



11217
145

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

CENTRO HOSPITALARIO
" DR. DARIO FERNANDEZ "

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

PURPURA TROMBOCITOPENICA
INMUNOLOGICA Y EMBARAZO

**TRABAJO DE TESIS
DE POSTGRADO**

QUE SUSTENTA EL DOCTOR
RAMON LOPEZ DORANTES

ESPECIALIDAD: GINECO-OBSTETRICIA

COORDINADORES DE TESIS:

DR. LUIS FELIPE RODRIGUEZ TORRES
GINECO-OBSTETRA

DR. JORGE ESPINOZA TURCOTT,
HEMATOLOGO

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



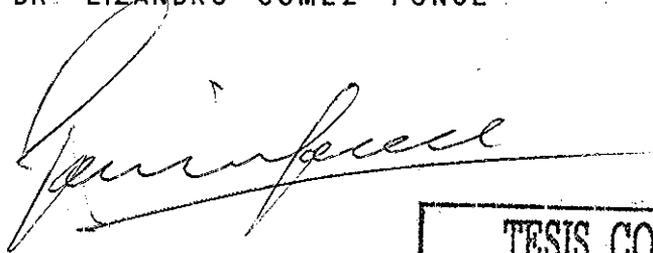
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LIZANDRO GOMEZ PONCE

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'Lizandro Gomez Ponce', written over a horizontal line.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA:

A MIS PADRES:

MANUEL LOPEZ MELGOZA

Y

BEATRIZ DORANTES HERNANDEZ.

A MI ESPOSA:

MARTHA ALICIA ALVAREZ ORTEGA.

A MIS HIJOS:

RAMON

MANUEL

Y

MARTHA ALICIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA Y EMBARAZO

INTRODUCCION

HISTORIA

GENERALIDADES

- a).- Embriología e histología
- b).- Definición de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática y concepto de Trombocitopenia
- c).- Sinonimia
- d).- Mecanismos normales de la coagulación
 - 1.- Fase vascular
 - 2.- Fase o función plaquetaria
 - 3.- Factores plasmáticos de la coagulación
- e).- Cifras plaquetarias
 - 1.- En el recién nacido
 - 2.- En el adulto sano
 - 3.- Modificaciones durante el ciclo menstrual
 - 4.- Modificaciones durante el embarazo y el puerperio

VALORACION DE LA HEMOSTASIA

ETIOLOGIA DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

FISIOPATOLOGIA

CLASIFICACION

- a).- Fisiopatológica
- b).- Durante el embarazo

FRECUENCIA

CUADRO CLINICO

- a).- Sintomatología habitual
- b).- Forma aguda

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c).- Forma crónica

EXAMENES CLINICOS Y DE LABORATORIO

RELACION DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CON EL
EMBARAZO

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

TRATAMIENTO

a).- Médico

1.- Manejo conservador

2.- Corticoterapia

3.- Transfusiones

4.- Antimetabolitos (Agentes Inmunosupresores)

5.- Plasmaféresis

b).- Quirúrgico

1.- Esplenectomía

VARIANTES CLINICAS (Otras formas de destrucción plaquetaria inmunológica)

REVISION DE CASOS.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Si nos detenemos un momento a pensar en la complejidad del funcionamiento de cada célula de nuestro organismo, de cada sistema en el mismo, nos quedamos maravillados ante la sabiduría que los rige.

Podemos citar como ejemplo la hemostasia. Es un complejo fenómeno que actúa en forma automática para ayudar a cerrar o a taponar los vasos sanguíneos que han sido lesionados. Este mecanismo que produce el taponamiento de los vasos evita las hemorragias graves cuando éstos han sido lesionados y la sangre se extravasa.

La importancia de estos mecanismos solamente se aprecia en toda su magnitud cuando se observa a pacientes en los que hay deficiencia de los mismos. Los pacientes gravemente afectados en tal sentido tienen el peligro de sangrar hasta la muerte por una lesión que en una persona sana carecería de importancia; pero aún los pacientes que no están gravemente afectados, corren un riesgo de consideración mayor que el de las personas sanas cuando han de someterse a una intervención quirúrgica.

Los que hemos crecido acostumbrados a disponer de este mecanismo normal, difícilmente imaginamos las dificultades que su ausencia representa a las personas con trastornos de la coagulación.

Entre toda la gama de padecimientos hematológicos relacionados con la hemostasia, me han interesado los fenómenos purpúricos, y de ellos, la PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA, O MEJOR LLAMADA INMUNOLOGICA, la cual tiene una frecuencia mayor que la suma de todas las otras formas de púrpura, y que cuando es crónica se presenta con un predominio por el sexo femenino de 3:1 con relación al masculino, y que generalmente

se presenta durante la vida reproductiva, adquiere por lo tanto una gran importancia para el Gineco-Obstetra y el Hematólogo, dado que es una enfermedad no bien conocida y que no existe un texto que englobe todos sus aspectos conocidos, además de que la literatura existente es muy variada y en algunos aspectos, contradictoria.

Al final, podemos decir que es un padecimiento en el que, cuando se relaciona con embarazo, involucra no solamente a una persona, sino a dos o más, por lo que la finalidad de mi tesis es abarcar dentro de lo posible, los puntos más sobresalientes del padecimiento, con la intención de que su conocimiento sea de utilidad para los médicos que tengan interés en estos problemas.

DR. RAMON LOPEZ DORANTES
R III DE GINECO-OBSTETRICIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTORIA

Hipócrates ya descubrió la púrpura asociada a las fiebres pestilencia--les, pero fué hasta el siglo XVI y la primera parte del siglo XVII cuando Lusitanus y Riviere, respectivamente, reconocieron la presencia de púrpura en ausencia de fiebre.³²

En 1735 Werlhof describió por primera vez la enfermedad que llamó "Morbus maculosus haemorrágicus" como una entidad clínica separada. En 1808 Willah clasificó las púrpuras en la siguiente forma:

- 1.- Simplex.
- 2.- Haemorrágica.
- 3.- Urticans.
- 4.- Contagiosa.



Separando así los tipos que describieran más tarde Schoenlein en 1829, y Henoeh en 1868 (Reumatoide) y conocidos ahora con sus nombres.³²

Bizzozero en 1882, señala el sistema plaquetario específico. -- Krauss en 1883 reconoció la disminución acentuada de las plaquetas en la "Púrpura hemorrágica", y Denys lo hizo en 1887.³²

Hayem en 1895 notó y demostró la falta de retracción del coágulo y Dulde describió el alargamiento del tiempo de sangría, en la púrpura.³²

Wright en 1906 demostró que las plaquetas proceden de los megacariocitos.⁹

Los primeros ensayos para tratamiento de trombocitopenia por medio de transfusión de plaquetas los realizó Duke en 1910. Kaznelson en 1916 realizó la primera hesplenectomía con fines terapéuticos para púrpura - trombocitopénica idiopática (PTI). A partir de entonces se han emitido numerosas teorías que han tratado de demostrar la etiopatogenia de esta enfermedad.²⁴

a).-

EMBRIOLOGIA E HISTOLOGIA DE LAS PLAQUETAS

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

En los vertebrados inferiores la superficie de los vasos sanguíneos al ser lesionada atrae a los glóbulos rojos, que se adhieren a la pared del vaso y entre sí en el sitio de la lesión.⁹

En los pájaros el mecanismo es más especializado, ya que depende principalmente de unas células llamadas trombocitos, que se encuentran presentes en la sangre, tienen forma parecida a los eritrocitos, pero son de menor volumen y tienen diferente composición.⁹

En los mamíferos, en lugar de existir células especializadas para llevar a cabo la función de adherencia, existen en la sangre circulante cuerpos pequeños que son fragmentos de citoplasma, más que células completas, y reciben el nombre de plaquetas, derivado de la palabra Platum, que significa plato, porque tienen esa forma.⁹

Las dimensiones de las plaquetas son de 3 a 3.6 micras, que corresponde a la mitad, o poco menos de el diámetro de un eritrocito normal.

En la médula ósea se produce una célula llamada mieloblasto, que es la precursora de la serie eritrocítica, de la serie linfocítica, y de otra célula llamada megacariocito. Cuando los mieloblastos siguen la línea de diferenciación para formar a los megacariocitos, células así llamadas porque poseen núcleo voluminoso, estos megacariocitos dan origen a las plaquetas de la sangre.^{5,9}

Con tinción de Hematoxilina-Eosina los megacariocitos se observan como células de grandes dimensiones, diseminadas por todo el tejido medular. Su núcleo tiene color azul intenso, es de forma ovoide, o seg -

mentado, el citoplasma es de color rosado y textura uniforme, a veces tienen mucho proteoplasma, y otras veces tienen poco.⁹

La formación de las plaquetas a partir de los megacariocitos se realizan por división del citoplasma de los megacariocitos en pequeños compartimientos, por un extenso desarrollo intracitoplasmático de estructuras membranosas de superficie lisa, en zonas que tienen aproximadamente las mismas dimensiones que las plaquetas.⁹ Se desconoce cómo se forman las membranas intracitoplasmáticas, pero probablemente representan pliegues invaginantes de la membrana celular, que aparecen como cordones de vesículas dispuestas a lo largo de futuros planos de separación, y cuando las vesículas membranosas que se encuentran en un mismo plano de separación se unen, forman 2 membranas, una para cubrir la superficie de la plaqueta que está separándose y la otra para cubrir la superficie del citoplasma, del megacariocito donde se produjo el desprendimiento. De la médula ósea las plaquetas así formadas pasan a la circulación.^{5,9}

Las plaquetas, como se observan en un frotis secado y teñido se describen formadas por dos partes: La cromatómera o parte coloreada, también llamada granulómera (Cromatos significa color y meros significa parte), y la parte no coloreada se llama hialómera (Hyalos significa vidrio). El color de la cromatómera con los colorantes de Romanovski puede ser rojo, violeta, o azul violáceo, y es de localización central en la plaqueta. La hialómera es la sustancia relativamente transparente, o de color azul muy pálido, que contiene en su centro a la cromatómera.⁹

La plaqueta está rodeada de una membrana comparable a la membrana celular común, y contiene gran cantidad de ATP y de serotonina.^{5,9}

Las plaquetas jóvenes son de tamaño normal o aumentado, de color azul o rosa pálido, y de escasa granulación; mientras que las plaquetas viejas tienen una coloración protoplasmática rojiza, con granulación abundante, gruesa y picnótica y muchas vaquolas.⁹

En la púrpura trombocitopénica idiopática las plaquetas pueden presentar tamaños desiguales, grandes y pequeñas, y alteraciones en la forma.

b).-

DEFINICION.- LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA (O INMUNOLOGICA) (PTI) es un trastorno hemorrágico caracterizado por disminución del número de plaquetas circulantes, con cifras normales o aumentadas de megacariocitos en la médula ósea, caracterizado clínicamente por la presencia de petequias cutáneas y mucosas que pueden acompañarse de equimosis y hemorragia persistente en capa, en mucosas y diversos órganos.³²

Actualmente sabemos que la púrpura trombocitopénica idiopática no es un proceso único, sino un síndrome que incluye diversas entidades con algunas características comunes. La demostración hecha por Harrington y colaboradores en 1951 de un factor antiplaqueta con características de anticuerpo en el suero de muchos pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática modificó radicalmente el concepto de este padecimiento, demostrando además que no siempre es idiopático.³² El diagnóstico para poder catalogar a una púrpura trombocitopénica como idiopática o inmunológica debe hacerse por exclusión de todas las causas conocidas de púrpura trombocitopénica, e indagar directa o indirectamente, si existe una disminución de la vida normal de las plaquetas y si la enfermedad tiene una patogenia inmunológica.³²

Todos los tipos de reacciones inmunológicas que producen aumento de la destrucción plaquetaria en la sangre periférica pueden causar un síndrome de púrpura trombocitopénica idiopática. (Cuadro 1).

Algunas de estas reacciones trombocitopénicas ocurren sin razón aparente y pueden considerarse, en el estado actual de nuestros conocimientos, como idiopáticas verdaderas.^{1,24,32}

CUADRO (1) .- REACCIONES INMUNOLOGICAS QUE PUEDEN PRODUCIR SINDROME DE PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA.

Inducido por drogas.
Post-transfusional.
Isoinmune; Neonatal.
Síndrome de Evans.
Lupus Eritematoso Sistémico.
Transtornos mieloproliferativos.

Desde el descubrimiento de los mecanismos inmunológicos en la púrpura trombocitopenica idiopática, se tiene la tendencia a nombrar más correctamente esta entidad con el nombre de PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA.¹

CONCEPTO DE TROMBOCITOPENIA.

La mayoría de los autores coinciden en que existe trombocitopenia cuando las cifras plaquetarias son menores a las normales, y que la sintomatología generalmente se hace aparente cuando son menores a las 100,000/mm³.^{1,11,32}

La púrpura trombocitopénica espontánea es excepcional con concentraciones plaquetarias que excedan los 30,000/mm³ y la hemorragia pro

fusa es poco frecuente en pacientes con más de $50,000/\text{mm}^3$.¹¹

e).-

SINONIMIA.- Se conoce el mismo padecimiento con los siguientes nombres: Enfermedad de Werlhof, Hemogenia de P.E. Weil, Morbus Maculosus Haemorrágicus, Púrpura Esencial, Púrpura Idiopática, Púrpura Primitiva, Púrpura Trombocitopénica Autoinmune, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, (P.T.I.), Púrpura Trombocitopénica Inmunológica (P.T.I.)^{1,24,32}

d).-
MECANISMOS NORMALES DE LA COAGULACION.- La coagulación es un sistema cibernético que permite mantener un equilibrio entre la formación y la destrucción de fibrina en los vasos sanguíneos, con incoagulabilidad de la sangre circulante y una adecuada reparación de las lesiones vasculares.²

HEMOSTASIA.- Es el estado de equilibrio dinámico de los diferentes factores que intervienen en la coagulación. Estos procesos que controlan el sangrado por lesión de los vasos sanguíneos pueden dividirse en tres fases, y que tienen como finalidad la información de un coágulo de fibrina y su posterior autodestrucción:

1.- Fase vascular

2.- La función plaquetaria.

3.- Los factores plasmáticos de la coagulación^{2,9,11}

1.- Fase vascular.- Cuando se lesiona un vaso capilar, tiene lugar en forma instantánea el cierre de la luz del mismo, por medio de la adhesión pasiva de las paredes del vaso, junto con la introflexión de los bordes y enrollamiento del endotelio, todo lo cual es debido únicamente al juego de fuerzas elásticas. Sinérgicamente tiene lugar

una contracción activa localizada y temporal de los músculos lisos de las arteriolas, que ocurre por excitación regional del sistema simpático (reflejo axónico).^{5,24,32}

Según Herzog, la sección capilar no produce fenómeno vasomotor - alguno, sino que la pared vascular se adhiere pero no se contrae. Otros autores admiten la contracción vascular seguida de vasodilatación excesiva y que entonces es cuando se extravasa la sangre. Pero además, este escape sanguíneo a los tejidos normales se autolimita - porque el incremento en la presión tisular en el tejido de sostén perivascular que ocasiona la extravasación sanguínea tiende a colapsar - las vénulas y capilares.^{24,28}

2.- La función plaquetaria.- Tras realizarse la fase vascular de la hemostasia, se presentan también otros fenómenos vasculares de inducción plaquetaria, como son la desviación de la sangre por circulación colateral que la aparta de la zona lesionada, efectuándose esto por la acción de la liberación de serotonina plaquetaria. Además, la nulificación de la corriente en esa zona desplaza a las plaquetas del centro a la periferia del vaso, quedando las mismas en mayor contacto con la pared vascular. Sin embargo, estos fenómenos no son suficientes para una hemostasia adecuada, por lo que continúa la acción plaquetaria interviniendo por medio de procesos fisicoquímicos mediante la aportación de un conjunto de factores plaquetarios activos en forma rápida y simultánea, aún cuando para hacer más didáctica la exposición, se hará una descripción por separado de los mismos.^{5,31,32}

Emplaquetamiento.- Normalmente no existe contacto entre las plaquetas que circulan por el centro de los vasos, con el endotelio vascular, -

debido a que entre ellos se interpone la interfase. Pero inmediatamente después de que ocurre la lesión vascular, los endotelios del borde de la herida vascular actúan como superficie extraña y absorben proteínas plasmáticas que tienen la propiedad de proporcionar a la red vascular la capacidad de adhesión a las plaquetas, realizándose así el contacto plaqueto-endotelial, que unos autores consideran se realiza por mediación del ión Ca^{++} (bivalente), y para otros autores este fenómeno tiene lugar por acción de fuerzas electrostáticas activas.⁵ Además, en forma simultánea, al efectuarse la adhesión plaqueto-endotelial, (agregación plaquetaria) se realiza la adhesión de nuevas plaquetas a las ya adheridas al endotelio, que se acompaña de cambios en la forma de las plaquetas, que se transforman de discos uniformes, en esferas con pseudópodos prominentes, aumentando así su superficie, con lo que la masa formada crece (metamorfosis viscosa) autoperpetuándose así el fenómeno y constituyendo el comienzo del trombo blanco, al que se añaden algunos leucocitos y hematíes como material de refuerzo. Así se pone fin provisionalmente a la hemorragia, dado que solamente se obtiene hasta aquí una oclusión vascular imperfecta y laxa, y a continuación se efectúa la desgranulación plaquetaria o destrucción del soma plaquetario, con liberación de los gránulos plaquetarios, adenosin difosfato (ADP), serotonina y otros compuestos que estimulan la conglomeración plaquetaria (enzimas aceleradoras de la coagulación, que son activadoras directas de la protombina), como la tromboquinasa plaquetaria.^{5,24,31}

Para algunos autores la destrucción plaquetaria se debe a un choque electrostático con los hematíes, que tienen cargas eléctricas opuestas. Se conocen 6 factores plaquetarios, de desigual importan-

cia en el proceso de hemostasia:

Factor plaquetario I.- O factor acelerador. Acelera la conversión de la protombina en trombina, en presencia de tromboplastina. Algunos autores lo identifican como el factor acelerador del suero.⁵

Factor plaquetario II.- Acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina por la acción de la trombina.⁵

Factor plaquetario III (o 3).- O Factor tromboplástico de las plaquetas, o tromboplastinogenasa de Quick. Durante algún tiempo se atribuyeron dos actividades de este factor, cuando realmente se trata de dos factores distintos, desglosados por Deutchs: Los factores 3 y 4:

Factor 3 propiamente dicho: O factor tromboplástico de las plaquetas, o plastinogenasa de Quick. Es componente lipoproteico de superficie de la membrana plaquetaria. Es el más importante de los factores plaquetarios. En combinación con los factores plasmáticos de la coagulación, de los que es co-factor, interviene activando la tromboplastina (según se anota al hablar del primer período, o fase plaquetaria de la tromboplastina).^{5,11,31,32}

Factor 4.- O factor antiheparínico. Es neutralizante de la heparina, la cual disminuye el poder tromboplástico de las plaquetas, por lo que al inhibir el factor 4 a la heparina, favorece el poder tromboplástico plaquetario, y además es co-factor antihemofílico del plasma.⁵

Factor plaquetario IV.- Es una amina: La serotonina o hidroxitriptamina, tiene acción vasoconstrictora, sintetizada por las plaquetas que la contienen a una concentración de 1,000 a 5,000 veces mayor que en el plasma. Además de que la constricción capilar favorece la adhesión de las plaquetas a las paredes del vaso lesionado, la serotonina

liberada reduce el calibre del vaso traumatizado con la condición de que posea túnica muscular (arteriolas). Algunos autores consideran que además la serotonina aumenta la resistencia capilar, llamándose función plaquetaria tensificante de los epitelios.⁵

No toda la actividad vasoconstrictora de las plaquetas está ligada a la serotonina, pues hay otra sustancia con iguales propiedades, no bien precisada aún.

