

ESTUDIO DEL PACIENTE CON TENDENCIA HEMORRAGICA

(SEGUNDA PARTE)

Dr. Salomón Grinspan K. *

PLAQUETAS

La plaqueta es el más pequeño de los elementos celulares sanguíneos y tan esencial y única en su función como el glóbulo rojo o el glóbulo blanco. Disminución en el número de plaquetas es una de las causas más comunes de hemorragia y aumento en el número puede paradójicamente resultar en hemorragia o trombosis. No ha sido hasta los últimos 10 a 15 años que los detalles de la morfología de las plaquetas y función se ha empezado a apreciar. Por lo tanto el estudio de la bioquímica y fisiología plaquetaria expandirá nuestro conocimiento sobre trombosis arterial cerebral, trombosis y sus consecuencias clínicas.

Las plaquetas vistas en el microscopio de luz presenta una apariencia simple pero cuando se miran con el microscopio electrónico aparecen más complejas. El diagrama esquemático de una plaqueta humana normal seccionada en el plano ecuatorial medio (ver diagrama en la siguiente página), muestra una membrana plaquetaria trilaminar, banda circunferencial de microtúbulos constituida por trombostenina con función citoesquelética de soporte. En la membrana existen receptores para ADP, serotonina, epinefrina, también adenilciclase y glicosil transferasa, los últimos dos aparentemente importantes para la adhesión y agregación plaquetaria. Además la atmósfera plasmática tiene factores V, XI, fibrinógeno. Como las plaquetas son "fragmentos del citoplasma de los megacariocitos", no poseen núcleo. Poseen un sistema canali-

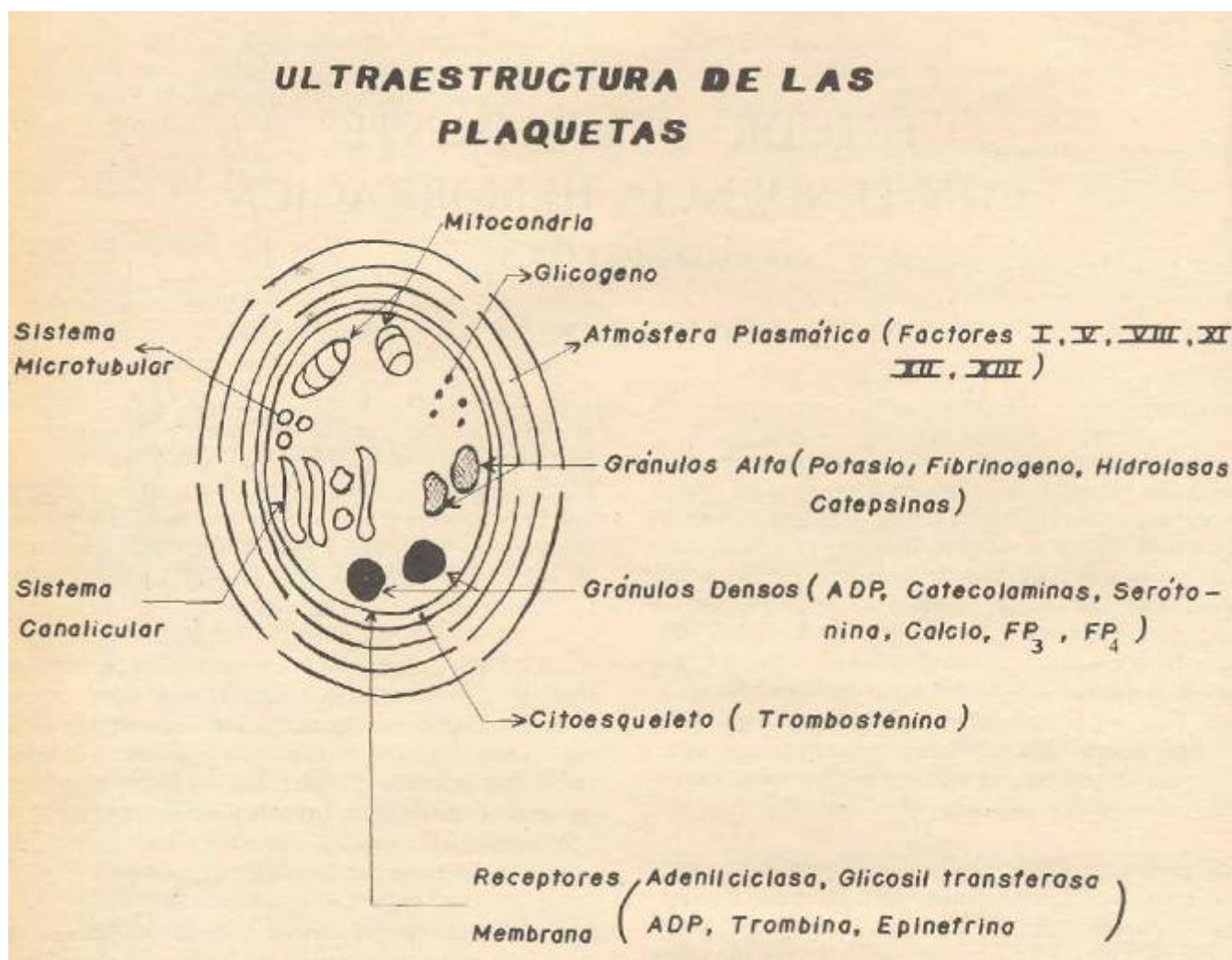
cular que conectan algunas estructuras internas con el exterior. Las plaquetas poseen mitocondria y por tanto poseen un ciclo aeróbico y anaeróbico. Poseen glicógeno y dos tipos de gránulos: alfa que contiene lisosomas como ser hidrolasas, catepsinas, fibrinógeno y potasio y gránulos densos conteniendo ADP, serotonina, epinefrina, Ca, factor plaquetario 3 y factor plaquetario 4.

