerpos (dosis-independiente):**
 - o La **quinina** es el principal fármaco que se ha asociado al desarrollo de microangiopatía (hasta ahora se consideraba el único con este mecanismo de acción). Se usa en el tratamiento de los calambres musculares pero también se encuentra en algunas bebidas comerciales y la exposición a dicha sustancia puede tener lugar meses o años previos al cuadro.
 - o Otros fármacos más excepcionales son: oxaliplatino, vancomicina...
- **Dosis dependiente que incluye:**
 - o Agentes quimioterápicos: gemcitabina, platinos, bevacizumab, sunitinib, BCNU, mitomicina C y pentostatina.
 - o Inmunosupresores: inhibidores de la calcineurina (en especial la ciclosporina y menos frecuente el tacrolimus) e inhibidores de la vía m-TOR, entre otros.
 - o Antiagregantes: ticlopidina y clopidogrel.
 - o Antivirales: valganciclovir.

Neoplasias

Se ha observado MAT en pacientes con adenocarcinomas mucinosos diseminados no tratados. Aunque clínicamente pueden parecer una PTT, los niveles de ADAMTS13 no descienden tan marcadamente y la afectación renal es infrecuente.

Enfermedades autoinmunes

Incluyen el síndrome antifosfolípido (SAF), LES, AR, crisis esclerodérmicas renales... Pueden desencadenar una MAT mediante dos mecanismos, actuando como desencadenante de PTT o produciendo una microangiopatía asociada a la propia enfermedad autoinmune. Los niveles de actividad del ADAMTS13 suelen estar disminuidos, con frecuencia por debajo del 25%, aunque no suelen descender a niveles de PTT⁽⁸⁾.

Trasplante

Tanto el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como el de órganos sólidos (TOS) pueden originar cuadros de microangiopatía:

- Trasplante renal: rechazo humoral hiperagudo, por fármacos inmunosupresores o por recidiva de SHUa.

- TPH: además de los fármacos inmunosupresores y la toxicidad de la quimioterapia, las infecciones y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) son también desencadenantes. Todos estos factores se han confirmado en un estudio retrospectivo en el cual, el número de esquistocitos en el día +14 del trasplante predecía el desarrollo de la MAT⁽⁹⁾.

Gestación

En este contexto se describen dos situaciones diferentes (tabla 2)⁽¹⁰⁻¹²⁾:

- En el embarazo se produce un descenso de los niveles de ADAMTS13. La gestación puede ser un desencadenante de un síndrome PTT o un SHU de *novo* o condicionar una recaída.
- Algunas complicaciones del embarazo llevan asociadas el desarrollo de microangiopatía. Son entidades que suelen aparecer en el tercer trimestre y su resolución suele requerir la finalización de la gestación. Dentro de este grupo se incluyen:
 - o Preeclampsia/eclampsia: generalmente aparecen en el tercer trimestre del embarazo. Se caracterizan por la aparición de proteinuria (>0,3 g/día), hipertensión arterial (>140/90) y en un 15% de casos MAT. En el caso de la eclampsia también suelen presentar convulsiones.
 - o Síndrome HELLP: se presenta en el tercer trimestre de la gestación o en el periodo postparto. Entre un 10 al 20% de las preeclampsias evolucionan a este síndrome que cursa con elevación de las enzimas hepáticas junto con la microangiopatía.
 - o Hígado graso agudo del embarazo: entidad poco frecuente que se asocia a clínica abdominal (dolor, ictericia), aumento de bilirrubina y transaminasas, afectación de la función renal, hipoglucemia y CID.

Miscelánea

Menos frecuentemente, se han descrito casos de MAT en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, con diagnóstico de hipertensión maligna o en el contexto clínico de una CID.

3.5. Clínica

En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento precoz de las MAT primarias (PTT o SHU) hacen que sean escasos los pacientes que debutan al diagnóstico con la sintomatología descrita inicialmente en la péntada de Moschowitz (AHMA, trombocitopenia, clínica neurológica, insuficiencia renal y

fiebre). Hoy en día, solo la AHMA y la trombocitopenia, sin causa justificable, son requisitos necesarios para establecer el diagnóstico de MAT.

3.5.1. Anemia hemolítica microangiopática

La astenia de intensidad variable suele reflejar una anemia de instauración brusca. La AHMA aparece por destrucción de los hematíes al atravesar los capilares trombosados. A nivel biológico se caracteriza por:

- Detección de esquistocitos en el frotis de sangre periférica (SP).
- CD negativo o débilmente positivo.

Los **esquistocitos** son restos de hematíes fragmentados por los microtrombos que se forman en la microcirculación. Con el microscopio se observan diferentes formas: esquizocitos o hematíes fragmentados, esquistocitos o hematíes con forma de “casco” o en “sombrero de polichinela” y, en ocasiones, también se encuentran esferocitos y eritroblastos⁽¹³⁾.

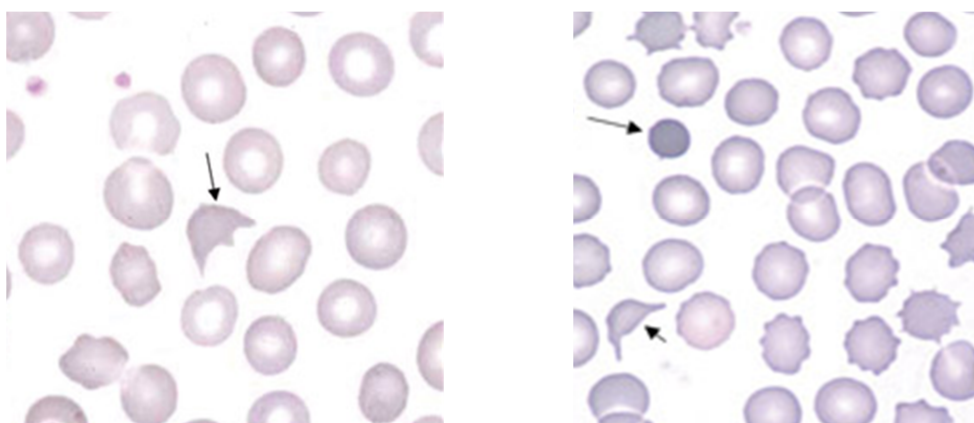


Figura 1. Sangre periférica con un hematíe en “casco” o “en sombrero de polichinela” (flecha). (May-Grünwald-Giemsa, x1000)⁽¹³⁾.