Factor plaquetario V.- Es una sustancia semejante al fibrinógeno, esencial en el período inicial de la hemostasia.⁵

Factor VI.- Es una sustancia de actividad antifibrinolítica.

Finalmente, es posible que existan otros factores plaquetarios - imprecisos o desconocidos.⁵

Además, de mayor interés es la existencia de factores plasmáticos absorbidos en la superficie plaquetaria, que explica porqué las plaquetas pueden adherirse a una superficie extraña aún en ausencia de protombina plasmática. Los más importantes de los factores absorbidos son la protrombina y el ión calcio bivalente. La fijación del calcio es considerable, ya que las plaquetas lavadas siguen normalizando el tiempo de sangrado, la retracción del coágulo y el consumo de protrombina. Sólo después del sexto lavado con suero fisiológico citratado llegan a perder su adhesividad.⁵

A continuación, se manifiesta más ostensiblemente la soldadura del aglomerado plaquetario por la emisión de largos y delgados filamentos que unen a las plaquetas entre sí, y que está formada por una sustancia filamentosa conocida como proteína viscosa de Dusher. El resultado es la formación definitiva del trombo blanco amorfo. y con

juntamente tiene lugar la disrupción de plaquetas por disociación total y descarga en el plasma de material granular y factores plaquetarios contenidos.⁵

En términos generales, la participación de las plaquetas en la coagulación tiene lugar a través de tres órdenes de fenómenos:

- a). Liberación de la tromboquinasa o tromboplastina, el más importante de los Factores plaquetarios.
- b). Formación de núcleos de condensación del armazón de fibrina.
- c). Retracción del coágulo y consolidación de la armazón de fibrina.

De la conjunción o sinergia de los factores plaquetarios constituidos en el material granular, con los homónimos plasmáticos, se siguen en pocos segundos la generación tromboplástica y la conversión de la protrombina en trombina.⁵

La fase enzimática de la coagulación y la retracción del coágulo.

La reacción fibrinógeno-fibrina, o fase enzimática de la coagulación tiene lugar al margen de la acción plaquetaria, los primeros filamentos de fibrina más tardíamente, en no menos de dos minutos cuando las plaquetas han sido ya completamente desintegradas, adhiriéndose dichos filamentos al trombo plaquetario gracias a un factor que hace de cola adhesiva (el granulómero plaquetario? un factor sérico? .. o quizá ambos); para la fijación son necesarios pequeñas cantidades de trombina.⁵

Existe una correlación morfológica entre las plaquetas que actúan como núcleo de condensación del armazón de fibrina (Walperss y Ruska), los pseudópodos plaquetarios y los filamentos de fibrina tienden a - acercar las paredes del vaso lesionado (que la elasticidad de los te-

jididos mantiene separados). A la vez que hace crecer aún más el tapón blanco que desviente en rojo al englobar hematíes en las redes de fibrina. El tapón rojo no es esencial, pues su extracción no reproduce la hemorragia (como ocurre en el blanco).⁵

Finalmente, horas más tarde, yá detenida la hemorragia viene la retracción del coágulo o la tercera fase de la hemostasia.

El proceso de la retracción del coágulo es algo compleja, pudiendo distinguir en él diversas cualidades: Precocidad, intensidad, velocidad y capacidad de retracción.

La retracción se hace en tres períodos sucesivos: de latencia, de retracción rápida y de retracción lenta.⁵

La retracción tiene lugar no por acortamiento de las fibrillas de fibrina sino de los seudópodos plaquetarios fijados a aquellos. Entonces el coágulo rico en plaquetas, exprime suero, expulsando lentamente trombina, con lo que se acelera el proceso de la coagulación.

La retracción viene a ser la sutura de la herida o ligadura fisiológica de Fanco, substituyendo el tapón lábil y provisional por otro sólido y duradero, constituyendo pues, la hemostasia definitiva y eficaz.^{5,11,31}

Cuanto menos hematíes contenga el tapón rojo, mejor es la retracción del coágulo.

El aumento de la adhesividad plaquetaria acelerará la velocidad de la retracción.

La retracción del coágulo está directamente regida por la actividad plaquetaria, con la particularidad que, distintamente de otras funciones radicadas en los factores de la lisis plaquetaria, la retracción necesita plaquetas morfológicamente intactas y en número suficien

TESIS CON
FAY A DE ORIGEN

te.

Son necesarias plaquetas en número suficiente, pues con pocas se rá suficiente la coagulación pero no la retracción; existiendo una relación directa entre ésta y el número de plaquetas.^{5,11}

Hay dos excepciones conocidas a esta regla:

Casos de retracción fácil con pocas plaquetas después de esplenectomía (Brill).

Casos de retracción imperfecta con gran número de plaquetas en la neumonía (debido al aumento del fibrinógeno o a la hipoprotrombinaemia).

Finalmente hay una cuarta fase de la hemostasia, la fibrinolisis, que no describiré por ser ajena a la actividad plaquetaria, aunque se reconoce una acción antifibrinolítica de las plaquetas.

Al disponerse de mayores cantidades de los factores plaquetarios, principalmente del factor 3, se inicia la activación de los factores plasmáticos de la coagulación y la posterior formación de un coágulo de fibrina, que es más estable, detrás del tapón plaquetario.¹¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- FASE PLASMÁTICA DE LA COAGULACION

En forma inicial participan el factor vascular y el plaquetario, constituyendo lo que tradicionalmente se ha llamado hemostasia primaria, que tiene por objeto la formación del coágulo plaquetario, y luego intervienen las proteínas plasmáticas que son factores de la coagulación que permiten el depósito de fibrina sobre el tapón inicial plaquetario, conformando el coágulo definitivo; acción que junto con la destrucción posterior de éste recibe el nombre de hemostasia secundaria.^{2,5}

Esta clasificación tan didáctica es inostenible en la actualidad, si se considera que todos los factores interviene en forma simultánea e interrelacionándose unos con otros. Es así como en la plaqueta, a la función de formación del trombo plaquetario debe sumarse su participación en la coagulación plasmática y en la inducción e inhibición de la fibrinólisis, que constituyen elementos de gran valor en el mecanismo de la hemostasia.

La participación de la plaqueta en la hemostasia secundaria se puede resumir a lo siguiente:

1.- Según los estudios de Walsh la plaqueta puede activar tanto al factor XII como al XI, incluso protegerlos de la acción de inhibidores.^{2,5}

2.- Libera fibrinógeno y factor V, el que recibe el nombre de factor I plaquetario, lo que contribuye a la formación de la fibrina periplaquetaria.⁵

3.- El factor III plaquetario que actúa como catalizador de superficie, en sus reacciones enzimáticas de la fase plasmática de la co-

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

gulación: Complejo de factor IX activado factor VIII y calcio iónico y complejo formado por factor X activado, factor V y calcio iónico.^{2,5}

4.- Después de la reacción de liberación plaquetaria el factor X activado se une a receptores de superficie de la plaqueta formando trombina 60,000 veces más rápidamente que si el mismo factor X activado se encontrara en solución. Por otro lado, la unión de este factor X a la plaqueta lo protege de los inhibidores plasmáticos de los factores de la coagulación, como es el caso de la antitrombina III.⁵

5.- Se ha demostrado también para la trombina la presencia de estos receptores específicos en la membrana plaquetaria previamente señalados para el factor Xa (X activado).

De esta manera, un factor plasmático activado como es la trombina, desencadena la agregación plaquetaria. Esto constituye un sistema de retroalimentación si se tiene en cuenta que, a mayor agregación plaquetaria, habrá mayor activación de factores plasmáticos de la coagulación.²

6.- El factor II plaquetario hará al fibrinógeno más sensible a la acción proteolítica de la trombina, y el factor IV plaquetario ejercerá su acción antiheparínica favoreciendo la formación del coágulo.

7.- Pero la plaqueta no sólo contribuye a la formación del coágulo de fibrina sino también a regular el mecanismo de su destrucción. Por un lado activa la fibrinólisis activando o liberando fibrinógeno en la membrana plaquetaria y por otro lado inhibe esta fibrinólisis por medio de inhibidores de la activación del plasminógeno y antiplasminas plaquetarias.^{2,5}

Recordamos los factores plasmáticos de la coagulación, según nú-

mero romano y sinónimos, incluyendo los descritos recientemente:

Factor XIII o Estabilizador de la fibrina

Factor XII o Hageman

Factor XI o Antecedente tromboplástico del plasma o PTA

Factor X o Stuart Prower

Factor IX o Christmas o PTC

Factor VIII o Globulina antihemofílica

Factor VII o Proconvertina

Factor V o Proacelerina

Factor IV o Calcio iónico

Factor III o Tromboplastina tisular

Factor II o Protombina

Factor I o Fibrinógeno

Ultimamente se agregaron el factor Fletcher o precalicreína, y el factor Fitzgerald o cininógeno.²

Sin embargo, actualmente deben tenerse en cuenta algunas modificaciones, como la demostración de que el factor VIII y el factor V no tienen actividad enzimática y que el factor VII existe enzimáticamente activo en el plasma.²

Desde un punto de vista práctico más aplicable a la clínica, la coagulación plásmática puede dividirse en tres fases:

a) Vía intrínseca de activación del factor X

b) Vía extrínseca de activación del factor X

c) Vía común, que son las etapas que siguen a la activación del factor X y que termina con la formación del coágulo de fibrina.

Se puede distinguir un sistema intrínseco que se inicia con el -

factor XII en cuya activación participa el factor Fletcher o precalicreina, ya que permitirá a su vez la activación del factor XI, activará el factor IX en presencia de calcio. El factor IX en su forma activa, junto con el factor VIII, calcio iónico y el factor III plaquetario formarán un complejo que activará el factor X. Por otro lado, el sistema extrínseco formado por tromboplastina tisular, factor VII y calcio iónico activarán también el factor X, finalmente, el factor X activado por estos dos sistemas formará un complejo llamado protombina con el factor F, el calcio iónico y el factor III plaquetario, que mencionamos al principio, lo que permitirá la conversión de protombina. Finalmente, la trombina hará posible la conversión de fibrinógeno en fibrina soluble que, por acción del factor III, se convertirá en fibrina insoluble.^{2,5,11}

La trombina es la enzima que alterará tanto al factor VIII en la vía intrínseca como al factor V en la vía común permitiendo de esta manera la activación de ambos complejos de factores, lo que constituye otro ejemplo de retroalimentación positiva.²

En la actualidad es difícil conservar estos sistemas separados, dadas las interrelaciones conocidas entre ellos. El sistema intrínseco que se inicia con la activación del factor XII por una superficie de contacto permite la conversión de precalicreina o factor Fletcher en calicreina. Esta calicreina, a su vez, activa más factor XII y permite la liberación de un fragmento E que puede seguir varios caminos:²

a) Continuar la activación del sistema intrínseco activando el factor XI junto con el factor Fitzgerald, que también proviene del sistema de las cininas.²

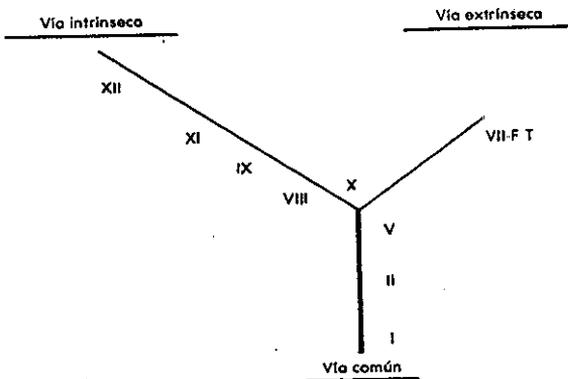
b) Activa la fibrinólisis, ya que activa al proactivador del plasminógeno y permite la conversión de éste en plasmina.²

c) Activa el sistema extrínseco y convierte al factor VII en su forma más activa.²

A su vez la interacción del producto de la reacción del factor tisular con el factor VII activa al factor IX y constituye una vía alterna independiente al factor XI activado en el inicio del sistema intrínseco.²

La cascada de la coagulación es un amplificador biológico que se autorregula por medio de mecanismos de retroalimentación, con una multiplicidad de interrelaciones con las que logra establecer un control exacto de su función, la cual termina con la destrucción del coágulo de fibrina formado y que comenzó conjuntamente con el inicio de su formación. Esto se logra con la activación del factor XII que activa a los preactivadores del plasminógeno y éstos a los activadores del plasminógeno, que permitirá la transformación de éste en plasmina, que destruirá la fibrina formada. Así se logra conservar un equilibrio entre la formación y la destrucción de fibrina en vasos sanguíneos.²

Estos conceptos básicos, aparentemente tan complicados, han permitido conocer la fisiología de la coagulación y sus interrelaciones, junto con creación de pruebas de laboratorio más específicas que llevan a diagnósticos más precisos. Al mismo tiempo ha explicado la fisiopatología de muchas enfermedades, por ejemplo, que las deficiencias del factor VIII o IX presentan manifestaciones hemorrágicas graves y, paradójicamente, que la deficiencia del factor XII no manifiesta hemorragia sino trombosis.²



Mecanismo normal de la coagulación

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



e).- CIFRAS PLAQUETARIAS

a) EN EL RECIEN NACIDO.

En los primeros 4 días de la vida extrauterina el número de plaquetas es de $200,000/\text{mm}^3$ en promedio. En los prematuros el número de plaquetas es más bajo, y puede disminuir en los primeros 10 a 20 días de vida. Se alcanzan las cifras del adulto a los 3 meses de edad.¹¹

b) EN EL ADULTO SANO.

Los valores de la concentración plaquetaria normal varían con cada método empleado para la detección:

El método de Rees-Ecker reporta cifras normales entre 140,000 a $340,000/\text{mm}^3$.³²

El método de Becher-Cronkite reporta de 140,000 a $440,000/\text{mm}^3$.

El método de Tocantins reporta: en sangre cutánea $250,000/\text{mm}^3$ en sangre venosa $310,000/\text{mm}^3$, y en sangre arterial $350,000/\text{mm}^3$.^{11,32}

c) CAMBIOS PLAQUETARIOS EN EL CICLO MENSTRUAL.

En el primer día del ciclo las plaquetas disminuyen^{en} un 50% a 75% de las mujeres, y en el tercero o cuarto día inician un aumento en su concentración hacia la normalidad.¹¹

d) MODIFICACIONES PLAQUETARIAS DURANTE EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO.

Durante el embarazo no se observan cambios importantes en el número de plaquetas, aunque puede haber disminución de la concentración de las mismas durante el tercer trimestre, secundariamente a hemodilución, atrapamiento placentario y utilización de las mismas. Hay una posible disminución de la concentración plaquetaria durante el trabajo de parto y hay descenso notable hasta una concentración de $100,000/\text{mm}^3$ en el cuarto al quinto día del post-parto.^{11,18}

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Otros autores consideran que las plaquetas aumentan en número en $1/3$ - aproximadamente, durante el embarazo, comprobando su aumento progresivo después del parto.¹⁷

Sayitsky y Werman observaron que durante la gestación está aumentada la adhesividad plaquetaria, al igual que después de episodios de -- coagulación intravascular diseminada, generalmente durante la preeclamsia.¹⁷

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Algunos signos y síntomas son virtualmente diagnósticos de alteraciones de la hemostasia. Pueden dividirse arbitrariamente en dos grupos:

A.- Aquellos que se ven con mayor frecuencia en las alteraciones de la coagulación y los que son más comunes en las alteraciones de los vasos y las plaquetas. El último grupo se designa con frecuencia con el término descriptivo de "alteraciones purpúricas" debido a la promi-nencia de las hemorragias cutáneas y mucosas.³²

A pesar de que estos criterios son relativos, si se aplican a los rasgos clínicos predominantes de un paciente dado, proporcionan claves valiosas para el diagnóstico probable.

Para el estudio de la hemostasia anormal, son fundamentales un interrogatorio y exploración física completos. Haciendo hincapié en antecedentes de equimosis fáciles; hemorragias en la lactancia y en la primera infancia sugieren problema hemorráparo congénito. Antecedentes de sangrados tras extracción dentaria, epistaxis, partos o intervenciones quirúrgicas con sangrado importante, antecedentes de padecimientos hepáticos renales, o del tejido conjuntivo (enfermedades de la colágena)

Es importante el antecedente de posible ingesta de medicamentos -- que puedan trastornar la hemostasia.³²

10. HEMOSTASIA EN LA PIEL Y TEJIDOS Blandos.

Las petequias son características de una anomalía en los vasos o en las plaquetas, por ejemplo: Trombocitopenia, y son extremadamente raras en las alteraciones de la coagulación. Estas lesiones son hemorragias capilares pequeñas que varían desde el tamaño de una cabeza de alfiler hasta mucho más grandes y que en forma característica, se desa-

rrollan y retrogradan en brotes.

Son más visibles en las áreas con presión venosa aumentada, por ejemplo. las porciones pendientes del cuerpo y las áreas sujetas a presión o constricción por fajas o medias.

Las petequias deben distinguirse de las telangiectasis pequeñas y de los angiomas.

En las alteraciones purpúricas, comúnmente las petequias se asocian a equimosis superficiales múltiples, que por lo general aparecen sin traumatismos perceptibles, pero que rara vez difunden a los tejidos más profundos.³²

2o. HEMORRAGIA TRAUMÁTICA.

Los traumatismos inevitables de la vida diaria y aún los procedimientos quirúrgicos menores, son para la hemostasia, un desafío mayor que cualquiera de las pruebas de laboratorio ideadas hasta el momento.