FISIOLOGÍA. Como se ha mencionado la primera línea de defensa contra sangrado es el vaso sanguíneo. En efecto con excepción de los capilares los vasos sanguíneos se contraen en respuesta a la injuria lo que produce disminución del flujo sanguíneo en el sitio de **injuria**, lo que a su vez aumenta el contacto entre las plaquetas circulantes y las fibrillas de colágeno subendoteliales expuestas.

Las plaquetas proporcionan soporte endotelial al vaso lesionado, previniendo la migración de glóbulos rojos. Al faltar este soporte plaquetario como ocurre en las trombocitopenias se forman petequias. El tapón hemostático inicial o primario está formado por plaquetas y posteriormente cuando el sistema de coagulación se activa; se forma el tapón hemostático secundario (coágulo de fibrina) y retracción del coágulo para formar un tapón hemostático más efectivo.

Durante la formación del tapón plaquetario, una serie de eventos ocurren: las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial (a través del terminal activo galactosa de la molécula de colágeno), liberando adenosin difosfato que a su vez causa cambio de las plaquetas de disco a redondo con pseudopodos, constituyendo esto la primera fase de agregación reversible, la que es seguida de adhesión de las plaquetas unas a otras con liberación de las

* Profesor de Patología, Facultad de Ciencias Médicas y Jefe, Sección de Inmunohematología y Banco de Sangre, Hospital Escuela.



substancias (ADP, serotonina, fibrinógeno, trombina, factor V, FP_3 , FP_4) de los gránulos densos, constituyendo esto la fase segunda irreversible de agregación lo que resulta en la formación del tapón plaquetario.

Existe también interrelación entre plaquetas y el ciclo AMP, el que a su vez sirve de mediador para la respuesta de las prostaglandinas. La prostaglandina E_2 (PGE_2) es un potente agregador plaquetario y la PGE_1 inhibe la agregación plaquetaria y reacción de liberación y estimula la enzima adenilciclasa, elevando así el ciclo AMP.

Las plaquetas responden a agentes agregantes (ADP, epinefrina, colágeno, etc.) activando una fosfolipasa. Esta enzima libera ácido araquidónico

de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria.

El ácido araquidónico es entonces metabolizado por una serie de enzimas como serlaciclooxigenasa a endoperóxido cíclico, un agente agregador potente.

La enzima ciclooxigenasa es inhibida por aspirina y compuestos relacionados.

Existe íntima interacción entre plaquetas y factores de coagulación: a) Trombina es necesaria para liberar constituyentes lisosomales de las plaquetas incluyendo fosfatasa ácida, Beta Glucuronidasa, catepsinas, K etc. b) El FP_3 es esencial para la cascada de coagulación; en efecto plasma despro-

visto completamente de plaquetas no forma coágulo c) las plaquetas al ser lavadas (remoción del plasma) no se agregan, d) Fosfolípidos, Factores II y V está presentes en la superficie plaquetaria.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA.

- a) Historia y Examen físico (incluyendo historia de ingesta de drogas).
- b) Recuento de plaquetas.
- c) Tiempo de sangría.
- d) Estudios de agregación plaquetaria
- e) Retracción del coágulo
- f) Otros estudios (F P3, liberación de serotonina C14, pruebas de adhesión plaquetaria, etc.

TIEMPO DE SANGRÍA

Evalúa la respuesta plaquetaria y vascular a la injuria, es decir la habilidad para formar un tapón plaquetario efectivo. Si se realiza en forma correcta, es el Test de muestreo más adecuado para evaluar función plaquetaria.