Figura 2. Frotis de sangre periférica típico de la MAT con esferocitos (flecha larga) y esquistocitos (flecha corta). (May-Grünwald-Giemsa, x1000)⁽¹³⁾.

La detección aislada de esquistocitos no tiene necesariamente significación patológica. Se considera anormal cuando el porcentaje de esquistocitos es superior al 1% de los hematíes (equivalente a >2 esquistocitos por campo de 100 aumentos)⁽¹⁴⁾. El recuento debe efectuarse sobre un mínimo de 1000 hematíes.

3.5.2. Trombocitopenia

De intensidad variable, generalmente es más acusada que la anemia, en especial en los casos de PTT en donde la cifra suele ser inferior a 20.000

plaquetas/mm^{3(5,15)}. Puede o no asociarse a complicaciones hemorrágicas, sobre todo mucocutáneas.

3.5.3. Otros síntomas⁽¹⁶⁾

La clínica dependerá de los órganos implicados, pudiendo afectar a cualquier sistema, siendo más frecuente la sintomatología renal, neurológica, digestiva o cardíaca, y muy rara la pulmonar.

Las **complicaciones renales** suelen ser más características de las diferentes variantes de SHU así como de la MAT relacionada con la quinina⁽⁴⁾. Además de alteraciones urinarias como proteinuria y hematuria, puede aparecer insuficiencia renal aguda que puede llegar a requerir diálisis, con resolución o no del cuadro renal.

La **clínica neurológica** se presenta con mayor frecuencia en la PTT pero afecta al 48% de SHU. Puede ser muy variada desde cefalea hasta coma, pasando por confusión, convulsiones y cuadros neurológicos con focalidad que simulen un ictus. Suele revertir en los primeros días tras la instauración de las medidas terapéuticas adecuadas.

La **afectación digestiva** es común en los pacientes con SHU típico, con aparición de diarrea sanguinolenta, dolor abdominal, náuseas y vómitos, debido a la infección por cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga. Sin embargo, de manera similar puede aparecer con menos frecuencia en el resto de MAT primarias debido a una isquemia intestinal por la formación de microtrombos.

Menos frecuente es la **sintomatología cardíológica**, que puede ser fatal en forma de infarto agudo de miocardio que, en ocasiones, puede enmascarar el diagnóstico de MAT.

Cualquier otro órgano puede estar afectado, por lo que la sintomatología puede ser muy heterogénea complicando el diagnóstico.

3.6. Diagnóstico

3.6.1. Sospecha diagnóstica → Protocolo de urgencias

La sintomatología de estos síndromes puede ser muy inespecífica, incluyendo casos paucisintomáticos junto con cuadros de extrema gravedad. El diagnóstico sigue siendo clínico y la presencia de AHMA y de trombocitopenia sin causa que la justifique, debe hacer sospechar esta enfermedad.

La anamnesis y exploración física deben incluir:

- Valoración de síntomas o signos neurológicos, gastrointestinales, renales, cardíacos, fiebre, astenia o diátesis hemorrágica.

- Tiempo de evolución de la clínica ya que suelen tratarse de procesos de curso agudo.
- Evaluación de posibles agentes causales: fármacos, infecciones, neoplasias, trasplante, etc.

Pruebas complementarias iniciales con resultados esperables:

- Hemograma: anemia y trombocitopenia, con leucocitos normales o discretamente elevados.
- Bioquímica: aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y de bilirrubina (a expensas de la indirecta), posible elevación de la cifra de creatinina y de urea.
- Hemostasia: sin alteraciones relevantes.

Ante la detección de anemia, trombocitopenia y/o clínica asociada, se debe consultar al hematólogo de guardia, si hay fallo renal agudo también al nefrólogo de guardia, así como ampliar las pruebas complementarias iniciales.

Ampliación de las pruebas complementarias con resultados esperables:

- Bioquímica: LDH y bilirrubina indirecta elevadas (si no se han solicitado previamente).
- Hemograma: incluir reticulocitos (aumentados).
- Frotis de sangre periférica: presencia de esquistocitos en proporción variable (>1%). Confirmación de la trombocitopenia.
- Hemostasia: completa con D-dímeros (resultados variables).
- Solicitar CD al Banco de Sangre (negativo o positivo débil).
- Anormales y sedimentos: sin alteraciones o presencia de proteinuria.
- Toxina Shiga en heces si procede por sospecha clínica.
- Test de gestación, si procede.

En la tabla 3 se resumen las principales características que hacen sospechar un cuadro de PTT o un SHU. Ante estos hallazgos, valorar iniciar recambio plasmático (RP) lo antes posible.

3.6.2. Confirmación diagnóstica

Ante la sospecha de MAT se debe ampliar el estudio al día siguiente de la guardia completando la analítica ordinaria que permita confirmar el diagnóstico de la microangiopatía (anexo 1).

Pruebas complementarias ordinarias:

- Hemograma con reticulocitos y frotis de SP con nueva valoración de la morfología (% de esquistocitos).
- Niveles de haptoglobina y hemoglobina libre. Intentar procesar también muestra extraída durante la guardia previa al RP.
- Serologías víricas: VIH, virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC)
- Gripe A y B en secreción nasal, si procede.
- Estudio de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles (ENA), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), factor reumatoide (FR) y crioglobulinas.
- Parámetros analíticos SAF: anticoagulante lúpico (ACL), Ac anti-cardiolipina y anti-B2 glicoproteína.
- Estudio del complemento: C3 y C4 (laboratorio H. La Fe). Si sospecha de SHUa, se valorará solicitar estudio de genético de complemento con la muestra extraída durante la guardia.
- Niveles de vitamina B12.
- Estudio de homocisteína y ácido metilmalónico, si procede.
- Otros, según sospecha diagnóstica.

3.7. Tratamiento (anexo 2)⁽¹⁷⁾

3.7.1. Recambio plasmático urgente

El diagnóstico de sospecha de MAT primaria (PTT o SHU) conlleva la realización de RP incluso cuando se trata de pacientes gestantes. El diagnóstico precoz y el inicio rápido del RP son fundamentales en la evolución y pronóstico del paciente. Se aconseja realizar el RP en las primeras 4-6 horas tras la llegada del paciente a urgencias⁽¹⁻³⁾. Algunos cuadros de MAT diferentes a la PTT o al SHU asociados con agentes causales bien definidos, requieren, ocasionalmente, por su mala y rápida evolución tratamiento con RP⁽¹⁸⁾. Los casos con predominio del deterioro de la función renal sugestivos de un SHUa, inicialmente también se benefician de RP⁽¹⁹⁾.