En contraste con las manifestaciones hemorrágicas "espontáneas", la hemorragia que sigue a un traumatismo en una persona con una diátesis hemorrágica, difiere en forma cuantitativa de lo que es dable esperar normalmente, es decir, en términos de cantidad, duración y magnitud del traumatismo incitante. Es difícil determinar estas variables con precisión. A menudo, el paciente exagera la cantidad de sangre perdida. Si se requirieron o no transfusiones y el número administrado, puede servir como una guía aproximativa. El relato del paciente con respecto a la duración de la hemorragia es más confiable. Debe interrogarse detalladamente acerca de lesiones pasadas y operaciones ya que es probable que el paciente olvide los procedimientos o lesiones no complicados e insista en aquellos en los que la hemorragia fué un problema.³²

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

En las alteraciones de la coagulación con frecuencia el comienzo de la hemorragia después de un traumatismo se retrasa. Ejem: la hemorragia que sigue a una extracción dentaria puede parar completamente, para reaparecer en unas horas y persistir a pesar del uso de astringentes, vasoconstrictores y taponajes. La efectividad hemostática temporaria del trombo plaquetario, a pesar de la coagulación defectuosa, podría explicar este fenómeno de hemorragia demorada, los pacientes con alteraciones de la coagulación rara vez sangran en forma anormal por cortes superficiales pequeños. En contraste, en la trombocitopenia, la hemorragia postraumática por lo común es de comienzo inmediato; como regla responde a las medidas locales y rara vez es tan rápida o tan voluminosa como la que se encuentra en las alteraciones de la coagulación pero puede persistir durante horas o días a partir de lesiones sorprendentemente pequeñas.

Como guía aproximativa puede decirse que la extracción no complicada de una muela única puede dar como resultado una hemorragia viva de hasta una hora y un flujo ligero de hasta dos días, en las personas normales.

3o. OTRAS MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS.

El sangrado espontáneo de los orificios corporales puede complicar cualquier diátesis hemorrágica significativa, por ejem. menorragia, metrorragia, hematuria, hematemesis, melena, epistaxis, gingivorragia.

Estos síntomas se producen con aproximadamente igual frecuencia en las alteraciones purpúricas y en las de la coagulación.

La menorragia severa puede ser la única manifestación de una mujer con una trombocitopenia leve o alteraciones de la coagulación de herencia autosómica. Si el único síntoma es una hematuria prolongada, debe

buscarse una alteración de la coagulación o de la función plaquetaria.

Las hemorragias del sistema nervioso central pueden complicar - la trombocitopenia y pueden seguir a traumatismos menores en las alteraciones de la coagulación. En la trombocitopenia y otras alteraciones purpúricas son comunes las hemorragias retinianas pequeñas y múltiples, pero son raras en las alteraciones hereditarias de la coagulación.^{11,32}

Rara vez la hemoptisis se debe a una alteración hemorrágica.

4o. HEMORRAGIA DEL RECIEN NACIDO.

El nacimiento y el período neonatal proporcionan desafíos únicos a los mecanismos hemostáticos y la hemorragia el primer mes de la vida brinda la primera evidencia de una alteración hereditaria de la hemostasia.

5o. RASGOS CLINICOS DE LAS ALTERACIONES HEMORRAGICAS ADQUIRIDAS.

En general el estudio de las alteraciones hemorrágicas adquiridas debe hacer incapié en el paciente y no en el laboratorio. La historia cuidadosamente obtenida y el examen físico revelarán a menudo - la causa de una trombocitopenia, por ejemplo: Una droga o una leucemia aguda. En la mayoría de las alteraciones vasculares, por ejemplo: púrpura senil, púrpura alérgica, escorbuto y amiloidosis, la historia y el examen físico son de primordial importancia diagnóstica, mientras que el laboratorio tiene poco que ofrecer.³²

6o. HISTORIA DE DROGAS.

La lista de las drogas asociadas a trombocitopenia, menos común - pero más seria, es la anemia aplásica inducida por drogas, que puede presentarse al principio con hemorragias.³²

ETIOLOGIA

Múltiples teorías han tratado de demostrar la etiología de la púrpura - trombocitopénica idiopática:

Frank en 1915 consideró la relación de trombocitopenia con una acción inhibitoria o destructora de plaquetas efectuadas por el Bazo.

Kanelson en 1916 efectuó la primera esplenectomía para tratar la - púrpura trombocitopénica idiopática con base en la presunción de que el Bazo destruye las plaquetas a una velocidad aumentada, y éste fué el -- primero en obtener una deducción práctica de la relación trombocitope-- nia-Bazo. H.L. Tity en 1926 afirmó que la causa de la trombocitopenia era el empleo de las plaquetas en vasos capilares para impedir la extra vasación sanguínea por solución de continuidad traumática en los mismos. Dean afirma que la trombocitopenia se debe a que el Bazo destruye a las plaquetas ya sea por lisis, por secuestros selectivo o por fagocitosis, aduciendo como demostración que se encuentra una mayor concentración - plaquetaria en la sangre de la arteria que en la vena esplénicas.⁵

Trolant y Lee consideran que la trombocitopenia es causada por - una sustancia presente en el Bazo de enfermos de púrpura trombocitopéni ca idiopática. Tras obtener extracto de bazo de estos enfermos e in-- yectarlo a conejos y gatos, logrando producir así trombocitopenia en es tos animales. Damesheck y Miller consideran que los cambios morfológi cos de los megacariocitos se deben al efecto inhibitorio de un producto - esplénico que actuaría impidiendo la liberación y producción plaqueta-- ria. Es decir, consideran que la púrpura trombocitopénica idiopática - es una forma de hiperesplenismo.⁵

Evans en 1951 basándose en la frecuente asociación de la púrpura -

trombocitopénica idiopática con la anemia hemolítica adquirida, cuyo mecanismo inmunológico ya estaba demostrado con la esplenectomía, concluye que el suero de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática tiene un factor aglutinante de plaquetas (anticuerpos circulantes), cuyo lugar de formación sería el Bazo. y ese mismo año Harrington logra comprobar ese factor trombocitopénico en el humano al transfundir 500 cc. de sangre de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática a receptores sanos compatibles que nunca habían sido transfundidos y observar que en pocas horas disminuía en un 50% la concentración plaquetaria del receptor, y que este fenómeno duraba de 4 a 7 días y, este mismo efecto se obtenía aún si el paciente trombocitopénico tenía el antecedente de esplenectomía por otra indicación previa. La trombocitopenia obtenida era menos notoria al transfundir el plasma a receptores con antecedentes de esplenectomía que en pacientes con bazo íntegro. Y apreciaron que si estas transfusiones se hacían con sangre de enfermos con púrpura trombocitopénica secundaria, no se producía trombocitopenia en los receptores. Afirma así la existencia de anticuerpos antiplaquetas del tipo aglutininas, y Harrington y Stefanini lo comprueban, y un año después descubren que el tiempo de sobrevivencia de plaquetas normales transfundidas a enfermos de púrpura trombocitopénica idiopática era más corto que en pacientes normales transfundidos, demostrando así la presencia de factores extrínsecos sanguíneos que causan la destrucción plaquetaria en los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Además, Stefanini demostró que al transfundir suero concentrado de estos enfermos a pacientes sanos, además de la trombocitopenia, podía producirse cambios degenerativos en los megacariocitos de la médula ósea roja con cesación temporal de la producción

de plaquetas. Se apreció además que el plasma de pacientes con número normal de plaquetas posterior a esplenectomía, seguía teniendo la capacidad de originar trombocitopenia al ser transfundido a receptores sanos y a pacientes sanos con antecedentes de esplenectomía.^{5,10}

Al autotransfundir a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática plasma sanguínea (de ellos mismos) se observó una caída dramática en el número de plaquetas determinado durante los primeros días post autotransfusión.¹⁵

Se ha demostrado que el factor plasmático productor de la púrpura trombocitopénica idiopática es una fracción 7S de la IgG y debe ser demostrable en todo caso de PTI. Estos anticuerpos atraviezan fácilmente la placenta y causa trombocitopenia fetal. Macfarlane ha demostrado que en los enfermos de púrpura trombocitopénica idiopática existe alteración de las asas capilares del lecho ungueal, que son irregulares, retorcidas, y carecen de la reacción normal de retracción después de traumatismos.¹¹

Arteaga y Núñez aseguran en 1955 que la mejoría tras la esplenectomía, aún antes que se normalicen las cifras plaquetarias se debe a la corrección de ese defecto vascular, que lo consideran como función dependiente del bazo. Robson y Duthie afirman que tal mejoría se debe al Stress que ocasiona el acto quirúrgico, que determina la producción de ACTH y cortisona. Demostraron además que el factor trombocitopénico es un anticuerpo antiplaquetario asociado a una aglutinina, y que forma parte de una globulina plasmática que además de producir la destrucción plaquetaria daría alteración de los megacariocitos. La falla de la esplenectomía en algunos casos, se explicaría porque una elevada titulación de anticuerpos produce destrucción plaquetaria aún sin bazo,

en el resto del sistema retículo endotelial.⁵

Harrington y colaboradores concluyen que los anticuerpos antiplaquetas existen en un 75% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, y que en el resto de pacientes sin aglutininas demostrables, varios mecanismos patogénicos parecen intervenir, de los cuales pueden mencionarse que algún porcentaje se debe a presencia de anticuerpos — circulantes que escapan a las técnicas actuales de detección, y otro porcentaje podría deberse a un déficit de algún factor necesario para la maduración de los megacariocitos o para la liberación de las plaquetas a la circulación.⁵

El mecanismo etiológico de la púrpura trombocitopénica idiopática aguda, en la cual los anticuerpos raramente se identifican, es aún desconocido, y Stefanini y Damesheck consideran que se trata de una reacción alérgica violenta en la cual las plaquetas y los megacariocitos son el órgano de choque. Además, consideran que entre las formas aguda y crónica de esta enfermedad no sólo existen diferencias clínicas, pronósticas y terapéuticas, sino también etiológicas: Los anticuerpos antiplaquetas son los responsables de las formas crónicas, en tanto que las formas agudas son consideradas como un proceso alérgico relacionado con ciertos productos químicos, bacterianos y virales actualmente no conocidos.^{5,32}

Realmente la nueva concepción de púrpura trombocitopénica idiopática crónica es que se debe a la presencia de un anticuerpo que lesiona la pared vascular y que a la vez destruye a las plaquetas, previa sensibilización. El anticuerpo antiplaqueta se combina con el antígeno de la misma pared vasculas, las plaquetas se adhieren a la pared liberando una sustancia que es la que lesiona a la pared vascular.⁵

TESIS CON
 TÍTULO DE
 TESIS

La interacción de una fracción de las inmunoglobulinas G (Anticuerpos) con las plaquetas de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática, afecta al AMP cíclico, lo cual hace suponer que esta inmunoglobulina tiene un nivel bioquímico específico de acción. Se ha demostrado que este anticuerpo pertenece a la subclase IgG₃ y es un autoanticuerpo y se detecta en el 70-75% de los casos.⁶

La diferenciación entre isoanticuerpos y autoanticuerpos no siempre es posible, sobre todo en pacientes politransfundidos y en las pacientes previamente embarazadas.⁶

También se ha demostrado que los anticuerpos asociados a lupus eritematoso sistémico son diferentes a los anticuerpos de la púrpura trombocitopénica inmunológica, ya que en el lupus se encuentran todos los subgrupos de IgG y en la púrpura trombocitopénica inmunológica solamente se encuentra una subclase, que es la IgG₃.^{3,6}

Los anticuerpos de la PTI no fijan al complemento, y los de el LES sí lo hacen. Estos datos sugieren que el factor antiplaquetario del LES está representado por complejos inmunes capaces de interactuar con la membrana plaquetaria y fijar complemento a la superficie de las mismas.³

Por consiguiente, se considera que la producción de anticuerpos ocurre como resultado de la alteración de la antigenicidad plaquetaria debido a cambios en la estructura de la membrana de las mismas, o a adsorción de un Hapteno exógeno, o como resultado de una alteración en la respuesta del tejido linfoide.^{3,1,3,2}

El secuestro de plaquetas en el sistema retículo endotelial y la asociación de plaquetas marcadas con Cr⁵¹ con leucocitos mononucleares esplénicos in vitro permite concluir que las plaquetas sensibilizadas son fagocitadas.⁶

Otra causa de trombocitopenia es la utilización plaquetaria en los trombos intravasculares o sobre las superficies endoteliales dañadas. Esto ocurre en la coagulación intravascular diseminada, en la púrpura trombótica trombocitopénica y otros procesos microangiopáticos.³²

La producción plaquetaria deficiente puede resultar de varios procesos. Los más comunes son aquellos que despueblan los compartimientos de células madres o de megacariocitos, como por ejemplo la lesión medular por drogas inmunosupresoras o irradiación, la anemia aplásica, también puede ser la consecuencia de una proliferación alterada de un compartimiento precursor de tamaño normal o aún aumentado. Por ejemplo: En las alteraciones caracterizadas por hematopoyesis megaloblástica, se produce hipertrofia del compartimiento precursor, en respuesta a los estímulos trombopoyéticos, pero la trombopoyesis es "infectiva" y la producción plaquetaria insuficiente. Rara vez es la base de una producción plaquetaria deficiente la deficiencia de "trombopoyetina".³²

La distribución anormal en vivo de una masa plaquetaria total esencialmente normal, puede producir trombocitopenia. Esto se ve en diversas alteraciones asociadas a esplenomegalia en las que la producción plaquetaria es normal o está aumentada pero la mayoría de las plaquetas quedan secuestradas en el pool esplénico extravascular muy agrandado.³²

Hay evidencia convincente pero indirecta de que el síndrome de PTI se debe a destrucción plaquetaria, como resultado de un proceso inmunológico.³²

SOBREVIDA PLAQUETARIA.- En la PTI la sobrevida plaquetaria está muy reducida. La transfusión de cantidades masivas de plaquetas produce solamente un incremento ligero y transitorio del recuento plaquetario. El tiempo de sobrevida de las plaquetas isólogas marcadas con ^{51}Cr varía entre 2 a 3 días y unos minutos y en un estudio, fué directamente proporcional al conteo plaquetario. Cuando éste excedía de $50 \times 10^9/\text{L}$ el tiempo de sobrevida era de 1 a 2 días, cuando el recuento plaquetario era inferior a $10 \times 10^9/\text{L}$, comúnmente los tiempos de sobrevida eran de 2 horas o menos. Las plaquetas isólogas no sobreviven más que las autólogas, lo que sugiere que en la PTI, el acortamiento de la sobrevida plaquetaria resulta de un proceso extrínscico a las mismas.

(24,32)

PAPELES DE LOS PROCESOS INMULOGICOS.

En la PTI la trombocitopenia al parecer resulta de la acción de un anticuerpo. La infusión de plasma de pacientes con PTI, en forma predecible induce trombocitopenia en los receptores normales; un efecto que es idéntico en virtualmente todos sus aspectos, al producido por la infusión de isoanticuerpos conocidos y autoanticuerpos inducidos por drogas. El anticuerpo actúa sobre las plaquetas autólogas e isólogas, una observación que tiende a excluir la posibilidad de que se trate de un isoanticuerpo plaquetario inducido por transfusiones sanguíneas repetidas.¹⁸

La prueba de fijación de complemento, que se ha comprobado es adecuada para el estudio de los anticuerpos plaquetarios inducidos por drogas y de los isoanticuerpos plaquetarios, en la PTI ha dado esencialmente resultados negativos.

Las mediciones de la "disponibilidad" de factor plaquetario, o de

la liberación de 5-hidroxitriptomina C^{14} , ó de cromato Cr^{51} de plaquetas marcadas, son índices sensibles de la lesión plaquetaria por anticuerpos. Con estas técnicas (técnicas de "lesión inmune") se detectaron anticuerpos en el 65% de los pacientes con PTI.

La frecuencia con la que la PTI aguda se asocia a un antecedente de infección viral y el período latente característico entre la infección aguda y el comienzo de la trombocitopenia ha llevado a sugerir - que más que un autoanticuerpo plaquetario, el responsable de la sensibilización y secuestro de las plaquetas sería un complejo antígeno-anticuerpo viral.

PAPEL DEL BAZO.

La efectividad terapéutica de la esplenectomía en esta enfermedad sugiere la importancia del bazo en la patogenia de la PTI. Las plaquetas son sensibilizadas y luego removidas de la circulación. Cuando se administran plaquetas isólogas marcadas con cromo Cr^{51} a pacientes con PTI el recuento centellográfico externo revela una acumulación rápida de la radioactividad predominantemente en el bazo. In vitro se ha demostrado fagocitosis plaquetaria por leucocitos esplénicos.³²

En la PTI se ha comprobado secuestro hepático de plaquetas por lo común en pacientes con trombocitopenia severa y sobrevida plaquetaria muy acortada. La administración de pequeñas cantidades de plasma de - pacientes con PTI, a sujetos normales, produce principalmente secuestro esplénico, mientras que cantidades mayores llevan a secuestro hepático.^{32,10}

El secuestro reticuloendotelial, incluyendo el que se produce en el bazo, se inhibe por los corticosteroides y se facilita por los es-

trógenos; el incremento inducido por estrógenos, de la velocidad de secuestro plaquetario esplénico, podría explicar la alta incidencia de PTI en las mujeres en edad de concebir y la frecuencia con que la enfermedad aparece o recae en la menarca y durante el embarazo.^{11,32}

Se ha sugerido que en la PTI, el bazo también es importante como sitio de producción de anticuerpos plaquetarios. De los bazos de los pacientes con PTI se ha extraído una globulina IgG que actúa como un anticuerpo plaquetario y que se sintetiza en las células esplénicas y de los cultivos tisulares. El tejido esplénico de los pacientes con PTI produce más inmunoglobulina que los controles normales y un porcentaje significativo se une a las plaquetas homólogas. En algunos sujetos, después de la esplenectomía el título de anticuerpos plaquetarios ³³baja.

PAPEL DE LA TROMBOPOYESIS DETERIORADA

En la PTI crónica, por medio de técnicas de inmunofluorescencia, se ha comprobado una globulina plasmática en la superficie de los megacariocitos. Esto no es sorprendente, ya que la plaqueta y el citoplasma de su precursor son idénticos en la mayoría de los aspectos, incluyendo su estructura antigénica.

Grandes dosis de anticuerpos heterólogos deterioran la producción plaquetaria en los animales y en algunos pacientes con PTI severa se encontró evidencia indirecta de trombopoyesis deteriorada.

Los estudios trombocinéticos sugieren que en la PTI la producción plaquetaria, aunque insuficiente para balancear la rápida velocidad de destrucción, está aumentada. Se encontró una correlación aproximativa entre la severidad de la trombocitopenia y la velocidad de la producción plaquetaria, en los pacientes severamente afectados, la produc-

ción plaquetaria se aproxima a la respuesta precursora máxima.

PAPEL DE LA LESION VASCULAR.