El método de Ivy modificado es el más recomendado, mucho más sensitivo y específico que el método de Duke, pues este último puede dar valores normales en pacientes con trastornos moderados de función plaquetaria Prolongación del tiempo de sangrado ocurre en trastornos cualitativos de las plaquetas, Trombocitopenia, Drogas, Uremia Enfermedad de Von Willebrand, etc.

Normal: hasta 7 minutos.

El método de Ivy modificado se realiza manteniendo un esfingomanómetro en el brazo del paciente a 40 mm de Hg y utilizando un dispositivo estandarizado especial se hace una incisión en la piel (9 mm. de largo y 1 mm. de profundidad). Luego utilizando un papel filtro absorbente cada 30 segundos (para secar la sangre), se mide el tiempo en que el sangrado cesa.

RETRACCIÓN DEL COAGULO

Ya se mencionó anteriormente la importancia que tiene en hemostasis esta prueba sencilla y que a menudo no se le da la importancia debida. La formación y retracción del coágulo se encuentra alterada en trastornos cualitativos de las plaquetas, trombocitopenia, etc.

PRUEBA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA

En todo paciente con tiempo de sangría prolongado o en el que se sospecha un trastorno cualitativo de las plaquetas está indicado realizar pruebas de agregación plaquetaria.

Este estudio se hace utilizando un agregómetro, que es en realidad un fotómetro en el cual plasma rico en plaquetas es centrifugado a temperatura controlada y varios agentes agregantes en diferentes concentraciones como ser: epinefrina, ADP, colágeno, restocetma, etc. son añadidos.

La caída en la densidad óptica y por consiguiente aumento de la transmisión de la luz representa agregación plaquetaria, la que es registrado cuantitativamente. Existen también aparatos que registran simultáneamente la agregación plaquetaria y reacción de liberación. Por ejemplo con dosis bajas de ADP ($1 \times 10^{-6}M$) se produce una primera fase de agregación (reversible), seguido de disagregación Si se usan concentraciones mayores se producen ondas de primera y segunda fase de agregación o una sola fase por fusión de ambas. Epinefrina induce agregación primaria y también secundaria debido a liberación de ADP por las plaquetas.

Colágeno produce un período de retardo seguido de agregación, debido a liberación de ADP por plaquetas y por tanto en una forma indirecta mide liberación de ADP por las plaquetas.

RECUESTO PLAQUETARIO

Constituye junto con el tiempo de sangría y retracción del coágulo, una de las pruebas de muestreo más importantes para definir anomalías cuantitativas de las plaquetas. Además un recuento normal de plaquetas y tiempo de sangría prolongado es altamente sugestivo de trastorno plaquetario

cualitativo. El número normal de plaquetas es aproximadamente de 150,000 a 450,000. Trombocitopenia se define como recuento plaquetario menor de 100.000 plaquetas por mm³ y trombocitosis más de 450.000 mm³.

EXAMEN DEL FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA.

Representa la extensión morfológica del estado de los elementos hematopoyéticos, incluyendo las plaquetas. Permite identificar trombocitopenias secundarias o discrasias sanguíneas como causa de sangrado así como de otras condiciones cualitativas que pueden por si causar hemorragia y verifica el recuento plaquetario.

PRUEBA DE RUMPEL LEED (PRUEBA DE FRAGILIDAD CAPILAR)

Es una prueba que ayuda a establecer el diagnós-

tico de condiciones asociadas con aumento de fragilidad vascular (Vasculopatías) siendo en ocasiones el único hallazgo positivo en estas condiciones. Es también anormal en las trombocitopenias, algunos trastornos cualitativos de las plaquetas y en la Enfermedad de Von Willebrand. Otras pruebas de laboratorio más especializadas y necesarias para establecer el diagnóstico de algunos de los trastornos cualitativos de las plaquetas así como algunos trastornos cualitativos de las plaquetas se incluyen en la tabla No. 5.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LAS PLAQUETAS

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos y por lo tanto se forman a partir de estos en la médula ósea de donde son liberados a la circulación. La sobrevivencia media de plaquetas humanas es de 8 a 10 días. En el hombre aproximada-