Los subtipos de MAT en los que no está indicado el RP son⁽²⁰⁾:

- PTT congénita (síndrome de Upshaw-Schulman): inicialmente es indistinguible de una PTT adquirida y durante la guardia son subsidiarios de recibir RP urgente. Una vez obtenido los niveles de ADAMTS13 y los títulos de anticuerpos inhibidores de la enzima, si se confirma dicho síndrome, se suspenderán los RP y se programarán transfusiones periódicas de plasma.
- SHU típico: tanto para las asociadas a la STEC como al neumococo.

- MAT secundarias: en general, el tratamiento será el de la causa desencadenante. Sin embargo, durante las primeras horas de la evolución, el cuadro puede ser difícil de diferenciar de la PTT o del SHU. Dentro de este grupo, las entidades en las cuales no se ha encontrado beneficio del RP son las neoplasias diseminadas y las MAT secundarias a quimioterapia, además, parece controvertido en las asociadas a TPH.

En general, dos situaciones clínicas diferentes son posibles ante la sospecha diagnóstica de MAT primaria (PTT o SHU) (anexo 3):

1. **Paciente con anemia y/o trombocitopenia moderada-leve y paucisintomático:** normalmente se detecta un discreto aumento de los parámetros de hemólisis y ausencia o número bajo de esquistocitos en SP. En estos casos se puede optar por una monitorización inicial con valoración clínico-biológica cada 4-6 horas, evaluando progresión de los síntomas y resultados analíticos (plaquetas, hemoglobina y esquistocitos). Si existe un empeoramiento tanto a nivel analítico como clínico hay que iniciar el RP.
2. **Anemia y/o trombocitopenia grave y/o paciente sintomático:** en la que se incluyen a la mayoría de los pacientes con MAT primaria. En estos casos, se debe contactar rápidamente con:
 - a. Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para ingreso del paciente y realización de RP en dicha unidad.
 - b. Personal de enfermería de guardia localizada de la Sección de Aféresis: 440796 o 440821 que realizará el procedimiento.
 - c. Banco de Sangre para organizar los requerimientos necesario de plasma fresco congelado cuarentenado para la sesión inicial de aféresis (1-1,5 volemias que equivale a 50-60 mL/Kg de peso).
 - d. Si no hay suficiente plasma cuarentenado en el Banco de Sangre se llamará al Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV) para solicitar las unidades necesarias: 971557 (sección de fraccionamiento) o 971600 (centralita). Si no hubiera existencias suficientes de este tipo de plasma en el CTCV se sustituirá, aunque es menos efectivo, por plasma fresco inactivado con azul de metileno.

Antes de iniciar el recambio plasmático, es imprescindible realizar los siguientes procedimientos:

- Extraer muestras para estudio de la actividad del ADAMTS13 y del complemento.
- Si existe afectación gastrointestinal, confirmar que sea solicitada la prueba de la toxina Shiga urgente a microbiología y valorar resultado.
- Cursar serologías víricas (se van a transfundir hemoderivados): VIH, VHA, VHB, VHC.

- Cursar firma de consentimientos informados para: transfusión de hemoderivados, recambio plasmático terapéutico, colocación de vía central.
- Test de gestación (si procede y no se ha realizado previamente).

ADAMTS13

Hay que extraer las muestras antes del RP, de transfundir al paciente y de iniciar terapia con inmunosupresores, incluyendo los casos en los que se opte por monitorización aunque no se realice el RP. Deben extraerse dos tubos de sangre periférica en citrato (tapón azul) de 5 mL, rotular los tubos con el nombre del paciente y fecha de extracción, cumplimentar el formulario de recogida de datos (ver más adelante “documentos”) y guardar los tubos en nevera a 4°C en el Banco de Sangre hasta el envío. Es esencial que la muestra se envíe a primera hora de la mañana siguiente junto con el formulario cumplimentado al laboratorio de Hemostasia (4ª planta de la torre A) para intentar obtener los resultados si es posible dentro de las primeras 24 horas.

Complemento

La obtención de la muestra se debe realizar antes del RP y/o transfusión urgente, tratamiento inmunosupresor o administración de Eculizumab. Se extraerá un tubo con 5-10 ml de sangre anticoagulada con EDTA y otro con 10 ml de sangre en tubo seco sin gel para suero. La muestra será centrifugada y posteriormente se separará el plasma del tubo de EDTA (etiquetar tubo “plasma EDTA”) y el suero del tubo seco (etiquetar tubo “suero”). Se conservarán congelados a -80°C en el Banco de Sangre tanto los tubos originales que contienen el pellet y el coágulo como los tubos obtenidos con plasma y suero tras realizar la separación.

Una vez obtenidos los resultados de ADAMTS13 y el resto de pruebas complementarias, se valorará enviar las muestras para un eventual estudio genético y de anticuerpos frente al complemento al laboratorio externo de forma programada.

Toxina Shiga

Se solicitará ante la sospecha de una MAT primaria con afectación gastrointestinal antes de iniciar el RP. Si es positivo apoyará el diagnóstico de SHU típico que no tiene indicación inicial de RP.

Consiste en un inmunoensayo enzimático para la detección cualitativa de las toxinas Shiga 1 y 2 (Stx1 y Stx2). Se debe realizar antes de la administración de antibióticos. Se obtendrá una muestra fecal preferentemente fresca (no en torunda) que se remitirá al laboratorio de microbiología de urgencias junto con

la solicitud de la prueba debidamente cumplimentada. Se contactará con el microbiólogo de guardia. Los resultados serán informados durante la guardia (1-2 horas).

3.7.2. Corticoterapia

La mayoría de los cuadros de PTT y SHU que requieren RP urgente van a tener una base autoinmune, en especial, si la sospecha diagnóstica es de PTT, por lo que ante un nuevo diagnóstico de PTT o SHU se recomienda iniciar corticoides a dosis altas: 1,5-2 mg/kg/día de metilprednisolona por vía iv, repartida en tres dosis al día^(17,20).

3.7.3. Otras medidas

Transfusión de concentrado de hematíes

Seguir criterios habituales de indicación de transfusión en función de la clínica y de la analítica del paciente.

Transfusión de plaquetas

En general, debe evitarse aunque no está contraindicada. Se transfundirá ante situaciones clínicas graves o de riesgo hemorrágico (sangrado activo, proceso invasivo...). Idealmente, en caso de requerir transfusión de plaquetas esta debería realizarse tras el RP y no antes.