Diversas observaciones clínicas han llevado a formular la hipótesis ampliamente aceptada de que la lesión vascular directa tiene importancia patogénica en la PTI. Es así que rara vez la severidad de la hemorragia se correlaciona bien con el recuento plaquetario y a menudo la hemorragia es más problemática en la PTI que en la trombocitopenia secundaria de igual severidad, como por ejemplo en la anemia aplástica. Además la administración de corticosteroides o la esplenectomía pueden restaurar el tiempo de sangría a la normalidad y disminuir la severidad de las manifestaciones hemorrágicas, antes o en ausencia de un incremento del recuento plaquetario, las plaquetas -- puestas a disposición por cualquier incremento ligero del balance entre la producción y la destrucción plaquetaria a pesar de no ser suficientes como para aumentar el recuento de plaquetas circulantes, pueden mejorar la hemostasia. Este fenómeno podría explicar el cese de la hemorragia que sigue a las transfusiones de plaquetas en la PTI aunque no exista un aumento del recuento plaquetario.²⁴

CLASIFICACION

Cuando se descubrió que la trombocitopenia podía resultar de una gran variedad de causas definibles se le denominó "secundaria" o "sintomática" en contraste con las formas esenciales, "primarias" o "idiopáticas". A pesar de que en la medicina moderna, los términos "primario" e "idiopático" no tiene un significado real, se demostró que esta distinción es útil clínicamente y proporciona la base de la clasificación etiológica de la trombocitopenia.³²

Se presenta una clasificación de la trombocitopenia basada en los criterios fisiopatológicos descriptos.

a).- CLASIFICACION FISIOPATOLOGICA DE LA TROMBOCITOPENIA

I.- TROMBOPOYESIS DEFICIENTE

A. Hipoplasia o supresión de megacariocitos

- 1.- Agentes químicos y físicos
- 2.- Anemia aplástica idiopática y alteraciones relacionadas (hipoplasia megacariocítica congénita, síndrome de Fanconi, otros).
- 3.- Procesos mieloptísicos, algunas infecciones virales.

B. Trombopoyesis inefectiva alteraciones debidas a déficit de vit. B12 ó ácido fólico, hemoglobinuria paroxística nocturna, algunas formas hereditarias, otras).

C. Alteraciones de los mecanismos de control (deficiencia de trombopoyetina, disgenesia plaquetaria periódica, trombocitopenia clínica).

D. Varias (muchas formas hereditarias).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.- DESTRUCCION, UTILIZACION O PERDIDA ACELERADA DE PLAQUETAS

A. Debida a procesos inmunológicos.

- 1.- Autoanticuerpos (PTI, anticuerpos inducidos por drogas, diversas anemias hemolíticas, LES, alteraciones..)
- 2.- Isoanticuerpos (debidos a incompatibilidad fetomaterna; postransfusión).
- 3.- Otros procesos inmunológicos (alergia, eritroblastosis fetal, reacciones anafilácticas, complejos inmunes)..

B. Debidas a procesos no inmunológicos.

- 1.- Coagulación intravascular diseminada, síndrome de Kasa bach Merritt (hemangioendotelomas gigantes) muchas infecciones.
- 2.- Procesos microangiopáticos (púrpura trombótica trombocitopénica, válvula cardiacas protéticas, muchos otros)..
- 3.- Varios (algunas infecciones, transfusiones masivas y exanguinotransfusiones, aparatos de circulación extracorpórea, fibrinólisis, ristocetina, algunas formas hereditarias).

III.- DISTRIBUCION O POOL PLAQUETARIO ANORMAL

A. Alteraciones del bazo neoplásticas, congestivas, infiltrativas, infecciosas, de causa desconocida

B. Anestesia hipotérmica.³²

b).- CLASIFICACION DE LA TROMBOCITOPENIA EN LA GESTACION

A Insuficiencia en la producción plaquetaria.

- 1.- Aplasia o hipoplasia de la médula ósea.

a) Tóxica.

b) Idiopática.

2.- Enfermedad maligna de la médula ósea.

3.- Anemias megaloblásticas.

B. Disminución de la vida plaquetaria.

1.- Mecanismos inmunológicos.

a) Enfermedad autoinmunitaria.

b) Hipersensibilidad farmacológica.

c) Infección aguda.

d) Utilización localizada.

2.- Dilución con sangre pobre en plaquetas.

a) Transfusiones sanguíneas masivas.

b) Circulación extracorporal.¹¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

F R E C U E N C I A

La púrpura trombocitopénica idiopática es la forma más común de todas las púrpuras, y es más frecuente en la raza caucásica que en la negra.

La púrpura trombocitopénica idiopática aguda es más frecuente en niños, y raramente se ve en adultos jóvenes, se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos, y generalmente va precedida de una infección exantemática o de una enfermedad viral propia de la infancia, y raramente se presenta después de una vacunación.^{11,24,32}

La púrpura trombocitopénica idiopática crónica se presenta habitualmente entre los 15 y los 40 años de edad, antes de la pubertad no hay predominio por un sexo, pero después de la pubertad hay un predominio de 3:1 con predominio por el sexo femenino. Probablemente este predominio sea más aparente que real, dado que las menorragias no pasan desapercibidas y a veces son la única sintomatología que se presenta. Algunos autores consideran que raramente se asocia al embarazo, (O'REILLY Y TABER), pero otros autores consideran que, dado que suele afectar predominantemente a las mujeres en edad reproductiva, y que aparentemente no modifica la fertilidad el padecimiento, tal vez se asocia con embarazo más frecuentemente de lo que se supone.^{1,21}

En el IMSS reportan una frecuencia de 1.2:1 con predominio en el sexo femenino sobre el masculino en un estudio de la púrpura trombocitopénica aguda y crónica en forma global.⁵

SINTOMATOLOGIA HABITUAL DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA
ES LA SIGUIENTE:

a).-

La sintomatología habitual comprende petequias y equimosis cutáneas difusas, petequias bucales con ampollas sanguinolentas, gingivorragias y epistaxis. Son raras las hemorragias en otros sitios anatómicos. Frecuentemente se presenta un cuadro febril durante los primeros días de evolución del padecimiento. Generalmente no se detectan esplenomegalia, adenopatías ni dolores osteoarticulares^{11,24,32}

a) PIEL Y MEMBRANAS MUCOSAS.

1o. Petequias. - La hemorragia espontánea de la piel en forma de petequias es característica: Son lesiones hemorrágicas color púrpura que varía su diámetro desde la punta de un alfiler hasta 4 mm. de diámetro, planas o ligeramente papulosas y no desaparecen a la presión confirmándose así la extravasación sanguínea. La coloración púrpura se torna amarilla y desaparece progresivamente, aparecen y desaparecen las lesiones purpúricas por brotes de unos días de evolución, siendo más notoria su presencia en las áreas de estasis vascular y en las sujetas a presión por fajas o medias, y sobre prominencias óseas, principalmente en las regiones maleolares. La presencia de petequias en la cara o el cuello es rara y solamente se observa cuando se asocian tos y púrpura trombocitopénica.^{11,24,32}

Las equimosis pueden aparecer en cualquier superficie cutánea.

2o. Equimosis. - En la púrpura trombocitopénica inmunológica raramente se asocian a hematomas, pueden apreciarse equimosis superficiales amplias y moradas, predominantemente en el dorso y en los muslos, y con frecuencia se aprecian rodeando a los sitios de venopunción.^{5,24,32}

En la mucosa bucal pueden verse vesículas o ampollas hemorrágicas.

3o. Las gingivorragias y epistaxis.- Son comunes, siendo las segundas refractarias al tratamiento a base de taponamientos nasales.

4o. La hematuria.- Es un síntoma común, pudiendo provenir de las pelvicillas renales, de la vejiga o de la uretra, siendo muy rara la hemorragia del parénquima renal.

5o. Tracto genital.- Es una zona frecuente de hemorragias, y la hemorragia puede ser el primer síntoma de la púrpura trombocitopénica inmunológica, pudiendo aparecer por primera vez antes, durante o después de la pubertad. La ruptura del himen puede ocasionar una hemorragia profusa.

6o. Hemorragia gastrointestinal.- Manifestada habitualmente por melena, y menos frecuentemente por hematemesis, puede ser un síntoma importante de púrpura trombocitopénica idiopática.

b) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

La hemorragia intracraneana es la complicación más severa de la PTI, aunque afortunadamente es rara, presentándose generalmente en menos del 1% de los pacientes.^{11,32}

1o. Generalmente las hemorragias son subaracnoideas, múltiples, y de extensión que varía desde petequias hasta grandes extravasaciones sanguíneas.

2o. También pueden observarse hemorragias retinianas pequeñas.

c) HEMORRAGIAS POST-TRAUMATICAS.

Frecuentemente posteriores a las extracciones dentarias, amigda-

lectomías u otras intervenciones quirúrgicas o lesiones, se presentan -
hemorragias excesivas y pueden ser el primer signo de un padecimiento
purpúrico, y los cortes superficiales como herida con navaja o rasgu--
ños pueden presentar un sangrado lento y persistente.^{24,32}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO CLINICO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA AGUDA (PTIA)

Se presenta generalmente en los niños y los dos sexos se encuentran afectados con la misma frecuencia.

Generalmente el inicio es brusco y en el 84% de los casos se asocia con antecedente de infección previa unas tres semanas antes, habitualmente exantemas o enfermedades virales de la infancia, raramente el cuadro hemorrágico y purpúrico está precedido por una vacunación. En los niños habitualmente las manifestaciones clínicas no son severas, pero en raros adultos que presentan el padecimiento puede presentarse una hemorragia - y un curso fulminantes del padecimiento.^{1,32}

La sintomatología habitual está caracterizada por petequias y equimosis cutáneas difusas, petequias bucales a veces con ampollas sanguinolentas, gingivorragias y epistaxis. Las hemorragias de otros sitios son raras. Puede haber un cuadro febril al inicio de la sintomatología. No se aprecia esplenomegalia, adenopatías ni dolores osteoarticulares.^{1,24}

EVOLUCION DEL PADECIMIENTO.

Después de algunos días a veces alarmantes por la intensidad de la hemorragia, cursan con remisión espontánea en el 93% de los casos, primero cesan las hemorragias y posteriormente la purpura y la trombocitopenia van desapareciendo en forma progresiva.³²

La duración del cuadro varía desde unas tres semanas hasta 3 meses, con un promedio de 4 a 6 semanas. Las complicaciones graves del tipo de hemorragia cerebromeningea o retiniana son muy raras, solamente se presentan durante la primera semana de evolución del padecimiento.³²

Puede presentarse una recaída, generalmente al año del primer brote y puede evolucionar en forma semejante a éste.^{1,32}

e).-

CUADRO CLINICO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA UNMUNOLOGICA CRONICA (PTIC).

Se presenta habitualmente en personas de 15 a 40 años de edad con un predominio por el sexo femenino de 3:1 con relación al masculino después de la pubertad mientras que antes la relación es de 1:1 (posiblemente más aparente que real, pues las monorragias no pasan desapercibidas)^{10,11,24,32}.

Raramente se detectan antecedentes de infecciones. Generalmente se presenta una hemorragia entre leve y moderada. Puede haber fiebre leve al inicio del cuadro clínico y si se detecta esplenomegalia raramente sobrepasa los 2 a 3 cm. por debajo del reborde costal.^{1,26,32}

Generalmente el inicio del padecimiento es insidioso y lentamente progresivo, raramente de inicio brusco, obteniéndose una larga historia de antecedentes de síntomas hemorrágicos leves, como equimosis fáciles, de repetición, o petequias escasas que a la exploración se detectan predominantemente en los miembros inferiores y en los puntos de fricción, raramente se detectan datos de infecciones y el estado general del paciente es excelente, a diferencia de la púrpura trombocitopénica idiopática aguda.^{11,24,32}

Generalmente no se presentan ampollas bucales hemorrágicas, aunque las gingivorragias sí se presentan con frecuencia. Los sangrados del tracto genital son frecuentes, y muchas veces son el primer signo del padecimiento, (menorragias, la ruptura de himen puede dar sangrado profuso). El recuento plaquetario comunmente varía entre 30,000 a 80,000/mm³ aunque puede llegar hasta menos de 20,000/mm³.^{1,11,32}

La duración del padecimiento puede variar desde meses hasta años y las remisiones espontáneas son raras y su curso es fluctuante. Las -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hemorragias del tracto urinario pueden estar presentes con frecuencia. Las hemorragias intracraneas son la complicación más temida, pero solamente se presentan el 1% de los casos.

Hemorragias post-traumáticas: frecuentemente las extracciones dentarias, amigdalectomías, otros actos quirúrgicos o traumáticos son el primer signo que hace sospechar el padecimiento, y las heridas superficiales cortantes o rasguños pueden presentar un flujo lento y persistente. Puede haber hemorragia gastrointestinal manifestada por melena, y más raramente por hematemesis.^{24,32}

EVOLUCION DEL PADECIMIENTO

La evolución es crónica pero caprichosa e imprevisible, caracterizada por brotes entrecortados por períodos de remisión espontánea, con un ritmo muy variable, o permanecer por años con una púrpura cutánea discreta y benigna, pero no por ello se encuentran exentos de un accidente hemorrágico severo.³²

Durante los períodos de remisión pueden persistir gingivorragias discretas al realizarse el aseo bucal, escasas petequias o menstruaciones demasiado abundantes. En otros casos son totalmente asintomáticas, y solamente se conoce el cuadro por la trombocitopenia inferior a $100,000$ en forma persistente.³²

Las hemorragias se presentan sin aparente causa desencadenante o posteriores a un período de fatiga o de infección. Son comunes los brotes cercanos entre sí, como si una hemorragia favoreciera la recidiva.³² Los sangrados más frecuentes son epistaxis abundantes e incohercible, las gingivorragias profundas, las menorragias y las hematurias. Las melenas y hematemesis, así como las hemorragias cerebromeningeas son poco

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

frecuentes.

PRONOSTICO A LARGO PLAZO

El pronóstico a largo plazo es siempre imprevisible, ya que lo mismo puede desaparecer espontáneamente la sintomatología y el padecimiento, que ocasiona una hemorragia intracraneal mortal, o una hemorragia profusa incohercible de cualquier otra vía.³²

La evolución espontánea de esta púrpura varía desde 6 meses hasta muchos años, incluso toda la vida. a veces sin tendencia alguna a la mejoría, y otras veces se atenúa después de los 35 a 40 años de edad. Por regla general, se admite que mientras más larga es la evolución, - menos posibilidades existen de una remisión espontánea, pero ningún dato biológico puede hacer prever una curación espontánea.^{24,32}

Antes de afirmar la curación de una púrpura trombocitopénica inmunológica deben pasar por lo menos 6 meses con una hemostasia y un mielograma normales, y de ser posible, una supervivencia normal de las plaquetas.

En la tabla 2 se resumen las características de las púrpuras inmuno-¹⁵
nológicas aguda y crónica:

	AGUDA	CRONICA
Pico de incidencia por edad	De 2 a 6 años	De 20 a 40 años
Predilección por sexo	Ninguna	3:1 a favor de fem.
Antecedentes de infección	Común 1 a 3 semanas	Infrecuente
Comienzo de la hemorragia	Brusco	Insidioso
Ampollas bucales hemorrágicas	Presente (casos severos)	Generalmente ausentes
Recuento plaquetario	Menos de 20,000/mm ³	De 30 a 80,000/mm ³
Eosinofilia y linfocitosis	Común	Raros
Duración promedio	2 a 6 semanas	Meses o años
Remisiones espontáneas	En el 80-93% de casos	Raras. Es común curso fluctuante.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EXAMENES CLINICOS Y DE LABORATORIO PARA LA HEMOSTASIA, FASES VASCULAR Y PLAQUETARIA.

La trombocitopenia no es un diagnóstico, sino un síntoma, es la más común de las alteraciones adquiridas de las plaquetas. Generalmente no se requieren de pruebas adicionales de laboratorio para confirmar un cuadro de trombocitopenia.

En presencia de una trombocitopenia importante, el tiempo de sangría, la retracción del coágulo, la prueba del consumo de protrombina y la prueba del lazo dan valores anormales. Sin embargo, ninguna de estas pruebas es tan exacta y reproducibles como el recuento plaquetario, ni se correlaciona mejor que éste con la severidad de la hemorra³¹gia en pacientes con trombocitopenia.

1. Tiempo de sangría

La hemostasia en una herida superficial pequeña, tal como la producida para medir el tiempo de sangría, depende de la velocidad con que se forma el trombo plaquetario estable y por lo tanto, mide la eficiencia de las fases vascular y plaquetaria; Sin embargo, no discrimina entre defectos vasculares, trombocitopenia y disfunción plaquetaria. El tiempo de sangría deja mucho que desear con respecto a la reproductibilidad, ya que no existen dos áreas cutáneas exactamente iguales y es imposible producir una herida realmente estandar. A pesar de estas limitaciones, el tiempo de sangría llevada a cabo cuidadosamente es valioso. Por lo común está prolongado cuando el recuento plaquetario es menor de 100,000 plaquetas por mm^3 . así como en alteraciones de la función plaquetaria, normalmente el tiempo de sangrado es menor al tiempo de coagulación, pero en la púrpura trombocitopé

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

nica sucede a la inversa, pues el tiempo de sangrado se alarga en relación directa al grado de trombocitopenia.^{11,31}

La administración de aspirina prolonga ligeramente el tiempo de sangría en los sujetos normales y en los pacientes con hemofilia A y B así como en aquellos con enfermedad de Von Willebrand y puede ser peligrosa en los enfermos con alteraciones de la coagulación.³¹

2. Prueba del Lazo

Se produce un incremento "estandar" de la presión venosa y capilar, durante un corto tiempo, por medio de un esfigmomanómetro. En presencia de anomalías vasculares o plaquetas insuficientes o anormales, pueden aparecer petequias. El número y tamaño de estas lesiones es un índice extremadamente aproximativo de la eficiencia de las fases vascular y plaquetaria. La prueba del lazo se correlaciona poco con el recuento plaquetario; en muchos sujetos normales se desarrollan algunas petequias y no se desarrollan en muchos pacientes con hemorragia debido a alteraciones vasculares o plaquetarias. En consecuencia la prueba del lazo tiene poco valor como prueba de detección de alteraciones de la hemostasia.¹¹

3. Recuento de plaquetas

El tiempo de sangría y el recuento de plaquetas, son la mejor asociación de pruebas de las fases vascular y plaquetaria por ser confiables y reproducibles.³¹

La plaquetas son considerablemente más difíciles de contar que los eritrocitos o los leucocitos, ya que se trata de estructuras de tamaño muy pequeño, cuyo mayor atributo fisiológico es la adhesión a superficies extrañas y la agregación rápida posterior a traumatismos

mínimos. En general, las técnicas para el recuento plaquetario se dividen en cuatro grupos: ^{11,31}

- 1) Métodos directos o hemocitométricos
- 2) Métodos indirectos
- 3) Métodos semiautomatizados
- 4) Métodos electrónicos completamente automatizados

La estimación de la cantidad de plaquetas en un buen extendido y por un observador experimentado sirve como un chequeo tan valioso del recuento plaquetario, como el determinado por cualquier método.³¹

Métodos directos

No debe usarse el lóbulo de la oreja como fuente de sangre capilar porque se dice que el vello favorece la adhesión de las plaquetas. En general los errores tienden a dar como resultado recuentos plaquetarios bajos. Esto puede deberse a una muestra de sangre mal recolectada, en la que se ha inducido agregación plaquetaria por traumatismo mecánico, "sustancia" tisular contaminante o trombina o a la adhesión de las plaquetas a partículas de desecho del material de vidrio utilizado o del líquido diluyente: Los recuentos erróneamente altos pueden resultar de la fragmentación de las plaquetas sin disolución completa o del recuento de partículas de desecho, como por ejemplo cristales - de algunas sales formadas en el líquido diluyente, sales, colorantes, bacterias, porciones de glóbulos rojos hemolizados, leucocitos rotos. Las plaquetas son de color lila, con un diámetro de 1/7 a 1/2 del de los glóbulos rojos y por lo común son ovales, redondeadas o en forma de coma. Pueden verse individualmente o en grupos.³¹

Métodos indirectos

Los recuentos plaquetarios hechos por métodos indirectos -
 tienden a ser más altos que los obtenidos por los métodos de enumera-
 ción directos. Esto se atribuye, en parte, a la tendencia de los -
 glóbulos rojos a concentrarse en el borde del extendido, dando así
 una proporción de plaquetas a glóbulos rojos falsamente alta en las
 áreas centrales donde se hace el recuento.³¹

Métodos semiautomatizados

Requieren un equipo muy costoso y representan poco ahorro -
 de tiempo en comparación de los métodos manuales a menos que deban -
 hacerse más de 30 recuentos plaquetarios por día.³¹

Métodos totalmente automatizados

Hacer un conteo plaquetario por medio de un contador óptico
 de partículas que emplea el principio inverso del microscopio de cam-
 po oscuro. La precisión con este método es igual o superior a los
 métodos semiautomatizados, tienen como desventaja su gran tamaño, cos-
 to elevado y mantenimiento caro y tardado.³¹

Retracción del coágulo

Cuando el recuento plaquetario es inferior a $50,000/\text{mm}^3$ ge-
 neralmente la retracción del coágulo es deficiente, así como en una
 alteración de la función plaquetaria llamada tromboastenia.³¹

La retracción del coágulo es normal en la mayoría de las -
 demás alteraciones de la función plaquetaria.^{11,31}

La retracción del coágulo normalmente es visible a las 2 -
 horas.