TABLA No. 5

| CONDICION | F23 | | | | | LIBERACION SEROTONINA C ¹⁴ | FIBRINOGENO BOVINO |
|-----------------------------|-----|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| | | ADP | EPINEFRINA | COLAGENO | RISTOCETIN | | |
| Trombastenia glanzman. | ↓ | 0 | 0 | 0 | N | N | N |
| Atrombia esencial | S | 0 | 0 | 0 | N | N | N |
| Trastornos de liberacion | | 1a. fase agregacion | 2a. fase de agregacion | 0 | N | 0 | N |
| Est. por almacenamiento. | | " | " | 0 | N | N | N |
| Drogas (Ej.: Aspirina) | | " | " | - | N | N | N |
| Est. Von Willebrand | - | N | N | N | A (Corregido por plasma normal) | N | N |
| Est. Bernard Soulier | - | N | N | N | A (No corregido por plasma normal) | N | 0 |
| Síndrome mieloproliferativo | - | N | A | No fase lag | - | - | - |
| Preleucemia | | Variable anormal | | | | | |
| Leucemia Aguda | | Ausencia 2a. fase. | Ausencia 2a. fase | Agregacion muy tardada | - | - | - |
| P. Trombocitopenia I. | | | | | | | |
| LES | | A N O R M A L | | | | | |
| UREMIA | | A N O R M A L | | | | | |
| ANEMIA MEGALOBLASTICA | | A (2a. fase de agregacion) | | | | | |

N = Normal
0 = Ausente
A = Anormal

mente un tercio de las plaquetas totales son almacenadas en el bazo y si el bazo aumenta de tamaño, almacenarse en él. Los trastornos cuantitativos de las plaquetas pueden clasificarse en tres grupos: trombocitopenia, trombocitosis y trombocitemia.

D) **TROMBOCITOPENIA** (menos de 100.000 plaquetas/mm³).

Trombocitopenia es una causa común de hemorragia la que en ocasiones puede ser fatal.

Niveles de plaquetas de 20.000 - 30.000 son usualmente indicativos de sangrado o "posible sangrado", aunque éste varía de acuerdo a la condición clínica del paciente.

Para evaluar todo caso de trombocitopenia se recomienda seguir los siguientes pasos:

- a) Historia clínica adecuada, incluyendo: tipo y duración del sangrado, asociación con drogas, inmunización y otras enfermedades.
- b) Examen físico incluyendo: tipo y extensión de la hemorragia, buscar por petequias, equimosis, sangrado de articulaciones, tamaño del bazo, enfermedad asociada, etc.
- c) Recuento plaquetario es de primordial importancia para establecer el diagnóstico.
- d) Frotis de sangre periférica. Muy importante para estimar el número de plaquetas y así conformar el diagnóstico.
- e) Examen de médula ósea.
En trombocitopenias causadas por aumento en la destrucción o secuestro plaquetario, el número de megacariocitos está aumentada. El número de megacariocitos está disminuido o ausente en Trombocitopenias causadas por fallas en la producción plaquetaria. También el examen de médula ósea nos permite diagnosticar en ocasiones, algunos procesos (Ej. Leucemia, etc.) responsables de la trombocitopenia. Para fines prácticos las trombocitopenias pueden clasificarse en tres grupos:

1) Falla en la producción

A) Congénita: Anemia de Fanconi

Trombocitopenia amegacariocítica.

Síndrome de Wiskotk-Aldrich Trombocitopenia familiar.

B) Adquiridos: Anemia aplástica (en ocasiones trombocitopenia es la primera manifestación).

. Enfermedades infiltrativas de la médula ósea. (Carcinoma, Leucemia, Linfoma).

Trombopoyesis inefectiva (Anemia Megaloblástica).

Clortiazidas (usualmente en grado moderado). En ocasiones se observa en recién nacidos de madres tomando tiazidas).

Alcohol

El alcohol es un supresor efectivo de producción de plaquetas. La mayoría de los casos presentan recuentos de plaquetas de 60.000 - 120.000 /mm³. - A menudo estos pacientes tienen también deficiencia de ácido fólico lo que también contribuye a la trombocitopenia.

Toxinas

Lupus Eritematoso generalizado

Existen muchas drogas que puedan inducir trombocitopenia, aparentemente por inhibición de trombopoyesis a nivel de médula ósea.

Infecciones Virales» Ejemplo:

Sarampión, etc. Hemoglo binuria

Paroxística nocturna.

2. Aumento en la destrucciónA) Congénita

Trombocitopenia neonatal inmune (debido a isoanticuerpos maternos).

Síndrome de Kasabach-Merrit (Hemangio-endotelioma gigante) Rubéola congénita.

B) Adquirida:a) Inmune

Drogas (Ej: quinidina) Se produce anticuerpo contra la droga, este complejo anticuerpo-droga se adhiere a las plaquetas y así las plaquetas son destruidas prematuramente.

—Púrpura post-transfusional

La mayoría de casos se ven en mujeres. En la población general, el 98o/o tienen antígeno plaquetario PLA. El síndrome ocurre en el pequeño porcentaje de pacientes PLA negativo que reciben plaquetas PLA positivo y desarrollan en 1-2 semanas post-transfusión, anticuerpos antiplaquetarios y por consiguiente destruyen prematuramente las plaquetas.