Diálisis urgente

En caso de afectación renal se valorará la indicación de diálisis por parte del nefrólogo de guardia.

3.7.4. Tratamiento programado (anexo 1)

Recambio plasmático programado

La indicación se realizará en función de los resultados de las pruebas complementarias, especialmente, según los niveles del ADAMTS13.

Eculizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a la fracción C5 del complemento, que bloquea la formación del complejo de ataque de membrana.

En situación de urgencia ante un nuevo diagnóstico de MAT no va a estar indicado hasta completar el proceso de diagnóstico de sospecha de SHUa

salvo que se trate de una recaída. En esta situación, el Eculizumab es el tratamiento de primera línea. En función de las pruebas complementarias posteriores, se decidirá su administración para los pacientes con SHUa confirmado.

Otros

Existe una amplia gama de tratamientos para el manejo de las MAT de forma diferida que no son tema de discusión en este protocolo, como: rituximab, inmunosupresores, N-acetilcisteína, esplenectomía...

3.8. Bibliografía

1. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol.* 1995 Jun;70(6):319-23.
2. Díaz-Cremades J, Fernández-Fuertes F, Ruano JA, Tapia M, Soler S, et al. Concurrent thrombotic thrombocytopenic purpura and antiphospholipid syndrome: a rare and severe clinical combination. *Br J Haematol.* 2009 Nov;147(4):584-5.
3. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):323-35.
4. George JN. Causes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, Sept. 2014.
5. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc).* 2011 Apr 30;136(12):534-40.
6. Niaudet P. Overview of hemolytic uremic syndrome in children. In *UpToDate*, Basow, DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, Jul. 2014.
7. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, Terrell DR, Vesely SK, Aster RH, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma Registry and the Blood Center of Wisconsin. *Am J Hematol.* 2015 May;90(5):406-10.

8. Matsuyama T, Kuwana M, Matsumoto M, Isonishi A, Inokuma S, et al. Heterogeneous pathogenic processes of thrombotic microangiopathies in patients with connective tissue diseases. *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):371-8.
9. Ruíz M, Parody R, Espigado I, Falantes JE, González J, et al. Microangiopatía trombótica relacionada con el trasplante de progenitores hematopoyéticos. LVI Reunión Nacional de la AEHH. XXV Congreso de la SETH. Madrid noviembre 2015. Resumen PO-058.
10. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2013;121:38-47.
11. George JN. Thrombocytopenia in pregnancy. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
12. Romero S. MAT y embarazo. *Revista Valenciana de Hematología y Hemoterapia.* 2014;2:15-16.
13. Woessner S, Florensa L. *La Citología Óptica en el Diagnóstico Hematológico.* 5ª ed. Acción Médica, S.A. y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia, 2006.
14. Burns ER, Lou Y, Pathak A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 2004 Jan;75(1):18-21.
15. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1847-8.
16. George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. In UpToDate Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, Sept. 2014.
17. Contreras E, De la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc).* 2015 Apr 8;144(7):331.e1-331.e13. doi: 10.1016.
18. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(6):759-66.
19. Cataland SR, Wu HM. How I treat: the clinical differentiation and initial treatment of adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2014 Apr 17;123(16):2478-84.
20. Kaplan AA, George JN. Treatment and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndromes in adults. In UpToDate Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, Sept. 2014.

3.9. Glosario

ACL: anticoagulante lúpico

AHMA: anemia hemolítica
microangiopática

ANA: anticuerpos antinucleares

ANCA: anticuerpos anticitoplasma
de neutrófilo

AR: artritis reumatoide

CAM: complejo de ataque de
membrana

CD: Coombs directo

CID: coagulación intravascular
diseminada

CTCV: Centro de Transfusión de la
Comunidad Valenciana

EICH: enfermedad de injerto contra
huésped

ENA: anticuerpos frente antígenos
nucleares extraíbles

FR: factor reumatoide

FvW: factor de Von Willebrand

HELLP: Hemolytic anemia, Elevated
Liver enzymes, Low Platelet count

LDH: lactato deshidrogenasa

LES: lupus eritematoso sistémico

MAT: microangiopatía trombótica

SAF: síndrome antifosfolípido

PTT: púrpura trombocitopénica
trombótica

RP: recambio plasmático

SHU: síndrome hemolítico urémico

SHUa: síndrome hemolítico urémico
atípico

SP: sangre periférica

STEC: *E. Coli* productora de toxina
Shiga

TOS: trasplante de órgano sólido

TPH: trasplante de progenitores
hematopoyéticos

VHA: virus de la hepatitis A

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia
humana

UCI: unidad de cuidados intensivos

4. REGISTROS

No procede.

5. DOCUMENTOS

1. Plantilla de solicitud para la determinación de ADAMTS13

DATOS DEL REMITENTE	DATOS DEL PACIENTE o ETIQUETA
Nombre:	Nombre:
Teléfono:	Apellidos:
E-mail:	Edad:
Hospital/Servicio:	SIP:

DATOS GENERALES
Fecha y hora de extracción de la muestra:
<i>NOTA: si la muestra se va a remitir antes de las 48 horas al laboratorio de la UHT, mantener en nevera a 4°C. Si la muestra se estima que se remitirá pasadas 48 horas, separar el plasma y congelar a -20°C.</i>

DATOS CLÍNICOS		
Afectación neurológica ☐	Afectación hepática ☐	Afectación renal ☐
Diarrea ☐	Toxina Shiga + ☐	Antecedente PTT/SHU ☐
Coagulopatía consumo ☐	Enfermedad autoinmune ☐	Sepsis ☐
Embarazo/parto ☐	Eclampsia/pre-eclampsia ☐	Síndrome HELLP ☐
Trasplante: órgano sólido ☐	Hematopoyético ☐	Neoplasia activa ☐
Recambio plasmático previo ☐	Fecha:	Quimioterapia ☐
Otros:		

DATOS DE LABORATORIO		
Hemoglobina (g/dL):	Plaquetas: (x 10 ⁹ /L):	Leucocitos (x 10 ⁹ /L):
Creatinina: (mg/dL):	Bilirrubina: (mg/dL):	LDH (U/L):
Esquistocitos (%):	Otros:	

(Ver en el reverso las instrucciones para la extracción de las muestras)

MUY IMPORTANTE

Momento de la extracción: Extraer la muestra de sangre **antes** de iniciar los recambios plasmáticos, realizar alguna transfusión de hemoderivados (plasma, plaquetas...) o administrar tratamiento inmunosupresor.