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Tiempo de coagulación

El tiempo de coagulación de la sangre total es la prueba de coagulación más comúnmente mal interpretada. La formación de fibrina en sangre total recolectada sin tromboplastina tisular concomitante sigue la vía de los mecanismos intrínseco, involucra los mismos factores de la coagulación medidos por el PTT y requiere el factor 3 de las plaquetas que contiene. Sin embargo, el tiempo de coagulación mide solamente el tiempo requerido para la formación de las primeras trazas de trombina, que bastan para producir un coágulo visible. Aún las pequeñas cantidades de factor plaquetario 3 disponibles en las trombocitopenias severas, son suficientes para producir estas trazas necesarias de trombina, y en consecuencia, el tiempo de coagulación no se afecta por el número de plaquetas en sangre. Es una prueba de detección muy pobre que raramente proporciona información que no pueda obtenerse del TTP.

Tiempo de protrombina plasmática

Debido a que la tromboplastina tisular contiene fosfolípidos que actúan como substitutos plaquetarios, esta prueba no se afecta por la ausencia de plaquetas.

Es útil para el control de la terapia anticoagulante con drogas cumarínicas, porque de los cinco factores de la coagulación medidos por el tiempo de protrombina (factor V, fibrinógeno, factor VII, Factor X y protrombina), los tres últimos son vitaminas K dependientes y se deprimen con las drogas cumarínicas.³¹

Prueba de consumo de protrombina

A pesar de que el tiempo de coagulación puede ser normal, -

cuando se producen pequeñas cantidades de protrombinasa, en el suero queda gran cantidad de protombina no convertida (que no ha sido usada o consumida), y por lo tanto, la medición cuantitativa de la protrombina residual del suero después de un intervalo estándar de tiempo, es una medida indirecta de la cantidad de protrombina formada.

La prueba de consumo de protrombina en presencia de trombocitopenia y en algunas anomalías cualitativas de las plaquetas, la conversión protrombina es incompleta y la prueba de consumo de protrombina es anormal. El estudio en dos etapas, para protrombina y consumo de protrombina, es una prueba precisa y específica, pero laboriosa y tardada.³¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PRUEBA PARA LA ACTIVIDAD DEL FACTOR PLAQUETARIO 3

A pesar de que la naturaleza exacta y el significado del factor plaquetario 3 es aún incierta y controvertida, la mayor parte de los datos sugiere que la evolución de esta actividad procoagulante está normalmente en íntima relación y depende del proceso de agregación -
³¹
 plaquetaria.

Es probable que la actividad que se mide con la mayoría de las técnicas permanezca íntimamente asociada a la membrana plaquetaria, habiendo sido activada o hecha "disponible" por diversos factores, - por ejemplo: Contacto con superficies extrañas, ADP, o trombina. Las técnicas de bioensayo del FP3 son imperfectas, a pesar de la gran - cantidad y variedad de métodos probados. Hasta ahora los intentos - de medir el factor plaquetario 3 por métodos químicos no han tenido éxito.³¹

El tiempo de protrombina sérica en una etapa que se considera - más adelante y otras estimaciones del consumo de protrombina se usan ampliamente aún como procedimientos de detección de la actividad del FP3 principalmente porque son fáciles de llevar a cabo.³¹

ESTUDIO DE LA MEDULA ÓSEA.- Si se comprueba trombocitopenia, debe valorarse el estudio de la médula ósea, y así puede precisarse si la trombocitopenia se debe a defectos de la producción, a destrucción periférica o a secuestación plaquetaria.^{5,31}

Disminución de los megacariocitos en la médula ósea indica trastorno en la producción de plaquetas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Megacariocitos normales o aumentados aunado a trombocitopenia - sugieren destrucción o secuestación plaquetaria.

Cuando coexisten anemia y leucopenia con trombocitopenia, la - causa más frecuente es secuestación esplénica.¹¹

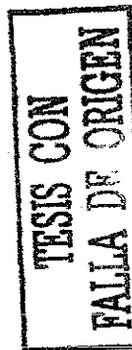
Megacariocitos medulares normales o aumentados en relación con trombocitopenia aislada, el diagnóstico más probable es destrucción periférica de plaquetas.¹¹

PRUEBAS CUANTITATIVAS DE ANTICUERPOS ANTI-PLAQUETARIOS

Para diagnosticar una púrpura trombocitopénica autoinmune lo - más fácil sería demostrar la presencia de anticuerpos antiplaqueta- - rios, y entonces clasificarla en esta categoría. De cualquier mane- - ra, la detección directa de anticuerpos in vitro ha sido difícil. - Este anticuerpo no fija complemento y las pruebas dependen solamente de la aglutinación como indicador de la presencia del anticuerpo ya que las plaquetas, tienen tendencia inherente a agregarse. Se han - desarrollado numerosas técnicas, las cuales se basan en la altera- - ción de las plaquetas, o en su función, para estimar los anticuerpos antiplaquetarios en suero de pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune. Todas estas pruebas son más cualitativas que cuantitati- - vas y presentan problemas de sensibilidad, selectividad y o reproduc- - tividad.¹⁵

a) EL METODO CUANTITATIVO DE DIXON.

Para la determinación de anticuerpos antiplaquetarios con - técnica de consumo de antiglobulinas por vía indirecta considerable- - mente capaz de diagnosticar trombocitopenia inmune y para correlacio



nar los títulos de anticuerpos séricos y los unidos a plaquetas con la respuesta clínica al tratamiento. Esta prueba de consumo de anticuerpos mide indirectamente los anticuerpos antiplaquetarios agregando una cantidad conocida de anti-IgG la cual se une a plaquetas en proporción a la cantidad de anticuerpos antiplaquetarios presentes. Esto nos da la cantidad de anti-IgG libre la cual puede ser cantificada usando una prueba de lisis eritrocitaria. La lisis de los eritrocitos es inversamente proporcional a la cantidad de anticuerpos antiplaquetarios.¹⁵

Subsecuentemente se desarrollaron pruebas directas incluyendo:

b) LA PRUEBA COOMBS CON ANTIGLUBULINA RADIMARCADA

La cual depende de la habilidad de los anticuerpos animales antihumanos para unir la IgG humana sobre las plaquetas, y a través de esta prueba de Coombs con material radiactivo, se miden directamente los anticuerpos antiplaquetarios agregando anti-IgG marcada con I^{125} , el cual se une a las plaquetas en una proporción directa a la cantidad de anticuerpos antiplaquetarios.¹⁵

c) LA PRUEBA DE LA PROTEINA "A" DEL ESTAFILOCOCO RADIMARCADA.

que es análoga de la prueba de Coombs, pero depende de las proiedades de la protefna "A" del estafilococo para unirse a la porción Fc de los anticuerpos antiplaqueta IgG.¹⁵

Estas pruebas directas quizá sean capaces de utilizarse en el laboratorio clínico en un futuro cercano.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RELACION DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA EN EL EMBARAZO

La PTIA es una enfermedad autoinmune en la cual los anticuerpos IgG son producidos y atacan las plaquetas de la paciente.

La enfermedad afecta a las mujeres en edad reproductiva y por lo consiguiente presenta una dificultad obstétrica y un problema hematológico.

Se desconoce el efecto verdadero de la gestación sobre la púrpura trombocitopénica inmunológica, pero se sabe que ésta no modifica el índice de recurrencia y remisión de la misma; sin embargo, las manifestaciones de esta púrpura se agravan durante la gestación si el trastorno no se trata, y Hays ha informado de peor pronóstico para la púrpura trombocitopénica inmunológica durante la gestación, particularmente en las pacientes no esplenectomizadas.^{4,11}

Puede afirmarse que el embarazo no afecta perjudicialmente el número de plaquetas ni su función, pero que los trastornos plaquetarios si pueden poner en peligro el bienestar materno-fetal y que las alteraciones plaquetarias, congénitas o adquiridas, sí pueden coincidir con el embarazo.^{11,19}

La púrpura durante la gestación constituye una complicación grave, aunque rara, durante la práctica obstétrica. Entre las causas, la más importante es la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).²⁰

El curso de PTIA durante el embarazo no se afecta, pero la presencia de PTAI influye en el curso del embarazo. El 33% de estos embarazos terminan en aborto espontáneos. Las madres con PTAI incrementan el riesgo de manifestaciones hemorrágicas durante el segundo estado del período expulsivo y sangrado abundante a partir de las laceraciones

obstétricas y de la episiotomía así como del útero.²⁹

PADECIMIENTOS HEMATOLOGICOS Y EMBARAZO

En el Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 del Centro Médico "La Raza" del IMSS durante el lapso comprendido entre Julio de 1964 a Julio de 1973, es decir en 9 años, se atendieron 158, 982 partos, de los cuales se encontró a la PTIA en 3 pacientes.⁴

Las repercusiones más notables fueron sobre los productos y pocas sobre la madre. En un caso de los 3 estudiados la paciente, gesta III sus embarazos terminaron en abortos incompletos; en otro caso, GESTA I con parto eutócico el producto nació muerto y macerado y el tercer caso resultó con púrpura al nacimiento.⁴

El embarazo en pacientes con PTIA es un gran riesgo para la madre, el feto y el recién nacido. La gestación no necesariamente cambia la evolución de la PTIA pero tiene tendencia a la plaquetopenia, probablemente debido a la hemodilución. La evolución del embarazo debe ser manejada de acuerdo a la evolución obstétrica.^{4,25}

El punto más importante es manejar y vigilar cuidadosamente a los recién nacidos, puesto que frecuentemente presentan signos de PTIA.

A pesar de que una madre curse con púrpura trombocitopénica idiopática puede tener un embarazo en que el feto muestre una cuenta plaquetaria normal. Sin embargo, esto no garantiza que en embarazos subsecuentes el producto no esté afectado.¹⁶

Hays reporta una frecuencia aumentada de desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y mayor frecuencia de hemorragias intra y post parto en casos de púrpura trombocitopénica inmunológica refiriendo que las hemorragias son más frecuentes durante el período expulsivo y a partir de desgarros perineales y episiotomías. El lecho placentario se --

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cohibe por contracción micometrial.²⁵

Los reportes de la frecuencia de aborto en púrpura trombocitopénica inmunológica varían desde un 4% hasta un 33%, y la mortalidad perinatal la reportan desde un 13% hasta un 25% según diversos autores.²⁹

Se ha reportado trombocitopenia en el 34 al 67% de los neonatos hijos de pacientes con púrpura trombocitopénica inmunológica, aunque generalmente es pasajera, benigna y cesa espontáneamente.

En estudio efectuado en 1978 de 133 fetos de 139 mujeres con PTI hubo 114 nacidos vivos (86%) y 109 neonatos sobrevivieron (82%) - Seis embarazos terminaron en aborto y ocurrieron 13 muertes intrauterinas y 5 neonatales. Las muertes perinatales guardan relación con prematuridad, hemorragia cerebral y muerte fetal por hemorragia y choque maternos.¹¹

En el IMSS (Centro Médico "La Raza") la morbilidad materna fue de un 66% y la morbilidad fetal de un 100%. La mortalidad fetal de un 66% y en cambio la mortalidad materna fue de 0%. La incidencia global del padecimiento fue de un caso por 52 994 partos atendidos.

Podemos explicar la alta morbilidad fetal en base a la disminución de las plaquetas, lo que ocasionó hemorragias y equimosis en tejidos uterinos con daños capilares y repercusiones en la relación feto-materna.^{4,25}

Varios autores llegan a la conclusión de que los índices elevados de mortalidad antes descritos fueron resultado de una incapacidad diagnóstica para separar la trombocitopenia primaria de la secundaria y su elevada mortalidad. Robson y Davidson (1950) confirmaron el índice de mortalidad relativamente bajo para la PTI y la gestación: 5.7%

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

para la madre y 26,5% para el feto. Cualquier niño nacido de una madre con trombocitopenia estaría expuesto a sufrir también trombocitopenia.²⁰

La hemorragia primaria del postparto aparece en un 24% de los informes revisados por Heys (1966), estas observaciones refuerzan la impresión de que la hemostasia plaquetaria se alcanza más por la contracción uterina mecánica que por la coagulación intravascular (Petersen y Larson, 1954). La mortalidad fetal es un problema serio en la PTI y la gestación. El índice combinado para la mortalidad antenatal y perinatal tabulado en la revisión de la literatura fue de 26, al 11%. Se observó una incidencia neonatal del 88% en trombocitopenia en niños de madre con esplenectomía previa, pero solamente el 75% en niños de madres sin esplenectomía.²⁰

Heys en 1966 aconseja prudencia ya que una esplenectomía anterior carece de efecto sobre la mortalidad materna en la PTI y se asocia con una mortalidad perinatal doble de la del grupo sin esplenectomía.²⁰

La PTAI materna se asocia del 6 a 17% de mortalidad perinatal, las muertes se han asociado con prematurez y sangrado intracerebral o muerte intrauterina secundaria a hemorragia materna.^{20,29}

Actualmente la operación cesarea no está contraindicada y los productos presentan menos riesgos de trauma obstétrico (Hemorragia Intracerebral) y facilitando el manejo posterior de la madre y del producto. Las madres con conteos plaquetarios de menos de 100 000 al momento del parto caen en este grupo. La esplenectomía no altera el curso de la severidad clínica de los productos.^{16,29,29}

El manejo de las madres embarazadas que tienen púrpura trombocitopenia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

topénica idiopática no se ha definido plenamente. La operación cesárea está indicada en todos los casos por la falta completa correlación entre la cuenta plaquetaria materna y la predicción de que el producto pueda nacer con trombocitopenia. El parto eutócico en los productos afectados puede tener un efecto desastroso.^{16,19}

El ácido acetilsalicílico durante la gestación y en particular a medida que se acerca el parto, es prudente evitar todo lo posible estos agentes farmacológicos, así se reducirá al mínimo la pérdida de sangre y las complicaciones hemorrágicas.²⁰

El procedimiento del VACUM EXTRACTOR está contraindicado por la presencia de cefalohematomas en los productos como complicación.¹⁹

El grupo de madres que presentan conteo plaquetario por arriba de 100 000 al momento del parto, algunas presentan una enfermedad transitoria y no presentan por largo tiempo anticuerpos antiplaquetarios, pero presentan una manera moderada de la enfermedad (EL LLAMADO ESTADO TROMBOLITICO COMPENSADO).^{19,29}

El parto vaginal en estas pacientes es satisfactorio pero se deben considerar riesgosas y se les debe monitorizar durante el trabajo de parto. Si se presenta algún problema obstétrico el parto debe de ser interrumpido por operación cesárea antes de valorar la aplicación de fórceps.^{18,29}

Las principales recomendaciones para la cesárea electiva en todas las pacientes fueron una cuenta plaquetaria de menos de 100 000 - plaquetas/mm³. La terapéutica con corticoides disminuye la mortalidad materna, esta terapia ha reemplazado a la esplenectomía, pero tiene un efecto mínimo sobre la mortalidad fetal.^{20,21,29}

La púrpura es una enfermedad rara, pero seria durante el embarazo.

En 1933 Conti reportó el primer caso de PTIA asociada a embarazo verificada con exámenes de la médula ósea durante la autopsia.²⁰

El Dr. Luis Noriega Guerra analizó los problemas obstétricos y - hematológicos en 21 casos de embarazos de 18 pacientes con PTAI y considera que el manejo obstétrico debería ser individualizado y planeado cuidadosamente, no debería ser basado en el conteo de plaquetas, - sino en base a la evolución obstétrica.¹⁹

Durante el embarazo en pacientes con PTAT, se ha observado mayor frecuencia de las siguientes complicaciones.

EPIISODIOS DE SANGRADO MODERADO

AMENAZA DE PARTO PREMATURO

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y DPPNI¹⁹

Los antimetabolitos no deberán ser usados en mujeres embarazadas con esta enfermedad, particularmente en el embarazo inicial porque - afectan potencialmente al producto.¹⁸

Según Kelenen y colaboradores han sugerido que los anticuerpos - antiplaquetarios en la leche materna contribuyen a disminuir la cuenta plaquetaria en los primeros días del nacimiento.¹⁶

Jones R.W. la leche materna contribuye para que el conteo plaquetario durante los primeros días sea bajo.¹²

No es desconocido para nadie que el calostro posee proteínas que en algún momento no pueden ser dirigidas y se absorban por el tracto digestivo. Se han hecho estudios donde se determinan niveles de inmunoglobulinas en RN que se han alimentado con calostro y en RN que no lo han hecho y se ha encontrado niveles mucho más altos en los alimentos con colastro que en los que no lo han tomado.^{12,13}

Se ha observado una permeabilidad intestinal no selectiva a cier

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tas macromoléculas dentro de las cuales se encuentran anticuerpos, los cuales son captados por el recién nacido y este hecho por sí mismo - sirve para prolongar y aumentar la inmunidad conferida prenatalmente.