Aparentemente el anticuerpo también destruye las plaquetas del paciente. El proceso dura de semanas a meses. Plasmaféresis o exanguíneo transfusión es efectivo para remover el anticuerpo.

Púrpura Trombocitopénica Idiopática

Púrpura Trombocitopénica Idiopática se caracteriza por trombocitopenia de etiología desconocida asociada usualmente con sangrado ligero, moderado o severo. Se caracteriza también por número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea y aumento en la destrucción plaquetaria. La designación "idiopática" implica que las condiciones asociadas con trombocitopenia "secundaria" han sido excluidas.

Por lo tanto es un diagnóstico de exclusión. Clínicamente puede ser: PTI aguda, usualmente en niños, transitoria, con duración de pocas semanas o meses y PTT crónica, en adultos con persistencia por años.

Detección de anticuerpos Antiplaquetarios

En pacientes con trombocitopenia, sobre todo en el que sospecha naturaleza inmune puede ser de ayuda determinar la presencia de anticuerpos plaquetarios. Existen varios métodos: fijación de complemento, lisis de plaquetas marcadas con CT51, liberación de factor plaquetario 3, aglutinación, liberación de serotonina, radioactivo, método de Coombs, inhibición de la retracción del coágulo, etc. Ninguno de estos métodos detectan todos los tipos de anticuerpos plaquetarios. De todos estos métodos, solamente el de la inhibición de la retracción del coágulo es suficientemente rápida y simple para ser utilizado de rutina en pacientes con Trombocitopenia. El Test se basa en: Inhibición en la formación o retracción del coágulo en una persona normal por el suero del paciente o suero del paciente mas droga en caso de anticuerpos contra droga, lo que es indicativo de destrucción de plaquetas normales por anticuerpos antiplaquetarios.

Síndrome "como PTI"

Se puede ver en: Lupus Eritematoso sistémico, linfoma, leucemia linfocítica crónica.

b) No Inmune

—Coagulación Intravascular diseminada, Septicemia.

Púrpura Trombocitopénica Trombótica.

Es una enfermedad a menudo fatal, caracterizada por: trombosis de pequeños vasos, púrpura, trombocitopenia, anemia hemolítica "microangiopática" (hemólisis asociado con] presencia en sangre periférica de glóbulos rojos fragmentados, reticulocitosis), fiebre, azo-

temia con evidencia de insuficiencia renal, signos y síntomas neurológicos. La enfermedad es aguda y a menudo fatal cuyo tratamiento incluye: esteroides, esplenectomía, plasmaféresis con o sin exsanguíneo transfusión y uso de drogas antiplaquetarias.

Síndrome Urémico - Hemolítico.

Este síndrome aunque se ven en adultos, es más frecuente en niños y se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda, por lo que es muy similar a PTT y algunos lo consideran variante de ésta. Puede acompañarse de coagulación intravascular diseminada.

La causa es desconocida, se han propuesto etiologías virales y otros organismos infecciosos, por ejemplo se observa en casos de Shigellosis con reserva de endotoxinas circulantes.

3) Trastornos en la distribución

Llamadas trombocitopenia por "hiperesplenismo" y por lo tanto causadas por heperesplenismo: Ej.: esplenomegalia debido a metaplasia mieloide, linfoma; enf. de Gaucher, congestiva, etc.

4) Otros

Trombocitopenia dilucional.

Se observa en pacientes que reciben transfusión de numerosas unidades de sangre almacenadas, desprovista de plaquetas viables.

II) Trombocitosis

Se refiere a elevación moderada a menudo transitoria en el número de plaquetas, debido a varias condiciones clínicas.

- a) Pérdida aguda de sangre.
- b) Post-Parto
- c) Infecciones
- d) Pos t- traumática
- e) Post-operatona

f) Ejercicio

g) Drogas (Ej. epinefrina)

h) Deficiencia de hierro

i) Procesos malignos no-hematológicos. Sin invasión de médula ósea, j) Enfermedades inflamatorias. Especialmente artritis reumatoidea. k) Post Esplenectomía.

Es frecuente observar

7 - 10 días post-esplenectomía, elevaciones en el número de plaquetas, a veces hasta de 1.000.000 o más.

III) TROMBOCITEMIA

Constituye un proceso maligno que forma parte del síndrome mieloproliferativa en el cual hay proliferación anormal no regulada de la serie megacariocítica y por consiguiente marcada y persistente elevación en el recuento plaquetario. Puede observarse también como parte de los desórdenes mieloproliferativos. Los pacientes presentan fenómenos hemorrágicos y trombóticos.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LAS PLAQUETAS

Los trastornos cualitativos pueden ser congénitos o adquiridos (Ver tabla No. 5).