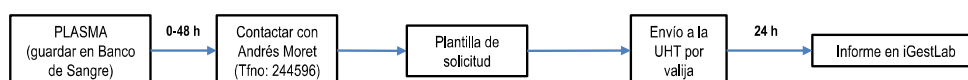
Pasos:

1. Extracción de **2 tubos** de 5 mL de sangre venosa en **citrato** (tapón azul).
2. Rotular los tubos con la identificación del paciente y fecha de extracción.
3. Enviar los tubos al Laboratorio de la Unidad de Hemostasia y Trombosis (Lab de UHT):
 - Desde otros centros, siempre en horario laboral y directamente al Lab de UHT.
 - En H La Fe, en horario laboral, directamente al Lab de UHT.
 - En H La Fe, durante la guardia, enviar al Banco de Sangre:
 - Si la muestra se va a remitir antes de las 48 horas al Lab de UHT, mantener en nevera a 4°C.
 - Si la muestra se estima que se remitirá pasadas 48 horas, separar el plasma y congelar a -20°C.

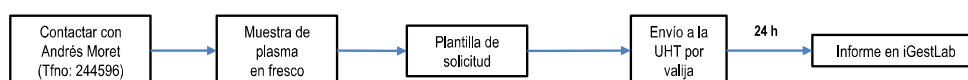
*Laboratorio de Hemostasia, Torre A, planta 4, Hospital La Fe
Avda. Fernando Abril Martorell, 106, 46026, Valencia
A/A. Andrés Moret/Santiago Bonanad
email: moret_and@gva.es
Teléfono: 961973052*

CIRCUITO DE ENVÍO DE MUESTRAS PARA LA DETERMINACIÓN DE ADAMTS13

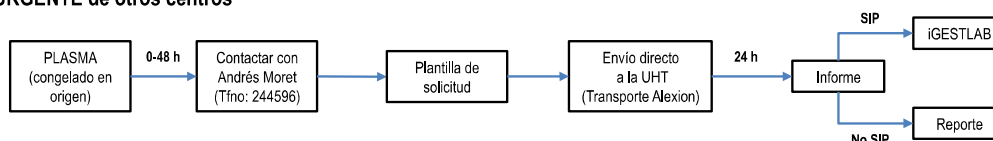
URGENTE La Fe



ORDINARIO La Fe

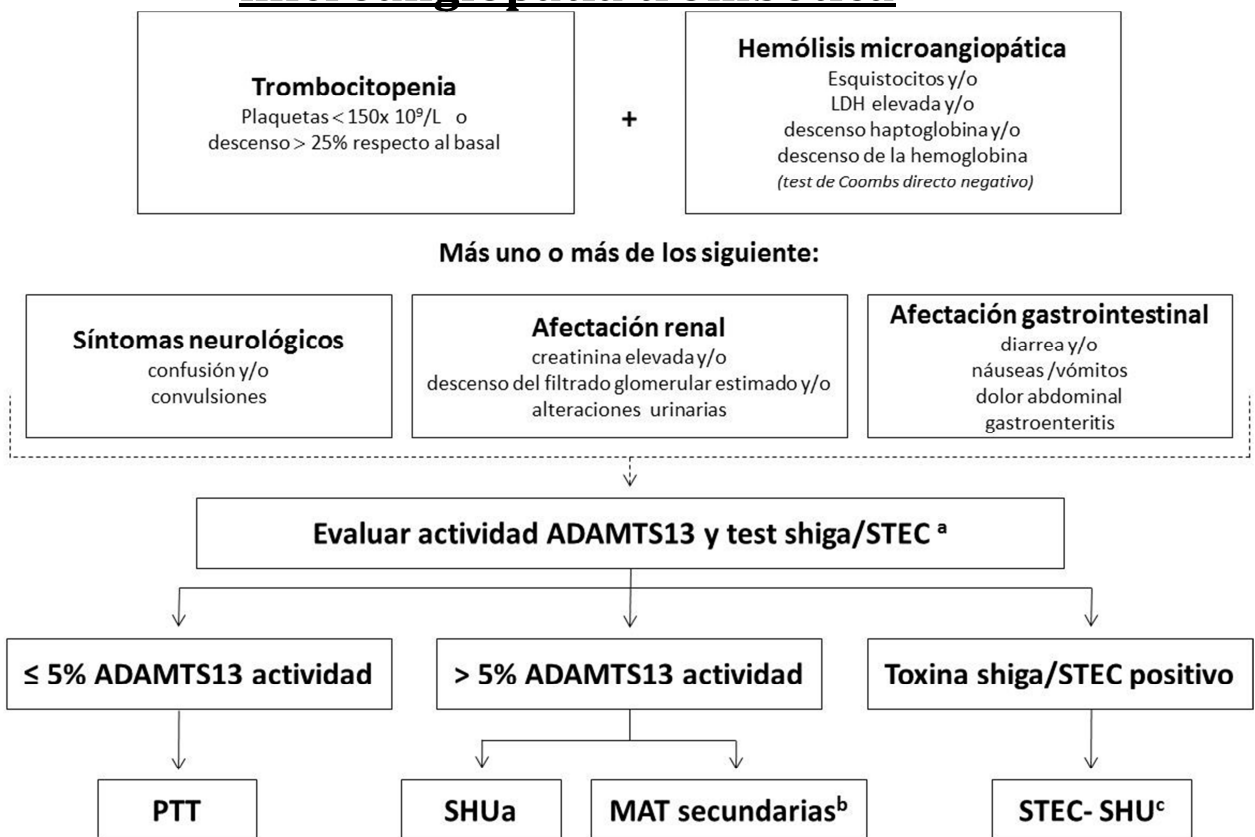


ORDINARIO y URGENTE de otros centros



2. Plantilla para la solicitud de la toxina Shiga

Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica



ADAMTS13: A *disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

MAT: Microangiopatía trombótica.

PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica.

SHUa: Síndrome hemolítico urémico atípico.

STEC-SHU: Síndrome hemolítico urémico ocasionado por *Escherichia coli* Shigatoxigénica.

^a La prueba de la toxina Shiga está indicada cuando existen antecedentes de afectación gastrointestinal.

^b Puede tratarse de la coexistencia de un SHUa con un desencadenante secundario de la MAT.

^c Excepcionalmente, en algunos pacientes con SHUa la infección por STEC puede precipitar el inicio de cuadro de MAT.