No es recomendable la alimentación al seno materno durante estos primeros 5 días de vida extrauterina.¹²

La trombocitopenia puede ocurrir en los neonatos de madres que - presentan cuentas de plaquetas normales, al momento del parto; esto - es explicado por la situación de que existe producción de anticuerpos continua con trombocitosis compensatoria. La detección prenatal de - este riesgo para los niños puede facilitar el manejo óptimo obstétrico.

(12,13,14)

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La púrpura trombocitopénica idiopática o inmunológica, como la anemia, es un Síndrome y no una entidad nosológica bien establecida, y su diagnóstico se hace con: El cuadro clínico del padecimiento, ya descrito en su oportunidad, coincidente con la detección de un número subnormal de plaquetas en la sangre, por punción de médula ósea que demuestre un número normal o aumentado de megacariocitos en ausencia de esplenomegalia y de otras causas de trombocitopenia. Es decir, que el diagnóstico de Púrpura Trombocitopénica Idiopática o Inmunológica se hace por exclusión de otras causas de trombocitopenia.^{1,32}

Los últimos conocimientos sobre exámenes de laboratorio detectan que de un 60 a un 75% de los casos de este padecimiento se logra detectar anticuerpos antiplaquetas, y que del porcentaje restante, una parte podrá diagnosticarse cuando las técnicas de detección de anticuerpos sean más precisas que en la actualidad, y que otra porción posiblemente se deban a casos mal estudiados y que en la realidad sean una púrpura trombocitopénica secundaria.^{3,32}

Debe hacerse Diagnóstico Diferencial con los siguientes padecimientos antes de catalogar a una Púrpura Trombocitopénica como Idiopática o Inmunológica:

Infecciones bacterianas (Púrpuras tifoidea, meningocócica, brucelósica). Infecciones virales (Mononucleosis infecciosa, rubeola, paratiditis, varicela). Trombocitopenia por exposición a drogas o toxinas frecuentemente es indistinguible de la púrpura trombocitopénica idiopática (más frecuente en los adultos que en los niños). Enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico y la Sarcoidosis.^{5,21,32}

En el Lupus la trombocitopenia puede aparecer años antes que las demás manifestaciones de la enfermedad y deben diferenciarse con las pruebas para anticuerpos antinucleares y células L. E. si hay leucopenia y trombocitopenia se debe pensar en leucemia o aplasia medular. Diferenciarla de linformas y otras formas de tumores malignos. Debe descartarse hiperesplenismo, defectos plaquetarios intracorpusculares, trombocitopenia hereditaria, sobre todo las formas autosómicas dominantes (puede necesitarse una historia familiar discriminativa, estudio de laboratorio minucioso de la función plaquetaria, y de ser necesario, hacer examen de otro miembro de la familia). La linfadenopatía, la ictericia, la hepatomegalia y la hipertensión portal sugieren trombocitopenia secundaria. Puede haber trombocitopenia por eclampsia en la fase de daño vascular. La anemia desproporcionada a la pérdida de sangre y los cambios leucocitarios no atribuibles a la hemorragia o infección, sugieren una enfermedad de base hematológica.^{1,5,32}

En la coagulación intravascular diseminada además de trombocitopenia hay microangiopatía y niveles plasmáticos de los productos de degradación del fibrinógeno aumentados. La tromboastenia presenta plaquetas normales, tiempo de sangrado prolongado y retracción del coágulo incompleta. En la púrpura anafilactoide se presentan artralgias, dolor abdominal, exantema papuloso, pruriginoso y plaquetas normales. Y en la hemofilia generalmente padecida por varones y transmitida por mujeres, presenta hemorragias espontáneas y hemartrosis frecuentes, carencia de elementos purpúricos, plaquetas normales, tiempo de coagulación muy retardado y retracción del coágulo presente. Se corrige con la aplicación del factor antihemofílico.^{5,21,32}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El curso de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática es tan variado como sus manifestaciones, de modo que no puede adoptarse un esquema rígido de tratamiento. Se observan casos leves con manifestaciones mínimas - que evolucionan en forma satisfactoria hasta sin tratamiento, y otros casos graves en los que el tratamiento debe ser rápido y enérgico. Si se ignora la posibilidad de remisiones espontáneas, así como la edad, y se hacen observaciones en un pequeño número de casos y por un lapso de tiempo corto, es posible tener conceptos erróneos sobre medidas terapéu-
ticas para este padecimiento, como sucedió en otras épocas, y es así - como de tiempo en tiempo gran variedad de remedios tienen defensores, y que al paso del tiempo son olvidados. Entre estos pueden mencionarse las inyecciones de proteínas extrañas, la trementina, los venenos de serpientes, la luz ultravioleta, la helioterapia, la vitamina P, el ácido ascórbico, el azul de toluidina y la irradiación X del bazo. En algunos niños con púrpura trombocitopénica idiopática aguda al parecer han tenido remisiones con la infusión de grandes cantidades de plasma fresco normal, pero es ineficaz en el padecimiento crónico. El papel de todos estos procedimientos terapéuticos es incierto. La esplenectomía y los corticoides adrenales han soportado la prueba del tiempo y son la base de la terapéutica actual al respecto.³²

La elección del tratamiento se ajusta a 3 ideas fundamentales:

- 1.- La posibilidad de curación espontánea.
- 2.- El temor a, o la existencia de una hemorragia grave.
- 3.- La existencia de fracasos de la esplenectomía.

a) MANEJO CONSERVADOR

En forma general, entraña evitar o tratar inmediatamente factores que aumentan la hemorragia o trastornan la función plaquetaria, como traumatismos, fiebre o infección, aumento del metabolismo e hiperozoemia.^{1,32}

Evitar administración de agentes trombopáticos, como aspirina (ácido acetil-salicílico).³²

Generalmente la mejoría con la corticoterapia se presenta en 2 a 10 días, y hasta 3 semanas.^{1,5,32}

Los mecanismos de acción de los corticoides parecen ser los siguientes:

1.- Inhibición del proceso de fagocitosis plaquetaria por los macrófagos del Sistema Reticulo Endotelial.

2.- Como consecuencia de lo anterior se disminuye el secuestro plaquetario en el bazo.

3.- El deterioro de la interacción entre los anticuerpos y las plaquetas, o que se deteriore la síntesis de inmunoglobulinas se hace muy parcialmente tras la administración prolongada.¹¹

En contra de la idea general, no hay prueba directa de que los corticosteroides reduzcan la fragilidad capilar.^{1,11,32}

Se prefiere usar la hidrocortisona intravenosa para yugular las crisis severas de trombocitopenia: 100 mg. cada 6 hrs.¹⁹

La prednisona se usa a las dosis mencionadas fraccionando las para administración cada 6 horas oral.^{1.11.32}

La triamcinolona se usa en una sola toma por la mañana, y tiene la ventaja de que los efectos indeseables de los corticoides (síndrome de Cushing) remiten más fácilmente al suprimir la terapia -

con este medicamento que con los otros corticoides.

Al obtenerse cifras plaquetarias de 90,000 a 100,000/mm³ se inicia disminución gradual de la dosis, y se aconseja suspender el medicamento a los 6 meses de iniciado.

Las dosis altas de corticosteroides generalmente pueden administrarse sin problemas durante 3 a 7 días y debe disminuirse rápidamente. La administración prolongada de dosis altas (100mg o más) puede suprimir la síntesis de plaquetas, ocasionando un fracaso terapéutico o una recaída después de una remisión inicial, desconociéndose actualmente el mecanismo de este efecto.^{3,5,32}

La púrpura trombocitopénica idiopática aguda en los niños tiene un excelente pronóstico: El 93% de los niños se recuperan por completo sin tratamiento. En un plazo de 3 meses se recuperan el 75% de los casos y la tasa de mortalidad es extremadamente baja, por lo que generalmente se indica sólo una observación cuidadosa. La terapia expectante no debe ser mayor de 6 meses, ya que las remisiones espontáneas después de ese tiempo son extremadamente raras.³²

No se aconseja la terapia expectante en las mujeres entre la pubertad y la menopausia, ya que en estos casos puede presentarse inesperadamente un curso fulminante del padecimiento.^{1,11}

b) CORTICOTERAPIA.

Ha proporcionado magníficas posibilidades terapéuticas en particular desde el uso de la prednisona. Sus resultados son diferentes según la posología utilizada. Las dosis pequeñas de prednisona (0.5 (a 1 mg. por kg. y día) permiten controlar habitualmente las hemorragias acortando el tiempo de sangría pero no corrigen el número de plaquetas.

A grandes dosis (3 mgs. por kg. de peso) la prednisona asegura una hemostasia perfecta en 80 por 100 de los casos: Detención de las - hemorragias, normalización del tiempo de sangría y de la resistencia - capilar y reascenso de las plaquetas a una cifra normal. La corticoterapia a fuertes dosis es eficaz incluso en caso de fracaso de las dosis pequeñas. Pero su empleo no puede ser prolongado. En uno y otro casos, el tratamiento hormonal provoca jamás la curación de la enfermedad. En cuanto se interrumpen los corticoides, reaparece la trombopenia. Los casos de curación así obtenidos deben ser considerados - como curaciones espontáneas.^{1,5,11,18,24,26,30,32}

Así, la corticoterapia no constituye sino un paliativo harto apreciable que permite vencer o prevenir los brotes hemorrágicos y - retrasar la fecha de la esplenectomía, con la esperanza de una curación espontánea.¹ /

c) TRANSFUSIONES

Las transfusiones de plaquetas a sujetos con púrpura trombocitopénica idiopática tiene las siguientes indicaciones principales: detener temporalmente un episodio agudo de hemorragia que amenace la vida del enfermo, o prepararlo para cirugía.^{1,24,32}

Los primeros ensayos de transfusión de plaquetas los realizó -²⁴
Duke en 1910.

No obstante los progresos técnicos y las indicaciones cada vez más frecuentes, las transfusiones de plaquetas permanecen limitadas a las siguientes nociones:

1.- Su preparación es difícil de realizar fuera de los centros especializados.

2.- Su eficacia está relacionada con un aporte suficiente en -

número de plaquetas y en la conservación y viabilidad de las mismas..

3.- Actualmente se obtiene una supervivencia In vivo, muy limitada de las plaquetas, relegando su uso solamente para casos de urgencia..

4.- El papel de las transfusiones es substitutivo y no etiológico..

5.- La repetición de la transfusión tiene el peligro de provocar una isoimmunización.^{1,24}

La aparición de antígenos leucocitarios y plaquetarios aumenta en frecuencia considerablemente después de 10 transfusiones plaquetarias.. La elección empírica de los donadores fundada en la supervivencia de las plaquetas, puede constituir el mejor procedimiento en las sensibilizaciones individuales.. La práctica de plasmaféresis - ideada en 1961 por KLIMAN, consistente en la reinyección del sedimento globular de hematíes al donador en forma simultánea con una solución compensadora de solución salina permite economizar donadores de plaquetas y disminuye el peligro de isoimmunización.^{1,5,24,32}

Diferentes tipos de preparación:

1.- Sangre fresca total: Constituye el material más sencillo de preparar y del que puede disponerse más rápidamente.. Se usa sobre todo cuando existe una hemorragia o anemia secundaria a la misma.

2.- Plasma rico en plaquetas: El principio de su preparación consiste en eliminar del plasma los hematíes y leucocitos por medio de centrifugación, puede ser obtenido en menos de una hora.. Se necesitan de 6 a 20 unidades diarias para cada paciente..

3.- Concentrado plaquetario: Puede obtenerse a partir de san

gre fresca total o de plasma rico en plaquetas, por centrifugación sucesivas y decantaciones, obteniéndose una crema plaquetaria que solamente contiene una insignificante cantidad de leucocitos y de hematies. Tiene una concentración de 25,000,000 a 30,000,000 de plaquetas/mm³. Para transfundirla, debe ser diluida en una cantidad conveniente de plasma (10 a 30cc). Se tarda 2 horas en obtenerse la preparación.^{1,24}

Se considera que en 500ml. de sangre de un sujeto normal hay 1×10^{11} de plaquetas.

Los distintos preparados plaquetarios deben ser transfundidos antes de 6 horas después de la toma, pues a partir de ese tiempo se produce una pérdida importante y rápida del número de plaquetas que se transfunden. A las 24 hrs. se pierde un 40% y a las 48 hrs. se pierde un 65%.²⁴

Indicaciones de transfusión plaquetaria: Tienen un propósito substitutivo, permitiendo controlar un peligro hemorrágico inmediato relacionado con un déficit cualitativo o cuantitativo de plaquetas.

FISIOPATOLOGIA: Las plaquetas controlan la hemostasia gracias a tres de sus propiedades esenciales:

- Función de soporte endotelial
- Formación del tapón hemostático
- Liberación del Factor 3 plaquetario.

La supervivencia de las plaquetas transfundidas varía entre 7 a 13 días. Pero la transfusión terapéutica de plaquetas, la supervivencia de las mismas es muy variable, dependiente de:

- 1.- Tipo de padecimiento: Excelentes en anemia aplásica, media en las trombopenias secundarias (4 a 5 días) y las leucosis agudas; y extremadamente corta en las púrpuras trombocitopénicas agudas (incluso de algunas horas).
- 2.- El bazo: Una esplenomegalia disminuye la supervivencia plaquetaria y la esplenectomía la hace normal.
- 3.- El estado general del Receptor: La existencia de fiebre o septicemia produce un consumo aumentado de plaquetas.
- 4.- El estado inmunológico del sujeto: La presencia de anticuerpos puede ocasionar una rápida destrucción de las plaquetas transfundidas.

Se desaconseja la transfusión plaquetaria en período de postesplenectomía, dado que entonces existe una tendencia hipercoagulante con tendencia a la trombocitosis en algunos casos.^{1,5,32}

d).~
AGENTES INMUNOSUPRESORES: Se han empleado satisfactoriamente en casos de púrpura trombocitopénica idiopática crónica los siguientes agentes - inmunosupresores: 6-mercaptopurina, tioguanina y azatioprina, a dosis de 2.5, 2.0 y 3 mg/kg respectivamente.^{1,3,15}

Debido al riesgo de depresión de la médula ósea, con leucopenia y anemia, y aparición de trastornos gastrointestinales, deben emplearse - estos medicamentos en los centros especializados y en los pacientes en los que fué ineficaz el tratamiento con esteroides y esplenectomía. Se obtiene remisión en un 20 a 30% de los casos y las remisiones logradas persisten durante mucho tiempo después de suspendida la medicación, pero la remisión tarda en presentarse de 3 a 6 semanas, y algunos autores sugieren que inducen leucemia cuando se usan por períodos prolongados.^{1.10,15}

También se reportan buenos resultados con Inmurán, con ciclofosfamida y con alcaloides Vinca (Vincristina), a dosis de 2mg IV por semana - hasta obtener respuesta. Se demostró que las plaquetas concentran - Vinca alcaloides y algunos pacientes refractarios a otras formas de - tratamiento han respondido a la infusión de plaquetas unidas a Vinblastina. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios en el plasma permite la ingestión de las plaquetas unidas a los alcaloides Vinca por los macrófagos, llevando así selectivamente la droga a las células - responsables de la destrucción plaquetaria.^{1,15}

Los agentes inmunosupresores no deben administrarse en las pa- - cientes embarazadas por el elevado riesgo de que produzca efectos te-
ratogénicos en el feto.^{1,15,18}
e).-

PLASMAFERESIS: Aféresis significa desde el punto de vista gramatical, la supresión de letras de una palabra sin que ésto altere el signifi-
cado de la misma.^{7,8,22}

Actualmente se usan palabras derivadas de Aféresis, para nombrar un tratamiento de nueva creación para múltiples padecimientos, y que consiste en la eliminación selectiva de una fracción sanguínea y re-
transfusión del resto de los componentes sanguíneos en el enfermo.

Se habla así de PLASMAFERESIS, que significa remover en forma - selectiva el plasma del resto de componentes sanguíneos, sin reempla-
zarlo, y debe diferenciarse del Intercambio Plasmático, que significa remover el plasma del paciente y substitución del mismo con transfu-
sión de plasma de un donador sano.^{7,8,22}

Tratamiento de enfermedades por remoción de anticuerpos circulantes: Una de las bases teóricas para el uso de la aféresis como un -
procedimiento terapéutico es el concepto de que algunos procesos pato

lógicos pueden ser directamente relacionados con la presencia en el plasma sanguíneo de anticuerpos. Cuando se piensa que el factor etiológico de un padecimiento es un anticuerpo, la depuración del mismo por aféresis puede dar una mejoría clínica. Los anticuerpos de naturaleza IgG pueden ser removidos selectivamente en animales de experimentación por exsanguíneotransfusión, pero 8 días después se detectan nuevamente títulos más elevados de los mismos que los detectados originalmente. Esto aparentemente se debe a la redistribución de la IgG extravascular al espacio intravascular, provocando una estimulación no específica al sistema inmunológico.^{7,8,22}

Se ha usado plasmaféresis para tratar la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido en forma profiláctica, al remover por este procedimiento los anticuerpos IgG anti Rh en madres que previamente han dado a luz hijos con enfermedad hemolítica del Recién Nacido, reduciéndose en un 75% la frecuencia de muertes por esta enfermedad.^{7,8,22}

Puede efectuarse aféresis en forma manual, semiautomatizada, o totalmente automatizada. La aféresis usando equipo totalmente automatizado ayuda a la reducción selectiva o al intercambio de cualquier elemento de la sangre (sobre todo los formes). Puede ser aplicado el procedimiento para el manejo de enfermedades agudas, o a largo plazo para el tratamiento de enfermedades crónicas. A la citaféresis terapéutica se le han encontrado buenos resultados en el manejo de emergencia de pacientes con síndromes clínicos fulminantes.

Una de las grandes ventajas de la aféresis como método terapéutico es su rapidez de acción. Por lo que la citaféresis puede ser usada para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades.^{7,8, 22}

Otras medidas terapéuticas, como administración de drogas pueden administrarse al mismo tiempo que la realización de la aféresis.

La técnica de intercambio plasmático tiene poco uso como terapéutica para la púrpura trombocitopénica inmunológica o idiopática (PLASMAFERESIS), y se considera que también será un tratamiento efectivo - para la forma aguda de la enfermedad. Se reporta una mejoría clínica dramática y una elevación casi inmediata del conteo plaquetario tras la plasmaferesis en casos de púrpura trombocitopénica idiopática aguda en un 66% de los casos.^{7,8,22}

Se considera un tratamiento muy prometedor para muchos padecimientos autoinmunes, entre los que se mencionan buenos resultados con los siguientes: PURPURA TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA, Lupus eritematoso Sistémico, algunas formas de cáncer.