En general las causas congénitas de sangrado más comunes, en el 95o/o de los casos son: hemofilia, enfermedad de Von Willebrand y defectos plaquetarios de liberación o almacenamiento. Probablemente la causa más frecuente de trastornos cualitativos plaquetarios es el adquirido, causado por drogas.

1) Trastornos cualitativos congénitos.

A) Tromboastenia de Glanzmann. Esta condición es rara, se hereda en forma autosómica recesiva y hay tendencia variable al sangrado. Característicamente las plaquetas no agregan en presencia de ADP, colágeno, ni epinefrina. La retracción del coágulo está ausente en el 80o/o de los casos. El factor plaquetario 3 está disminuido. Las plaquetas aparentemente tienen disminución de la proteína contráctil. El tratamiento consiste en la transfusión de

plaquetas y/o sangre fresca cuando es necesario. Una variante de la Tromboastenia de Glanzmann es la atrombia esencial con hallazgos de laboratorio semejantes; sin embargo la retracción del coágulo y el factor plaquetario III son normales.

B) Enfermedad por Almacenamiento.

Es un trastorno cualitativo de las plaquetas relativamente común en la cual los pacientes tienen tendencia hemorrágica moderada, recuento plaquetario normal, tiempo de sangría prolongado y plaquetas con adhesividad normal. ADP produce agregación primaria seguida de desagregación. Hay disminución de agregación plaquetaria con colágeno y cambios similares de ADP cuando se utiliza epinefrina. Los cambios en el agregómetro son similares a los producidos por aspirina y compuestos relacionados. Existen algunos síndromes clínicos asociados con esta anomalía en los cuales hay tendencia hemorrágica variable, como ser:

- a) Enfermedad de Wiskottr-Aldrich, caracterizado por anomalías inmunológicas, eczema, trombocitopenia, y presencia de plaquetas pequeñas,
- b) Albinismo oculocutáneo.
- c) Trombocitopenia con ausencia del radio, etc.

C) Trastornos de Liberación

Estos pacientes tienen tendencia hemorrágica variable usualmente de tipo moderado. Las alteraciones de agregación con ADP y epinefrina son similares a las observadas en pacientes con enfermedad por almacenamiento o por ingesta de drogas del tipo aspirina. En el trastorno por almacenamiento la alteración parece ser, la ausencia de los componentes de los gránulos densos y por lo tanto la prueba de liberación de serotonina C14 es normal. En cambio en los trastornos por liberación, el contenido de los gránulos es normal pero no

hay liberación de los mismos y por lo tanto hay ausencia de liberación de serotonina C-14.

ENFERMEDAD DE VON-WILLEBRAND

Es un trastorno autosómico dominante; en realidad no es un desorden primario de las plaquetas, sino más bien ausencia o disminución del factor plasmático denominado Factor de Von-Willebrand. Los pacientes pueden presentar sangrados gastrointestinal, mucocutáneo y/o menometrorragias, etc.

Los pacientes presentan un tiempo de sangría prolongado, agregación normal con epinefrina, ADP y colágeno. La agregación plaquetaria inducida con ristocetina es anormal y es corregida con plasma normal. Algunos autores creen que el factor VIII aparentemente producido en las células endoteliales, es una proteína compleja constituida por el factor VIII antihemofílico (actividad procoagulante), el factor de Von Willebrand (definido por la prueba cuantitativa y cualitativa de ristocetin) y la porción con la actividad antigénica. (Antígeno del Factor VIII definido por la técnica de inmunodifusión). Estos tres componentes se encuentran disminuidos en la enfermedad de Von-Willebrand a diferencia de hemofilia clásica, en la cual el factor VIII procoagulante está disminuido pero el antígeno VIII y el factor de Von-Willebrand normal o elevado. El tiempo de tromboplastina parcial está usualmente prolongado en estos pacientes.

El antígeno de Von-Willebrand puede ser medido por el método de inmunoprecipitación; método utilizado para el diagnóstico de esta enfermedad. El test se basa en que anticuerpos preparados en conejos contra el factor de Von-Willebrand producen una reacción de precipitación con suero normal pero disminuido o ausente con el suero de pacientes que tienen Enfermedad de Von-Willebrand. El inmunoensayo es realizado utilizando la técnica de laurel, la que es un método de electroinmunodifusión para cuantificación de proteínas, caracterizado por formación de inmunoprecipitados anódicos en forma de "cohetes" y la altura de estos es proporcional a la concentración del antígeno de Von-Willebrand.