Detección de toxina Shiga

La prueba *SHIGA TOXIN QUICK CHECK* es un inmunoensayo enzimático de membrana rápido dirigido a la detección cualitativa y a la diferenciación simultánea de la toxina Shiga 1 (Stx1) y Shiga 2 (Stx2) en un único dispositivo de prueba.

La detección de toxina Shiga ayuda al diagnóstico de enfermedades causadas por *Escherichia coli* Shigatoxigénica (STEC) en pacientes con síntomas gastrointestinales.

Su diseño permite el empleo tanto de muestras fecales como en cultivos en caldo o placa obtenidos de muestras fecales.



Independientemente del resultado se realizará, simultáneamente, un **coprocultivo**

Manipulación de las muestras para pruebas fecales directas

IMPORTANTE: Recoger las muestras antes de administrar al paciente la primera dosis del antibiótico.

Se aconseja preferentemente utilizar muestras fecales frescas (no torundas).

Para el envío de muestras desde centros externos, las heces deben introducirse en un contenedor seco y hermético (p. ej. de orina) y remitirse refrigeradas con *frigolines* que permitan su conservación entre 2° y 8° C durante el transporte.

1. Rotular los envases con la identificación del paciente y fecha de la recogida.
2. Enviar los envases manteniendo la muestra refrigerada.

PASOS PARA EL ENVÍO

- Embalaje exterior rígido para muestras refrigeradas.
- Debe utilizarse un servicio de envío urgente para que se reciba al día siguiente como máximo. En el embalaje exterior debe constar el nombre, dirección y número de teléfono del expedidor y del destinatario.
- Una vez empaquetado, llamar al teléfono de atención al cliente de:

MRW: 93 451 85 33. Código de cliente OFICINA 644; cuenta 18090 e indicar que desean realizar un envío urgente en menos de 24h (el más urgente disponible).

- En caso de duda o imprevisto se puede llamar al siguiente número de teléfono: **609 55 10 00.**

Los datos necesarios para la **RECOGIDA** de la muestra por MRW son:

- **NOMBRE DEL HOSPITAL REMITENTE**
- **PERSONA DE CONTACTO. PLANTA Y DEPARTAMENTO**
- **TELÉFONO DE CONTACTO**
- **DIRECCIÓN**
- **POBLACIÓN**
- **HORARIO DE RECOGIDA**

DATOS DE ENVÍO:

Hospital Universitario La Fe Malilla
Servicio de Microbiología. Torre B, planta 3.
Bulevar Sur, s/n. 46026 Valencia
A la atención del Microbiólogo de Guardia
Teléfono: 961244000 ext. 412113

ES NECESARIO LLAMAR AL TELÉFONO INDICADO (961244000 ext. 412113) PARA AVISAR DE LA LLEGADA DE LA MUESTRA

Muy importante: EL RESULTADO SE FACILITARÁ POR TELÉFONO AL FACULTATIVO DE GUARDIA / RESPONSABLE DEL PACIENTE.

Imprescindible cumplimentar **TODOS** los datos siguientes.

Estudio de TOXINA-SHIGA

Muestra: Muestras fecales refrigeradas

IMPORTANTE: Recoger las muestras preferentemente antes de administrar al paciente la primera dosis del antibiótico.

HOSPITAL que realiza el envío:

Facultativo responsable del paciente:

Teléfono móvil del facultativo de guardia/responsable del paciente:

e-mail de contacto:

Paciente

- ☐ Nombre y apellidos
- ☐ Año de nacimiento
- ☐ Número de identificación del tubo
- ☐ Número SIP

Sexo

- ☐ Mujer
- ☐ Hombre

Fecha y hora de recogida de la muestra:

¿Ha recibido alguna dosis de antibiótico previo a la recogida?

- ☐ Sí. Fecha y hora de la primera dosis: _____
- ☐ No

Consistencia de las heces

- ☐ Líquidas
- ☐ Semi-líquidas
- ☐ Sólidas

6. ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de las MAT.

MAT Primarias		MAT Secundarias	
PTT congenita (Sd. Upshaw-Shulman)	Déficit congénito ADAMTS13	Fármacos	Toxicidad dosis dependiente, immune por anticuerpos
PTT adquirida	Déficit adquirido ADAMTS13	Neoplasias	Adenocarcinomas mucinosos, otros...
		Infecciones	VIH, VHC, virus influenza H1N1...
SHU típico	Enterobacterias STEC y neumococo	Trasplante	TPH, TOS
		Enfermedades autoinmunes	LES, AR, vasculitis ANCA+, crisis ES...
SHU atípico	Déficit adquirido y congénito del complemento o alteraciones DGKE y PLG	Nefropatías	GN C3, GM, nefropatía IgA
		Embarazo	Eclampsia/preeclampsia, hígado graso agudo, sd. HELLP
		Otros	SAF catastrófico, HTA maligna, CID...

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las MAT en el embarazo.

Parámetro	Eclampsia- preeclamp	HELLP	Hígado graso agudo	PTT	SHUa	SAF o catastrófico	LES
Hipertensión	+++	+++	+	+	++	+/-	++
Proteinuria	+++	++	+/-	+/-	++	+	+++
Náuseas/vómitos	+	+	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Dolor abdominal	+/-	++	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Ictericia	+/-	+/-	++	+/-	+/-	+/-	+/-
Neurológico	+	+	+	++	+/-	++	+
Trombocitopenia	+	+++	+	+++	+++	+	+
Hemolisis	+/-	+++	+	+++	+++	+/-	+
↑Bilirrubina	+/-	+++	+++	+++	+++	+/-	+/-
Fallo renal	+/-	+	++	+	+++	++	++
CID	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	+/-	+/-
↓Glucemia	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	+/-	+/-
↑Amonio	+/-	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
↑GOT/GPT	+	+++	+++	+/-	+/-	+/-	+
Relación con la gestación	3º trimestre	3º trimestre	3º trimestre	2º y 3º trimestre	Post- parto	En cualquier momento	En cualquier momento

Adaptada de Gernsheimer T, et al. Blood 2013.⁽¹⁰⁾

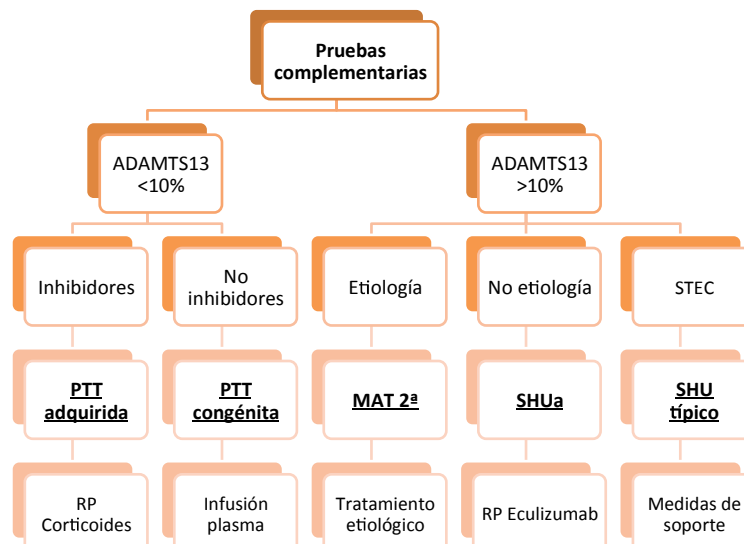
Blood. 2013;121:38-47

Tabla 3. Sospecha diagnóstica de MAT Primaria.