Complicaciones de la plasmaféresis.- Se han descrito las siguientes complicaciones con la plasmaféresis:

Hipovolemia

Hipoproteinemia

Hipogammaglobulinemia

Dilución de los factores de la coagulación

Infección

Anticoagulación

Producción exagerada de anticuerpos

Hipokalemia

Hipocalcemia

Hemólisis

Embolismo

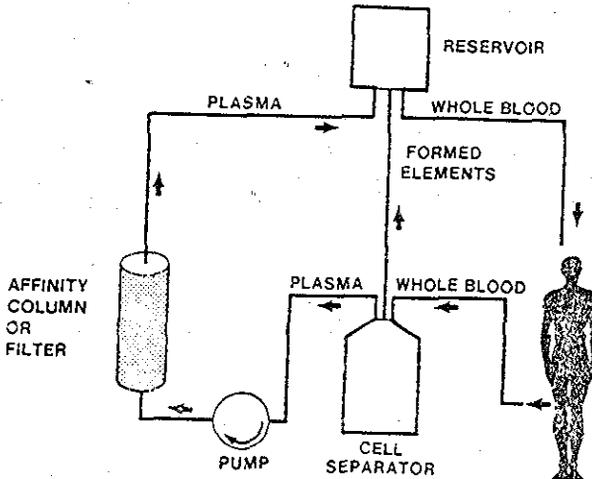
Toxicidad al citrato

Arritmia cardiaca.

Para evitar en lo posible estas complicaciones la plasmaféresis debe practicarse a pacientes cuidadosamente seleccionados y supervisados médicamente en forma adecuada.^{7,8,22}

El costo de una aféresis no complicada, a largo plazo, es de - 20,000 dólares en forma aproximada, pero se puede afirmar que el tratamiento es eficaz.²²

Se esquematiza en forma breve la forma de realizar una plasmaféresis en la siguiente figura, (3).²⁵



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TRATAMIENTO QUIRURGICO

a).-

ESPLENECTOMIA.

Nunca debe aconsejarse como primer tratamiento de elección en la púrpura trombocitopénica crónica, y ya ha sido abandonada como tratamiento - la esplectomía de urgencia en la forma aguda del padecimiento.

En 1916, Kaznelson realizó en praga la primera esplectomía para - tratar un caso de púrpura trombocitopénica, con sobrevida del paciente, elevación de las cifras plaquetarias y desaparición de la púrpura. La esplectomía en la mayoría de los casos es efectiva para el tratamiento de la PTAI crónica, lográndose una remisión en el 60-80% de los casos. De un 10 al 20% se obtiene remisión parcial, con incremento en el conteo plaquetario, pero sin llegar a los límites normales. El 10 a 20% restante de los pacientes no muestran elevación del conteo plaquetario y no presentan mejoría de su problema hemorrágico. El incremento plaquetario se observa inmediatamente después de la esplenectomía, y el re torno a límites normales se consigue de 4 a 7 días después de la cirugía. Algunos pacientes muestran respuesta retardada a la esplectomía con un incremento en las plaquetas de 2 a 4 semanas después de la cirugía. El bazo parece que juega 2 papeles en la FISIOPATOLOGIA de la - PTAI, ambos con evidencias clínicas y experimentales.^{5,20,30}

1.- Las plaquetas que se unen con títulos bajos o moderados de anticuerpos son selectivamente atrapadas y destruidas en el bazo. Eso - explica la rápida respuesta que se observa en la mayoría de los pacien tes esplenectomizados.

2.- El bazo es un sitio importante de producción de anticuerpos y la reducción de los títulos de anticuerpos explica la respuesta retarda da a la esplenectomía en algunos casos.⁵

El grado de elevación de las plaquetas en el período inmediato - post esplenectomía parece ser que tiene un significado pronóstico.

En una serie de 140 pacientes que se sometieron a esplenectomía, se encontró que el 84% de éstos tuvieron cifras plaquetarias de alrededor de 500,000 inmediatamente después de la cirugía, obteniéndose una remisión completa. Solamente el 25% de éstos presentaron plaquetas de 100,000 a 200,000, considerándose curados. Actualmente no hay pruebas para predecir cuales pacientes responderán a la esplenectomía. Es importante que los pacientes trombocitopénicos sin megacariocitos con conteo adecuado en médula ósea no deben ser considerados como causas posibles de PTAI y éstos pacientes es difícil que respondan a esplenectomía.

El tiempo adecuado para prescribir esplenectomía en la PTAI crónica es discutible, ya que deben de tomarse en cuenta muchos factores como la edad del paciente, el riesgo quirúrgico, la contraindicación relativa de las dosis de esteroides a altas o bajas dosis, y algunas más. La PTAI crónica es mejor tratada por esplenectomía, especialmente si la remisión ocurre después de 4 a 6 semanas de control con esteroides. En la mayoría de los pacientes es probable tratarlos con 40 a 100mg. de prednisona por día, por 6 meses, o un año, antes de intervenirlos quirúrgicamente. La mortalidad operatoria de los pacientes con púrpura PTAI es menor al 1% cuando el cirujano está familiarizado con este tipo de intervenciones.

Comunmente los pacientes que responden bien a los esteroides, responden muy bien a la esplenectomía, pero no hay una correlación estricta entre los efectos de estos dos tipos de tratamiento. Una pequeña fracción de pacientes no responden a esplenectomía por mala técnica qui

rúrgica, que deja tejido esplénico accesorio. Este tejido se detecta - por centellograffa debiendo extirparse el tejido esplénico aberrante..

Hay que evitar una esplenectomía demasiado precoz y tal vez inútil; para respetar toda posibilidad de curación espontánea parece deseable - un año de observación. En el niño de menos de 4 años se diferirá la -- esplenectomía en la medida de lo posible a causa del riesgo infeccioso indiscutible incrementado tras la esplenectomía (septisemias y meningitis purulentas mortales).^{1,5}

Antes de un año de evolución, la esplenectomía no está indicada - sino en casos de manifestaciones hemorrágicas no controladas por la corticoterapia.

Después de un año de evolución, si el estudio isotópico muestra un secuestro esplénico electivo, se impone la esplenectomía. En ausencia de secuestro esplénico, la indicación operatoria se basará ante todo en el modo de evolución de la enfermedad (bien, o mal tolerada), en la profesión del interesado (exponiéndolo o no a traumatismos), y con arreglo al sexo (indicaciones más amplias en la mujer a causa de las reglas y - de eventuales embarazos).^{1,5}

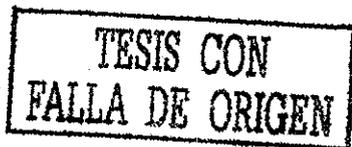
La esplenectomía realizada en la gestación tiene una mortalidad - muy elevada (9.3%) que se explica por lo siguiente:

- 1.- Dificultad a la vía de acceso al bazo por el útero voluminoso.
- 2.- Necesidad de operación cesárea concomitante.
- 3.- Evitar en general la esplenectomía a menos que el estado de la paciente sea crítico (1963)¹¹

Estos problemas han disminuído últimamente con la mejor asistencia quirúrgica y el uso de transfusiones plaquetarias en el preoperatorio.

A causa del elevado índice de mortalidad fetal a consecuencia de esplenectomía materna durante el embarazo, este tratamiento sólo tiene que utilizarse en aquellos casos en que el tratamiento médico no es - capaz de prevenir los peligros inmediatos para la vida materna.¹¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Trombocitopenia inmunológica congénita

La trombocitopenia inmunológica congénita del recién nacido puede resultar de la transferencia placentaria de anticuerpos plaquetarios. Estos anticuerpos pueden originarse de la inmunización activa de la madre por isoantígenos plaquetarios fetales (tipo isoimmune) o de la transferencia pasiva de autoanticuerpos presentes en la circulación materna, como resultado de PTI (PTI "congénita").^{15,32}

Fisiopatología

Fisiopatológicamente, el tipo isoimmune es similar a la eritroblastosis fetal. Por lo tanto, como consecuencia de la herencia del feto, de isoantígenos plaquetarios que faltan en la madre, se forman isoanticuerpos en la circulación materna; estos isoanticuerpos atraviesan la placenta y producen trombocitopenia en el feto. A pesar de que la trombocitopenia y la hemorragia son infrecuentes, la isoimmunización a antígenos plaquetarios no es rara, a menudo se produce en el primer embarazo.^{15,32}

De 35 al 70% de los lactantes viables nacidos de madres con PTI, tienen púrpura trombocitopénica. Esta se debe a la transferencia placentaria pasiva del "factor PTI". Esta PTI congénita puede desarrollarse en lactantes nacidos de madres que están en remisión después de la esplenectomía, pero es rara cuando en la madre se ha producido una remisión espontánea o inducida por esteroides.^{15,27,32}

Rasgos clínicos

En los lactantes con trombocitopenia del tipo isoimmune, a menudo -

la púrpura se ve por primera vez cuando tienen 1 a 2 semanas de vida. En una minoría de lactantes con PTI congénita, la hemorragia puede ser severa y el curso, durante el período neonatal, tormentoso. Los primeros días de la vida, al parecer, son particularmente críticos; - la causa más común de muerte es la hemorragia intracraneal. La mayoría de estos lactantes con afección severa son hijos de madres trombocitopénicas en el momento del parto.^{15,32}

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia inmunológica congénita deben considerarse las muchas y diversas causas de trombocitopenia del recién nacido. Aquellas propias del neonato incluyen varias infecciones congénitas (particularmente sífilis), toxoplasmosis, enfermedades por inclusión citomegálica, rubéola y herpes diseminado. Rara vez la CID puede ser "transferida" pasivamente de la circulación materna. Las drogas ingeridas por la madre tales como la clorotiazida, y la tirotoxicosis congénita son causas raras de trombocitopenia neonatal.^{15,32}

Tratamiento

En la mayoría de los lactantes no se requiere tratamiento, ya que comúnmente, la hemorragia es mínima. No obstante, la mortalidad total debida a hemorragia, en lactantes con PTI congénita, varía de cero a 25% en aquellos con trombocitopenia isoimmune, se ha registrado una tasa de mortalidad del 13%. A medida que el anticuerpo responsable desaparece de la circulación, el recuento plaquetario vuelve a la normalidad. Esto se produce, usualmente en 1 a 4 semanas, pero rara vez se requieren 4 meses.^{15,32}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A pesar de que las plaquetas infundidas se destruyen rápidamente, en el lactante, las transfusiones plaquetarias pueden ser particularmente efectivas a causa del pequeño volumen sanguíneo. La eficacia terapéutica de los corticosteroides y de las exanguinotransfusiones en estas alteraciones, es incierto, a causa de datos insuficientes.³²

Trombocitopenia debida a anticuerpos inducidos por drogas

Durante las dos últimas décadas la trombocitopenia debida a drogas y agentes químicos se ha hecho cada vez más común.

Debe recordarse que solamente unas pocas drogas se relacionan con la producción de trombocitopenia, más allá de la probabilidad estadística de coincidencia, como, por ejemplo, la quinina, la quinidina, la fuadina, el Sedormid y la digitoxina. En la mayoría de los casos, la evidencia que relaciona una droga dada con la producción de la discrasia, es circunstancial. En el caso de las drogas ingeridas por un porcentaje significativo de la población, como por ejemplo la aspirina; la asociación entre la droga y la discrasia puede ser una mera coincidencia.^{15,32}

Fisiopatología

Los anticuerpos plaquetarios inducidos por drogas resultan de una reacción idiosincrásica que se desarrolla solamente en una pequeña proporción de personas expuestas a la droga. Esta varía de aproximadamente 1 cada 100.000 personas para la quinidina, hasta 1 en 100 para sales de oro.³²

Hay ahora evidencia convincente de que la droga actúa como un hapteno. In vivo, la interacción entre droga, anticuerpo y plaqueta, lleva a la lesión plaquetaria y al secuestro rápido; in vitro, se manifiesta por varios fenómenos serológicos, incluyendo aglutinación plaqueta-

ria, lisis y fijación de complemento. Ni el anticuerpo ni la droga - son activos por sí solos.³²

En dosis terapéuticas usuales, la aspirina deteriora la reacción de liberación plaquetaria y la agregación secundaria, durante 1 semana aproximadamente. Esto se atribuye a la acetilación irreversible de - las proteínas de membrana.³²

La aspirina no afecta al pool de almacenamiento de nucleótidos, - pero se ha demostrado que deteriora la captación de glucosa, la producción de lactato y la transformación del ATP en IMP e hipoxantina.

Estos hallazgos indican un deterioro del mecanismo involucrado en la producción o transferencia de la energía necesaria para la reacción de liberación. La aspirina y la indometacina inhiben la producción de prostaglandina E₂ plaquetaria, efecto que podría ser la base de la inhibición de la reacción de liberación producida por estos agentes anti inflamatorios.³²

Las metilxantinas actúan inhibiendo la fosfodiesterasa plaqueta-- ria, lo que ocasiona un aumento plaquetario de AMP cíclico.

El Dextrán y polímeros relacionados actúan recubriendo a las pla- quetas y alterando las cargas de superficie.³² ³²

El etanol inhibe la agregación inducida por ADP primaria y secun-
32
daria.

La mayoría de las drogas incluídas en la tabla 3, producen vaso dilatación, sugiriendo así, que actúan sobre el aparato contráctil de la plaqueta.³²

En las mujeres embarazadas la aspirina puede pasar a través de la placenta y producir un deterioro significativo de la función plaqueta-
ria del feto.³²

Alteraciones cualitativas de la función plaquetaria inducida por drogas tabla 3

- 1.- Agentes antiinflamatorios: Aspirina, fenilbutazona, sulfpirazona e indometacina.
- 2.- Antidepresivos: Clorpromazina, prometazina, reserpina, imipramina, amitriptilene y sus derivados.
- 3.- Agentes bloqueadores adrenérgicos: Fentolamina, dihidroergotamina.
- 4.- Varios: Etanol, clofibrate, dipiridamol, nialamida, difenhidramina, dextrán y polímeros similares, papaverina y carbencilina.^{27,32}

Rasgos clínicos

Comúnmente, dentro de las 12 horas de ingestión de quinina, - quinidina o Sedormid por un individuo sensibilizado, se desarrolla - una trombocitopenia de severidad acentuada. Las sales de oro y los arsenicales orgánicos pueden actuar más lentamente. Pueden observarse signos prodromicos tales como fiebre, escalofríos, letargo y prurito. La hemorragia puede ser severa, y por lo general de comienzo brusco. En la mucosa oral comúnmente se ven vesículas hemorrágicas. Puede obtenerse una historia de ingestión previa de la droga, seguida de un período de latencia, pero no siempre éste es el caso. Cantidades extremadamente pequeñas de droga pueden producir trombocitopenia severa. Por ejemplo, puede ser suficiente aún la quinina presente en el agua tónica (púrpura del "cocktail").^{27,32}

Tratamiento

Generalmente no se necesita tratamiento, ya que a la supresión -

de la droga nociva sigue una recuperación. Las transfusiones de plaquetas y la exanguinotransfusión pueden ser útiles para superar las complicaciones que amenazan la vida del paciente. A pesar de que se usan ampliamente, hay poca evidencia de que los esteroides sean terapéuticamente efectivos. Cuando la droga responsable es la quinidina, la quinina o el Sedormid, por lo común la trombocitopenia comienza a retrogradar dentro de las 24 horas, si no se toma droga adicional. Dentro de la semana, el recuento plaquetario vuelve a la normalidad y a menudo le sigue una trombocitosis leve.³²

La trombocitopenia que dura más de 2 semanas no se debe, probablemente, a un anticuerpo plaquetario inducido por drogas, excepto en el caso de aquellas que se excretan muy lentamente. Es así que si las drogas nocivas son las sales de oro o los arsenicales, la regla es una trombocitopenia prolongada.³²

EL BAL puede acelerar la excreción de estas drogas.

Otras trombocitopenias inmunológicas

La trombocitopenia puede complicar diversas enfermedades que se sabe se asocian a respuestas inmunológicas alteradas. En la mayoría de los casos al parecer resultan de daño plaquetario inmunológico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede manifestarse por trombocitopenia, meses o aun años antes de que aparezcan las otras manifestaciones de la enfermedad.³²

Se han demostrado anticuerpos plaquetarios en el 78% de estos pacientes, usando las pruebas más sensibles y no son raros en los pacientes sin trombocitopenia.³²

Las otras enfermedades de esta categoría incluyen ciertas anemias hemolíticas autoinmunes (síndrome de Evans), la leucemia linfocítica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

crónica, los linfomas, la artritis reumatoidea y el hipertiroidismo.

La trombocitopenia puede asociarse a ciertas reacciones alérgicas, como por ejemplo a alimentos, picaduras de insectos, toxoide tetánico y vacunas. Hay evidencia indirecta de que la destrucción plaquetaria resulta, en estos casos, de un mecanismo inmunológico, debido, posiblemente, a la acción de complejos antígeno-anticuerpo. La coagulación intravascular diseminada puede ser un factor contribuyente importante en la trombocitopenia asociada al golpe de calor o a ciertas reacciones anafilácticas.³²

Hay evidencia de que el etanol suprime la producción plaquetaria, fenómeno que podría ser una causa relativamente común de trombocitopenia leve en el paciente alcohólico.³²

La administración experimental de etanol produce trombocitopenia en algo menos del 50% de los sujetos normales.³²

La hemorragia es rara y cuando se suprime el etanol, el recuento plaquetario vuelve a la normalidad o aun a niveles supernormales en el transcurso de 2 a 3 semanas.³²

En algunos pacientes con trombocitopenia, los corticosteroides pueden suprimir la formación de plaquetas. En los sujetos normales, no tienen un efecto neto sobre la trombopoyesis.³²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CASO CLINICO

Se hace una revisión en el archivo del Hospital General "Dr. Darío Fernández" del S.S.S.S.T.E. en México, D.F. que abarcó desde julio de 1975 hasta junio de 1980 encontrándose solamente un caso de Púrpura Trombocitopénica coincidente con el embarazo, que se describe a continuación:

Paciente de 33 años con antecedentes heredo-familiares y personales patológicos negados.

Antecedentes gineco-obstétricos:menarca a los 14 años con ritmo menstrual de 30x4, eumenorreica, vida sexual activa a los 24 años, gesta inmediata, gesta IV, para III, eutócicos, en Centro Hospitalario. Pesos de productos de 3.800 g. a 2,600 g. Fecha de último parto 5 años antes de su ingreso. Anticoncepción oral durante 3 años. Fecha de última regla 4/VII/1977, por lo que a su ingreso se diagnostica embarazo de 33 a 34 semanas. Control pre-natal desde el primer trimestre, cursando con sangrado transvaginal intermitente, en ocasiones abundante, de 3 meses de evolución, que se catalogó en su clínica como causado por inserción baja de placenta.

Acude el 23/II/78 refiriendo sangrado transvaginal intermitente al que se le agrega, de 8 días de evolución, presencia de equimosis y petequias diseminadas en todo el cuerpo, no actividad uterina, y el sangrado se hace profuso desde un día antes de su ingreso.