Clínicamente, los episodios de sangrado de la Enfermedad de Von-Willebrand son tratados por infusiones de plasma o fracciones plasmáticas (crioprecipitado) lo que estimula un incremento prolongado en los niveles de factor antihemofílico y usualmente acorta el tiempo de sangría. Para cirugía electiva la terapia ideal es una dosis inicial de crioprecipitado un día antes del procedimiento y luego el tiempo de sangría debe determinarse 2-4 y 24 hrs. post-cirugía para ajustar la dosis de crioprecipitado. El día de la cirugía el paciente nuevamente es tratado con crioprecipitado, uno o dos horas antes del procedimiento quirúrgico y 2-3 hrs. post-operatorio y subsiguientemente según las necesidades y los valores del laboratorio.

El diagnóstico de defectos hereditarios plaquetarios en el recién nacido es muy difícil pues los resultados pueden ser causados por ingestión de drogas por la madre, lo que afecta la función plaquetaria en el infante y además las plaquetas en el recién nacido agregan menos que el adulto normal.

Enfermedad de Bernard Soulier. Es un trastorno congénito, causado por ausencia de receptores del factor de Von-Willebrand en las plaquetas. En el examen del frotis de sangre periférica se pueden encontrar plaquetas gigantes con tranulación central densa, de aspecto "linfocitoide". La agregación plaquetaria inducida por ritocetin es anormal y no es corregida con plasma normal. Las plaquetas no agregan con fibrinógeno bovino. La enfermedad es causa de sangrado moderado a severo.

2) Trastornos Cualitativos Adquiridos de las Plaquetas.

Progresivamente se han añadido más causas adquiridas que pueden causar trastornos de función plaquetaria; a continuación se mencionan algunas de ellas:

a) **DROGAS.** Constituyen probablemente la causa más común. El prototipo de estas drogas es la aspirina, la que inhibe la enzima Adenil ciclasa produciendo una anomalía similar a la enfermedad por "almacenamiento o por liberación". Otras drogas antiinflamatorias como la fenilbutazona, indometacina, etc. producen un efecto similar. El tiempo de

sangría es normal o ligeramente prolongado y usualmente no causan sangrado a menos que exista una diátesis secundaria.

El cambio más importante es la falta de agregación de las plaquetas con colágeno y agregación seguida de disgregación cuando se utiliza ADP. Cada día se descubren más drogas causantes del mal funcionamiento plaquetario; entre ellos: antibióticos (carbenicilina), alcohol, antihistamínicos, anestésicos locales, barbitúricos, etc. Los cambios son irreversibles y como la vida media de las plaquetas son de 10 días, las alteraciones persisten por dicho tiempo.

b) UREMIA

Las anomalías plaquetarias que se ven en esta condición son muy comunes. La trombocitopenia que ocurre en la uremia es debido a una disminución en la producción de plaquetas lo que responde adecuadamente con la diálisis. Una de las alteraciones principales que ocurren en la uremia es la disminución del factor plaquetario III causado por elevación plasmática de los niveles de ácido guanidino succínico y ácido fólico. Estos pacientes tienen tendencia hemorrágica variable. El trastorno en la mayoría de estos pacientes es corregido por diálisis que puede usarse preoperatorio. El tiempo de sangrado es normal o prolongado.

c) LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Puede o no acompañarse de trombocitopenia. Existe agregación anormal la que aparentemente correlaciona con la severidad de la enfermedad. Pacientes con Lupus Eritematoso generalizado con una velocidad de eritrosedimentación elevada y una baja concentración de complemento sérico tienen una anomalía mayor en la agregación plaquetaria. Algunos postulan que lo anterior es debido a un factor (anticuerpo) con actividad plaquetaria

d) TROMBOCITOPENIA ISOINMUNE

Pacientes con isoanticuerpos plaquetarios en el suero, desarrollan un estado refractario a

las transfusiones plaquetarias. En estas circunstancias es necesario utilizar plaquetas HLA compatibles. En caso de no tener a la disposición pruebas de compatibilidad (suero del paciente más plaquetas del donador) utilizando agregación plaquetaria, cuyo resultado aparentemente correlaciona con la ausencia o presencia de anticuerpos plaquetarios.

e) ANEMIA MEGALOELASTICA

A veces asociado con una agregación de segunda fase pobre o anormal lo que es reversible con terapia apropiada (Vit. B12, y/o Acido folie o).

f) SITUACIONES DE TENSIÓN.

En estados de tensión emocional se puede observar una disminución en la segunda fase de agregación plaquetaria sobre todo con epinefrina lo que persiste hasta 24 horas después del estado emocional y tarda hasta 7 días en volver a lo normal.

g) PRE-LEUCEMIA

Se ha observado patrones anormales de agregación en pacientes pre-leucémicos que desarrollan posteriormente leucemia y dicha anomalía regresa a la normalidad al ocurrir la remisión.

h) SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVO

Anormalidades de agregación plaquetaria es un hallazgo frecuente en enfermedades del síndrome mieloproliferativo. En efecto, en estos procesos con cierta frecuencia se pueden observar complicaciones hemorrágicas causadas por trastornos cualitativos de las plaquetas. La anomalía que se ve con mayor frecuencia en esta condición es la agregación anormal con epinefrina, lo que correlaciona con la severidad del sangrado.