<u>Laboratorio</u>	
Trombocitopenia	Con frecuencia $<20 \times 10^9/L$
Anemia hemolítica microangiopática	Esquistocitos $>1\%$
	Coombs Directo negativo o débil positivo
	Reticulocitosis
	$\uparrow$ LDH, bilirrubina indirecta
Insuficiencia renal	$\uparrow$ creatinina+/-urea, proteinuria
Hemostasia con D-Dimeros	Generalmente normal
<u>Sintomatología</u>	
Clínica sugestiva de afectación de órgano diana	
Si gastrointestinal solicitar prueba toxina Shiga	
Descartar causas de MAT diferente a síndromes PTT-SHU	

Anexo 1. Valoración de resultados de pruebas complementarias.

Ingreso hospitalario
Algoritmo diagnóstico-terapéutico



Anexo 2. Guía del manejo urgente de la MAT.

**GUÍA DE MANEJO URGENTE
DE LA MAT PRIMARIA**



Objetivo

- Proporcionar una guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz y el tratamiento urgente de los pacientes con sospecha de microangiopatía trombótica (MAT).

Valoración Inicial Sospecha diagnóstica

Evaluación clínico-analítica:

Médico de Urgencias/Intensivista

- Anamnesis: síntomas neurológicos, gastrointestinales o cardíacos, alteraciones renales, diátesis hemorrágica, fiebre, astenia. Valorar tiempo de evolución.
- Hemograma: **trombocitopenia** con **anemia**, ¿discreta leucocitosis?
- Bioquímica sérica: ↑ LDH, ¿↑ bilirrubina?, ¿↑ creatinina?
- Hemostasia: sin alteraciones relevantes.
- Otras pruebas según sintomatología (TAC...).

→ Consultar con hematólogo de guardia

Diagnóstico sindrónico

Análisis y pruebas complementarias:

Intensivista/ Hematólogo

- Hemograma: reticulocitosis.
- Frotis de sangre periférica: **esquistocitos** en proporción variable, eritroblastos.
- Bioquímica sérica: **aumento de LDH y bilirrubina indirecta**.
- Hemostasia completa con D-dímeros (DD) generalmente normales.
- Sedimento y anormales: ¿proteinuria?
- Test de gestación (si procede).
- Coombs Directo (CD): **negativo** (o débil positivo).

→ Si fallo renal agudo contactar con Nefrólogo de Guardia.

Diagnóstico sindrónico

Hematólogo

Diagnóstico precoz de MAT primaria:

- Trombocitopenia* con frecuencia $< 20 \times 10^9/L$.
- Anemia hemolítica microangiopática* (esquistocitos + CD negativo).
- Aumento de LDH y bilirrubina indirecta.
- Tiempos plasmáticos, fibrinógeno y DD generalmente normales.
- Clínica sugestiva.
- Descartar MAT secundarias.

Si sospecha de PTT o SUHa iniciar recambio plasmático (RP) urgente

*Ausencia de otras causas que justifiquen estos hallazgos.

Diagnóstico sindrónico

Antes de iniciar RP urgente:

- Extraer muestras para estudio de actividad de ADAMTS13 y de complemento.
- Si antecedentes de afectación gastrointestinal solicitar prueba de la toxina Shiga.
- Cursar serologías víricas: VIH, VHA, VHB, VHC.
- Firmar consentimientos informados:
 - Transfusión de hemoderivados.
 - Recambio plasmático terapéutico.
 - Catéter venoso central (si precisa).

Diagnóstico sindrónico

Extracción y envío de muestra para ADAMTS13 y complemento (1):

1. Extracción de:
 - **2 tubos de citrato** de 5 mL (tapón azul) para estudio de ADAMTS13.
 - **5-10 ml de sangre con EDTA** (tapón morado) y **10 ml en tubo seco sin gel** (tapón marrón) para estudio de complemento.
2. Rotular tubos con datos de identificación del paciente y hora de extracción, cumplimentación de formularios de recogida de datos (*ver anexos en Servidor*).
3. Centrifugar y separar el plasma del tubo de EDTA y el suero del tubo seco.

Diagnóstico sindrónico

Extracción y envío de muestra para ADAMTS13 y complemento (2):

4. Entregar al personal de **Banco de Sangre** (junto con el formulario):
 - Mantener los tubos de citrato en nevera a 4°C hasta su envío al Laboratorio de Hemostasia y Trombosis (estudio ADAMTS13).
 - Almacenar a -80°C los tubos de EDTA y seco, junto con los tubos originales, hasta valorar su envío a laboratorio externo (estudio complemento).

Solicitud toxina Shiga:

1. Procesar muestra fecal fresca (no torunda).
2. Contactar y enviar con **Microbiólogo de Guardia** (Ext. 412113).

Diagnóstico sindrónico

Indicaciones de RP urgente:

1. Anemia y/o trombocitopenia grave o paciente sintomático:

- Iniciar lo antes posible (< 4-6 horas) en **Unidad de Cuidados Intensivos**.
- Contactar con:
 - ATS de guardia de Aféresis: **440796** o **440821**.
 - Banco de Sangre para solicitar plasma cuarentenado (cantidad: 1-1,5 vollemias).
 - Según existencias, llamar al Centro de Transfusión de la CV para petición de plasma: **971557 (fraccionamiento)** o **971600 (centralita)**.