A la exploración física: Se aprecia buen estado general, abdomen globoso por útero gestante, con fondo uterino a 26 centímetros por arriba de borde suprapúbico, con producto único vivo intrauterino, dorso a la izquierda, foco fetal en cicatriz umbilical, de caracteres normales,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

polo cefálico inferior, libre. Examen genital; Se aprecia sangrado transvaginal activo, a la exploración armada se observa un vaso sangrante en el labio cervical anterior y pequeñas tumoraciones sangrantes en el labio posterior. No se hace tacto vaginal. Al parecer el tapón mucoso se encontró íntegro. Extremidades sin edemas. Petéquias y equimosis diseminadas en todo el cuerpo.

Diagnósticos de ingreso:

- 1.- Embarazo de 33 semanas por amenorreas, clínicamente menor, sin trabajo de parto.
- 2.- Discrasia sanguínea probablemente trombocitopénica
- 3.- Cervicitis erosiva sangrante activa.

Plan:

Se solicitan pruebas hemorragíparas y determinación de plaquetas. Pasa a Labor para taponamiento vaginal hemostático y se solicita inter consulta al servicio de hematología.

Al día siguiente de su ingreso se reporta biometría hemática con hemoglobina de 11, hematocrito 34, concentración media de hemoglobina 32, plaquetas 12,000 grupo y RH "A" positivo. Tiempo de protombina de 13" con 100%, reticulocitos 1.8%. Se aplica 1 unidad de plaquetas liofilizadas y taponamiento vaginal con lo que mejora el cuadro hemorrágico y baja a piso.

Al segundo día de internamiento es vista por el servicio de hematología, que aprecia ausencia de gingivorragias, y sangrado transvaginal muy escaso y solicita nueva determinación de plaquetas por dudar de la veracidad de las cifras reportadas. El nuevo reporte es de 35,000 plaquetas por lo que se le transfunden 3 unidades de plasma rico en plaquetas más 1 gramo de hidrocortisona, y 28 mg de triamci-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nolona diarios a las 8 hrs., y gel de hidróxido de aluminio y magnesio.

Al día siguiente se retira taponamiento vaginal (de mal olor), hay escaso sangrado, y se aplica otro taponamiento vaginal y un día después presenta contracciones uterinas de 30" a 40" de duración, no dolorosas, que no se refiere su frecuencia, se atribuye a la presencia del taponamiento vaginal por lo que ésta se retira.

Al 4o. día de internamiento se encuentra como única sintomatología presencia de equimosis y petequias y un día después se reporta 70,000 plaquetas por mm^3 . se continúa con el mismo tratamiento.

Al 9o. día de internamiento se refiere embarazo de 37 a 38 semanas, asintomática, con reporte de 220,000 plaquetas. Egresas al 10o. día asintomática con cita en 5 días a la consulta externa de hematología.

26 días después ingresa con trabajo de parto regular, buen estado general, actividad uterina regular. A la exploración física, buen estado general, con fondo uterino a 34 cm. del borde suprapúbico, producto único, vivo, intrauterino, situación longitudinal, dorso a la izquierda, foco fetal en cuadrante inferior izquierdo de caracteres normales. Examen genital: Cervix con 70 a 80 % de borramiento, fibroso con 5 cms. de dilatación, presentación abocada, membranas íntegras, no edemas. Signos vitales al ingreso normales. Toma actualmente 3 mg. diarios de prednisona.

Los exámenes de laboratorio reportan 70,000 plaquetas por lo que se indica tipar y cruzar sangre, 40 mg. de triamcinolona diarios por la mañana durante 3 días y posteriormente 12 mg. por día. Ese mismo día tiene parto eutócico con un producto único vivo femenino de 2,900 g. con calificación AFGAR 8-9-9, alumbramiento espontáneo cavidad uterina

limpia. Puerperio fisiológico y egresa al 2do. día por mejoría, con -
indicación de disminución progresiva de la dosis de triamcinolona.

A los 30 días de puerperio fisiológico acude a consulta exter-
na de hematología y presenta facies cushingoide (ingiere 12 mg de -
triamcinolona diarios), y se disminuye a 6 mg diarios. Suspendió la -
lactancia a los 13 días del puerperio.

A los 40 días de puerperio reportan cifras plaquetarias norma-
les por lo que se suspende el tratamiento a base de triamcinolona y -
se prescriben 500 mg de eritromicina cada 8 hrs. por 10 días por re-
porte de estafilococo beta hemolítico en cultivo de exudado faríngeo..
14 días después se le indica dicloxacilina porque refiere suspensión
de la de la terapia con extreptamicina por haber presentado reacción
alérgica a la misma.

Se reportan 88,000 plaquetas / mm³ 9 días después de suspendi-
das la triamcinolona, y se corrobora nuevamente la trombocitopenia una
semana después, por lo que se prescribe nuevamente 68 mg de triamci- -
nolona diarios y se piensa en la necesidad de practicar esplenectomía.

75 días después del parto aún no presenta menstruación por lo que
se solicita prueba inmunológica del embarazo pero un día después mes-
trúa espontáneamente, y ese mismo día reportan cifras plaquetarias nor-
males. Presenta lesiones dermatológicas en las superficies expuestas -
al sol por lo que se le indica Isotiopentilo y Lincomicina (250 mg - -
c/8 hrs) por el servicio de Dermatología. Un mes después se corrobora
diagnóstico de Actinodermatitis. Mejoría clínica con tratamiento ins-
tituído y no exposición a los rayos solares. Se le indica isotiopenti-
lo y fluorocorticoides. El servicio de Hematología sugiere control an-
ticoceptivo con DIU o Salpingoclasia y sugiere no usar anticoncepti-
vos orales.

Un mes después presenta trombocitopenia coincidente con infección faríngea y se le indica Lincomicina, isotiopentilo y suspender anoyulatos orales. Una semana después las cifras plaquetarias son normales. Se le indica continuar con administración de Lincomicina y se agregan sulfas de acción prolongada. Evolución satisfactoria y se cita al servicio de Alergología para control de sus infecciones faríngeas.

Posteriormente a la fecha de última regla (76 días después del parto) cursa con amenorrea de 3 meses, reporte de gravindex negativo y no acude más a citas de Planificación Familiar Quirúrgica.

A los 10 meses del parto acude a urgencias por sangrado transvaginal abundante, silencioso, posterior a la aplicación de una amp. de Synergón 20 y refiere expulsión de tejido organizado. A la Exploración física: presenta buen estado general con fondo uterino a 2 cm por arriba de borde suprapúbico (con 10 semanas de amenorrea), genitales externos de múltipara, cervix posterior, formado, blando, dehiscente a un dedo, sangrado obscuro en regular cantidad. Utero aumentado de volumen de acuerdo a la amenorrea, en anteversoflexión, anexos libres no dolorosos. Se reporta 190,000 plaquetas/mm³ y gravindex positivo. Se cataloga como amenaza de aborto. Se solicita estudio ultrasonográfico y de terminación cuantitativa de gonadotropinas coriónicas. En 3 días se hace asintomática y reportan producto vivo por ultrasonografía, reportan 180,000 plaquetas por mm³, 16,200 leucocitos y determinación cuantitativa de gonadotropinas coriónicas negativas. Se egresa por mejoría una semana después de éstos reportes. Con solicitud de cita a embarazo de alto riesgo, sin más comentarios.

4 meses después ingresa a medicina interna refiriendo fecha de último aborto unos días después de haber sido egresada del servicio de obstetricia. Refiere anticoncepción con espermaticidas. (No acudió a

citas de Planificación Familiar Quirúrgicas).

A la exploración física se encuentra amígdalas hiperbémicas e hipertróficas +++ petequias difusas y manchas equimóticas en miembros inferiores (cara interna de muslos), se reportan 38,000 plaquetas por mm^3 y un día después se reportan 21,000 plaquetas, se transfundió con 2 -- unidades de plaquetas y se indica prednisona 1 mg./kg de peso. 3 días después se reportan 138,000 plaquetas/ mm^3 por lo que se hace el cambio a triamcinolona a dosis única y antiácidos. 2 días después se reportan 350,000 plaquetas/ mm^3 y egresa al 9o. día de internamiento por mejoría.

9 días después de su egreso continúa con el mismo manejo, agregando Ampicilina 4 g por 10 días y desaparece la leucocitosis.

3 meses después continúa sin datos de infección.

Se egresa del servicio de Hematología por mejoría a los 6 meses de su último internamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A pesar de que la Etiopatogenia de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática no se encuentra bien esclarecida, hice una condensación de las múltiples teorías e hipótesis que se han emitido al respecto hasta las actuales. Así desde Werlhoff en 1973, Willar, Bizzozero, Krauss, Hayden, Dulen, Wright, Frank y Kaznelson quien con su primera esplenectomía sentó su relación Trombocitopenia-Bazo, estructuraron propiamente dicho lo que es la enfermedad.

Más recientemente Evans concluye que el suero de los pacientes tiene autoanticuerpos aglutinantes de plaquetas. Harrington, Estefanini y Colaboradores, comprueban este factor. En trabajos posteriores estos mismos autores junto con Hirsch y Gadvner llegan a la conclusión que en la Púrpura Trombocitopénica Idiopática se mezclan varios mecanismos patogénicos.

Estefanini y Dameshek afirman que las aglutininas antiplaquetarias son responsables de las formas crónicas, en tanto que las agudas son consideradas como un proceso alérgico. Como lo indiqué son muchos los factores que intervienen en la hemostasis, pero las que juegan un papel primordial son las plaquetas, de ahí que en la revisión que hice, analicé cuidadosamente todo lo referente a ellas, desde su origen e histología, hasta lo más avanzado en su fisiología y teorías en relación con la Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Se incluyó en este estudio el mecanismo normal de la hemostasia para comprender con mayor claridad la fisiopatología de la enfermedad. Igualmente se analizó lo referente al cuadro clínico, sus modalidades y los distintos conceptos del tratamiento moderno y sus indicaciones.

Las formas agudas predominan en los niños y en los adultos las más frecuentes son las formas crónicas, de acuerdo con lo que afirman la mayoría de investigadores.

La fiebre podría interpretarse como consecuencia en la reabsorción de sangre extravasada.

En el tratamiento médico, la droga de elección fué la Triamciclona.

ESPLENECTOMIA.

Desde la primera esplenectomía practicada por Kaznelson en 1916, a pesar de que quedó establecida la reacción Trombocitopenia-bazo, no se tiene bien claro el papel patogénico de éste en la Púrpura Trombocitopénica Idiopática, pero la esplenectomía se emplea como recurso terapéutico sobre todo en las hemorragias incontrolables y en los casos recurrentes.

Se menciona el tratamiento a base de drogas inmunosupresoras y la plasmaféresis, como esperanzas para los enfermos de púrpura trombocitopénica inmunológica que no mejoran con tratamiento esteroideo y esplenectomía.

Con relación al caso clínico descrito puedo mencionar lo siguiente:

- 1.- No se conoce que haya habido un control adecuado al producto de la concepción, el cual debía realizarlo el Servicio de Pediatría.
- 2.- Una vez que la paciente suspende sus citas al Servicio de Planificación Familiar Quirúrgica, no se realizó un seguimiento de la misma por medio de Trabajo Social para conocer los motivos y lograr la esterilización de la paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.- No es explicable egresar por mejoría a esta paciente con -
púrpura trombocitopénica y embarazo por disminución de la -
cantidad de sangrado transvaginal, con un reporte de Gravi-
dex negativo y un estudio Ultrasonográfico que reporta moti-
lidad fetal en fechas tan cercanas entre sí, dando como re-
sultado un aborto atendido en medio particular unos días --
después de su egreso.

Estos puntos son fácilmente corregibles en nuestro medio si
tenemos la finalidad de no olvidarlos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- I.- La Púrpura Trombocitopénica Idiopática es debida a un anticuerpo que lesiona la pared del vaso y que a la vez destruye las plaquetas previa sensibilización. El anticuerpo plaquetario se combina con el Antígeno de la misma pared vascular. Las plaquetas se adhieren a la pared liberando una substancia hasta hoy desconocida, que es lo que lesiona a la pared.
- II.- Abajo de las cifras críticas de 30,000 plaquetas por milímetro cúbico se presenta la hemorragia, con excepciones en que con cifras mayores también hay sangrado.
- III.- Hay alteración en la morfología de las plaquetas.
- IV.- El tiempo de sangrado siempre está prolongado.
- V.- Hay alteración capilar (tanto en la permeabilidad como en la contractibilidad).
- VI.- El tiempo de coagulación no se altera.
- VII.- En la médula ósea roja se observa una hiperplasia numérica de los megacariocitos, fenómeno compensador sin paralelismo con el cuadro periférico, predominando las formas inmaduras. También se puede encontrar dentro de la normalidad.
- VIII.- La Púrpura Trombocitopénica Idiopática Aguda es más frecuente en la primera década de la vida.
- IX.- La Púrpura Trombocitopénica Crónica es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino en una proporción de 3 a 1.
- X.- La hemorragia predominante es en la piel y mucosas.
- XI.- La fórmula roja se altera cuantitativamente en relación con la intensidad de la hemorragia.
- XII.- No hay esplenomegalia o ésta es sólo discreta.

XIII.- Las indicaciones de la esplenectomía son: En los casos crónicos que no tuvieron respuesta clínica ni hematológica y - en las formas agudas graves que no remiten con el tratamiento médico..

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Baldini MG; Púrpura Trombocitopénica Idiopática y Síndrome de la misma. Clin med, 5: 47, 1978.
- 2.- Conte IG.; Actualización del Mecanismo Normal de la Coagulación. Progresos Recientes en Hematología. IMSS, 97, 1978.
- 3.- Dixon R H, W F Rose,; Platelet Antibody in Autoimmune Thrombocytopenia. Br J Haematology 31: 129, 1975.
- 4.- Espinoza de los Reyes V M, J A Villacorta, E Alisedo, C Muñoz,; Padecimientos Hematológicos y Embarazo. Ginec Obstet Mex. 38: 226 89, 1975.
- 5.- Fragoso T A: Aspectos clínicos y Terapéuticos de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática. Tesis UNAM 1963.
- 6.- Francklin D Z,; S Karpatkin: Red-Cell and Platelet Fragmentation in Idiopathic Autoimmune Thrombocytopenic Púrpura. The New Engl J Medicine. 279: 10 517, 1977.
- 7.- Goldfinger D; Clinical Applications of Therapeutic Cytapheresis. A Technical Workshop. American Association Of Blood Banks. 65, 1980.
- 8.- Grindon A J.; Partial Plasma Exchange: A critical Review. Therapeutic Hemapheresis. A Technical Workshop. American Association of Blood Banks. 79, 1980.
- 9.- Ham A W,; Tratado de Histología 5a. Ed. 276, 1967 (Interamericana).
- 10.- Harker A.; Progresos Recientes en el Tratamiento de la Púrpura Trombocitopénica Idiopática Crónica. Progresos recientes en Hematología. IMSS 67, 1978.
- 11.- Harger E O III, M W D Keane,; Trastornos Plaquetarios en la Gestación. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 4: 875, 1979.

- 12.- Jones R W.; Et al.; Autoimmune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy and the Newborn. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 85: 239, march 1978.
- 13.- Kelemen E, F Zsaly, M Péterfy; Autoimmune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura in Pregnancy and the Newborn. Br J Obstetrics and Gynaecol. 85: 239, 1978.
- 14.- Kernoff L M? Et al.; Neonatal Thrombocytopenia Complicating Autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy. Annals of Internal Medicine. 90: 1 55, 1979.
- 15.- Koller C A.; Immune Thrombocytopenic Purpura. Med Clin of North - America. 64: 4 761, 1980.
- 16.- Kornstein, Et al.; Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; Mother and Neonate. Annals of Internal Medicine. 92: 1 128, 1980.
- 17.- Lange R D, D Roselynn; Modificaciones del Volumen Sanguíneo durante el Embarazo Normal. Clínica Hematológica 1: 3 4, 1974.
- 18.- MacKenzie M R.; Disorders of Immunohematology of Pregnancy. Clinics in Haematology 2: 3 515, 1973.
- 19.- Noriega G L, M A Aviles, C O Alvarez, L M Espinoza, F Chávez, J Pízzuto. Pregnancy in Patients Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. Am J Obstet Gynecol. 133: 439 , 1979.
- 20.- O'Reilly R A.; Problemas Hemorrágicos y Trombóticos en el Embarazo. Clínica Hematológica. 1:3 120, 1979.
- 21.- O'Reilly R A. B Z Immunologic Thrombocytopenic Purpura and Pregnancy. Six New Cases. Obstet Gynecol. 51:5 590, 1978.
- 22.- Patten E.; Therapeutic Pheresis: organization of a Hospital Program. Therapeutic Hemapheresis A Technical Workshop. American Association of Blood Banks 124, 1980.

- 23.- Pineda A A,: Therapeutic Plasmapheresis; New Technics and Applications. Therapeutic Hemapheresis A Technical Workshop. American Association of Blood Banks, 142, 1980.
- 24.- Praxis Médica: (Sin especificar autor). Púrpuras, 3, 3,210.
- 25.- Russell K, Laros Jr, Stausbury A L.: Tromboembolia y embarazo. Clin Obst y Ginec. 4: 905, 1979.
- 26.- Shimm D S, G L Logue, W F Rose. Recurrent Thrombocytopenia Following Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The Importance of Platelets-Bound IgG in Establishing Cause. Arch Int Med 140: 855, 1980.
- 27.- Stohlman F Jr,: Problemas Hematológicos Relacionados con Fármacos Durante la Menstruación. Clínica Hematológica. 1:3 93, 1974.
- 28.- Taber B Z,: Manual of Gynecologic and Obstetric Emergencies, 210, 225, 1979.
- 29.- Territo M J Finklestein, M Oh, C Hobel, H Kattlove. Management of Autoimmune Thrombocytopenia in Pregnancy and the Neonate. - Obstet Gynecology 41: 4 579, 1973.
- 30.- Thompson R L, R A Moore, C E Hess, M S Wheby, B S Leavell. Idiopathic Thrombocitopenic Purpura Long-Term Resultd of Treatment and the Prognostic Significance of Response to Corticosteroids. Arch Int Med 130: 730, 1972.
- 31.- Wintrobe M M, G R Lee, D R Boggs, T C Bithell, J W Athens, J Foester,; Variaciones Cuantitativas de las Plaquetas en la Enfermedad Trombocitopenia y Trombocitosis. Hematología Clínica. 2:3, 1979.
- 32.- Wintrobe M M, G R Lee, D R Boggs, T C Bithell, J W Athens, J Foester: Enfoque Diagnóstico de las Alteraciones Hemorrágicas. Hematoló-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

gia Clínica, 2: 30, 1979.

- 33.- Zucker-Franklyn D S Karparkin,,: Red-Cell and Platelet Fragmentation in Idiopathic Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. The - New England Journal of Medicine, 297: 8 517, 1977.