Anormalidades en la agregación plaquetaria han sido observadas en otras condiciones como ser: enfermedad cardíaca congestiva, pos1>

operatorio, hipotiroidismo, cirrosis, disproteinemias, leucemia aguda, etc.

Estudios de función plaquetaria son de suma importancia puesto que detectan anomalías en muchos pacientes con historia de sangrado o con síndrome purpúrico que previamente no eran diagnosticados.

TRASTORNOS VASCULARES (VASCULOPATIAS)

Se caracterizan por sangrado de tipo purpúrico. El tiempo de sangrado es normal o prolongado, la prueba de Reumpbel Leed puede ser positiva y el resto de las pruebas de coagulación normales.

A continuación mencionaremos brevemente algunos trastornos vasculares.

1) Congénitos.

Probablemente el trastorno vascular congénito más comúnmente reconocido es el de Telangetasia hereditaria hemorrágica (Enfermedad de la Rendu Osler - Weber) autosómica dominante, cuyo diagnóstico se hace por el examen físico: Lesiones telangetásicas en piel y membranas, mucosas, que pueden causar sangrado severo por boca, nariz y tracto gastrointestinal y Síndrome de Ehler-Danlos, caracterizado por anomalía de las fibras elásticas, por lo que los vasos subcutáneos son frágiles y sangran con facilidad. Es también heredada por un patrón autosómico dominante. En ocasiones la prueba de fragilidad capilar es positiva (Rempbel Leed), pero el resto de las pruebas de laboratorio son normales.

2) Anormalidades vasculares adquiridas

Los trastornos vasculares adquiridos se ven con más frecuencia que los congénitos Ej. deficiencia de vitamina C (escorbuto), causado por formación de sustancia de cemento inadecuada entre el endotelio vascular. Produce hemorragias perifoliculares subperiosticas, en las encías, etc.

Púrpura de Henoch-Schonlein, la que causa sangrado purpúrico asociado con respuesta alérgica a drogas, infecciones, etc.

Púrpura Senil. En personas de edad avanzada y aparentemente debido a pérdida del tejido elástico. Terapia con esteroides: A menudo asociado con púrpura y equimosis. Daño vascular puede ser también causado por: Enfermedades por rickettsias, algunas septicemias, amiloidosis, vasculitis. etc.

REFERENCIAS

- 1.- Douglas A. Triplett, Cathy's Harms, Patricia Newhouse Carol Clark, "Platelet Function, Laboratory Evaluation and Clinical Application", ASCP, 1978.
- 2.- Nilsson Inga Mane, "Haemorrhagic and Thrombotic Diseases", J. Wiley & Sons, First Edition, 1974.
- 3o. Miescher A. Peter, "Drug Induced Thrombocytopenia", Seminars in Hematology, 311, 325, vol. 10, No. 4, 1973.
- 4o. Mc cliere Peter M. D., "Idiopathic Thrombocytopenia Purpura in children", Am. J. Disc. Child, 357-362, vol. 131, March 1977.
- 5o. Eckhardt - Mueller C, M. D., "Idiopathic Thrombocytopenia Purpura: Clinical and Immunologic Considerations", Seminars in Hemostasis, 125-159, 3:3 (January) 1977.
- 6o. Symposium on vitamin K, Mayo Clinic Proceedings, 903, 944, vol. 49, Dic. 1974.
- 7o. Stuart J. M. "Inherited Defects of Platelet Function", Seminars in Hematology, 233-253, Vol. 12, No. 3, July 1975.
- 8o. Weiss, J, Harvey M.D. "Platelet Physiology and anomalies of Platelet Function", Two parts, The New England Journal of Medicine, 531-579, 580-581, Vol. 293, No. 11, N. 92, 1975.
- 9o. Shamberge N. J. M. D., "Heparin Therapy Control", Laboratory Medicine, 21-24, vol. 9, No. 6, June 1978.
- 10o. Swanson O. J. M. D., "Preoperative Coagulation Testing", Laboratory Medicine, 26-34, vol. 9, No. 5, May 1978.
- 10o. Bloom, A.C. "Factor VIII -New Clinical and Genetic Aspects", Schweiz Med. Wschr; 1351-1361, 109, No. 37, 1979.
- 12o. Barber Judy, M. T., "Basic Coagulation", Laboratory Medicine, 40-44, vol. 9, No. 4, April 1978.