2. Si paucisintomático y cifras aceptables de hemoglobina y plaquetas:

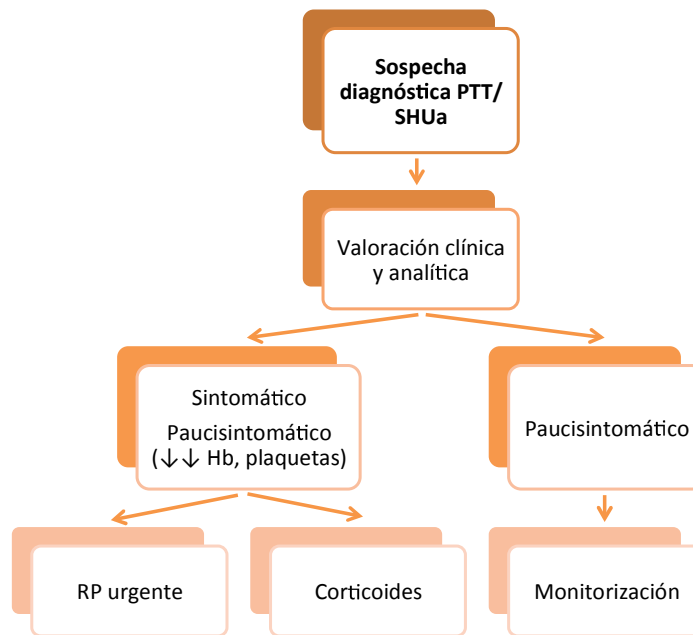
- Monitorización clínico-biológica.
- Si empeoramiento → **Iniciar RP**.

Diagnóstico sindrónico

Otras medidas terapéuticas:

- **Corticoides:**
 - En PTT idiopática junto con RP.
 - Prednisona 1,5-2 mg/kg/día iv en 3 dosis al día.
- **Transfusión de hematíes:**
 - Según criterios habituales (valorar cifra de hemoglobina y clínica).
- **Transfusión de plaquetas:**
 - En general debe evitarse. Transfundir sólo si la situación clínica grave lo requiere (sangrado activo, procedimiento invasivo...).

Manejo en Urgencias Algoritmo diagnóstico-terapéutico

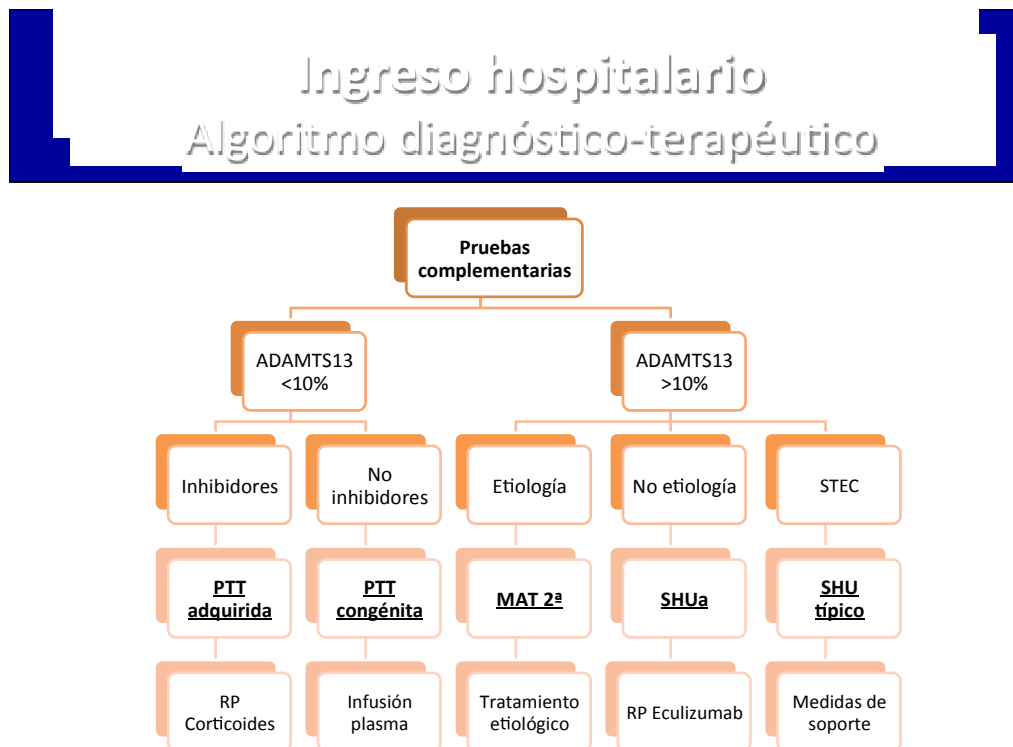


Confirmación etiológica Ingreso hospitalario

Pruebas complementarias y monitorización:

- Hemograma con morfología y reticulocitos.
- Haptoglobina y hemoglobina libre.
- Serología vírica: VIH, VHA, VHB, VHC.
- Gripe A y B en secreción nasal, si procede.
- Estudio de autoinmunidad: ANA, ENA, ANCA, FR, crioglobulinas.
- Parámetros analíticos SAF: ACL, Ac anti-cardiolipina y anti-B2 GP.
- Estudio del complemento: C3 y C4. Valoración estudio genético y autoinmune del completo de forma programada.
- Vitamina B12 y ácido fólico.
- Homocisteína y ácido metilmalónico, si procede.
- Otros, según sospecha diagnóstica.

Anexo 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico.



7. REVISIONES:

REV 01 (09/2015).

8. GRUPO ELABORADOR

Redactores:

Samuel Romero Domínguez

Amparo Sempere Talens

Revisado y aprobado por:

Santiago Bonanad Boix

Rosa Jannone Forés

Rafael Carbonell Vayá

Isidro Jarque Ramos

José Cervera Zamora

Iván Moreno Muñoz

Javier De la Rubia Comos

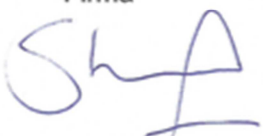
Santiago Mendizábal Oteiza

Jordi Espí Reig

Javier Pemán García

Inés Gómez Seguí

Elena Román Ortiz

ELABORADO	REVISADO	APROBADO
Residente Hematología y Hemoterapia Samuel Romero Domínguez Firma 	Adjunto Hematología y Hemoterapia Isidro Jarque Ramos Firma 	Grupo de Estudio de Microangiopatías Trom- bóticas del Hospital La Fe Firma
Adjunta Hematología y Hemoterapia Amparo Sempere Talens Firma 	Jefe sección UHT Hematología y Hemoterapia Santiago Bonanad Boix Firma 	Adjunta Nefrología Pediátrica Elena Román Ortiz Firma 