

Laboratorio y Clínica

CUADERNOS DE FORMACIÓN AEFA

Actuación ante las anomalías cuantitativas y cualitativas de las plaquetas

M. S. Bah, M. Houery

Editor: Dr. Camilo Fernández Espina
Colaboración: Dr. Miguel Blasco Vega

Asociación Española de Farmacéuticos Analistas
Modesto Lafuente, 3 – 28010 Madrid

AEFA agradece a **Biologiste et Praticien** las facilidades y autorización desinteresada para la traducción al español y la inserción de sus artículos en los Cuadernos de Formación. Los autores de los originales no son, en ningún caso, responsables de la absoluta fidelidad en la traducción de los mismos.

Actuación ante las anomalías cuantitativas y cualitativas de las plaquetas

M. S. Bah¹, M. Houery¹

¹ Centre Hospitalarier Spécialisé Paul Guiraud, Laboratoire de Biologie, 94806 Villejuif

- 1. Secuencia de la hemostasia**
 - 2. Recuento de plaquetas**
 - 2.1. Técnicas**
 - 2.2. Valores de referencia y variaciones patológicas**
 - 2.3. Causas de errores**
 - 3. Trombopenias**
 - 3.1. Trombopenias centrales**
 - 3.2. Trombopenias periféricas**
 - 3.3. Particularidades**
 - 4. Trombocitosis y trombocitemias**
 - 4.1. Trombocitosis**
 - 4.2. Trombocitemias**
 - 5. Los trombopatías**
 - 5.1. Trombopatías constitucionales**
 - 5.2. Trombopatías adquiridas**
- Bibliografía**

En los laboratorios de hematología es frecuente el hallazgo de anomalías cualitativas y cuantitativas de las plaquetas. El presente trabajo tiene por objeto la enumeración de un modo muy conciso de los pasos a seguir en la rutina diaria, ante las anomalías cualitativas y cuantitativas de las plaquetas. La apreciación de estas anomalías se hace gracias a diferentes técnicas de recuento y a pruebas que evalúan la función de las plaquetas.

A pesar de la fiabilidad relativa de estas técnicas, la estimación **del número de plaquetas y de su aspecto en un frotis sanguíneo** correctamente efectuado constituye una preciada prueba.

En las **trombopenias**, el abordaje debe orientarse a dos objetivos: apreciar el riesgo hemorrágico e investigar la causa con la ayuda de un **mielograma**, después de haber eliminado otras causas evidentes. Este último examen permite determinar el origen central o periférico de la trombopenia observada.

Investigar los antecedentes hemorrágicos personales y familiares del paciente, una anomalía plaquetar funcional o una patología asociada, permitirá distinguir el origen **constitucional** o **adquirido** de un **trombopatía**. Hay que resaltar la acción no irrelevante de los agentes medicinales que interfieren en las funciones plaquetarias. En las trombocitosis y las trombocitemias, primero hay que **confirmar el aumento** de la cifra plaquetar, luego investigar sus **mecanismos** y finalmente diferenciar entre **trombocitosis reactivas** y **trombocitemias** (trombocitosis primitiva).

1. Secuencia de la hemostasia

La hemostasia es el conjunto de fenómenos fisiológicos puestos en juego como consecuencia de un daño vascular con el objetivo de detener el sangrado. Estos fenómenos se dividen en las tres etapas siguientes: **hemostasia** primaria, **coagulación plasmática** que llevará a la formación de un coágulo, seguida de la **fibrinólisis** que disolverá el coágulo y acabará en la reparación del vaso.

La hemostasia primaria es la fase inicial de la formación del coágulo, poniendo en juego a tres participantes: el vaso, las plaquetas y las proteínas plasmáticas. Este proceso se desarrolla en varias etapas. Cuando se lesiona un vaso, éste se contrae (*vasoconstricción*), las plaquetas se adhieren al subendotelio (*adhesión plaquetar*) y luego son activadas (*activación*). Finalmente se segrega su contenido granular (*secreción*). Las plaquetas se despliegan en el subendotelio y se agregan (*agregación*), para formar un coágulo plaquetar, (**Figura 1**) que será reforzado por la formación de fibrina en la superficie de las plaquetas. A continuación el coágulo se retrae y se impermeabiliza.

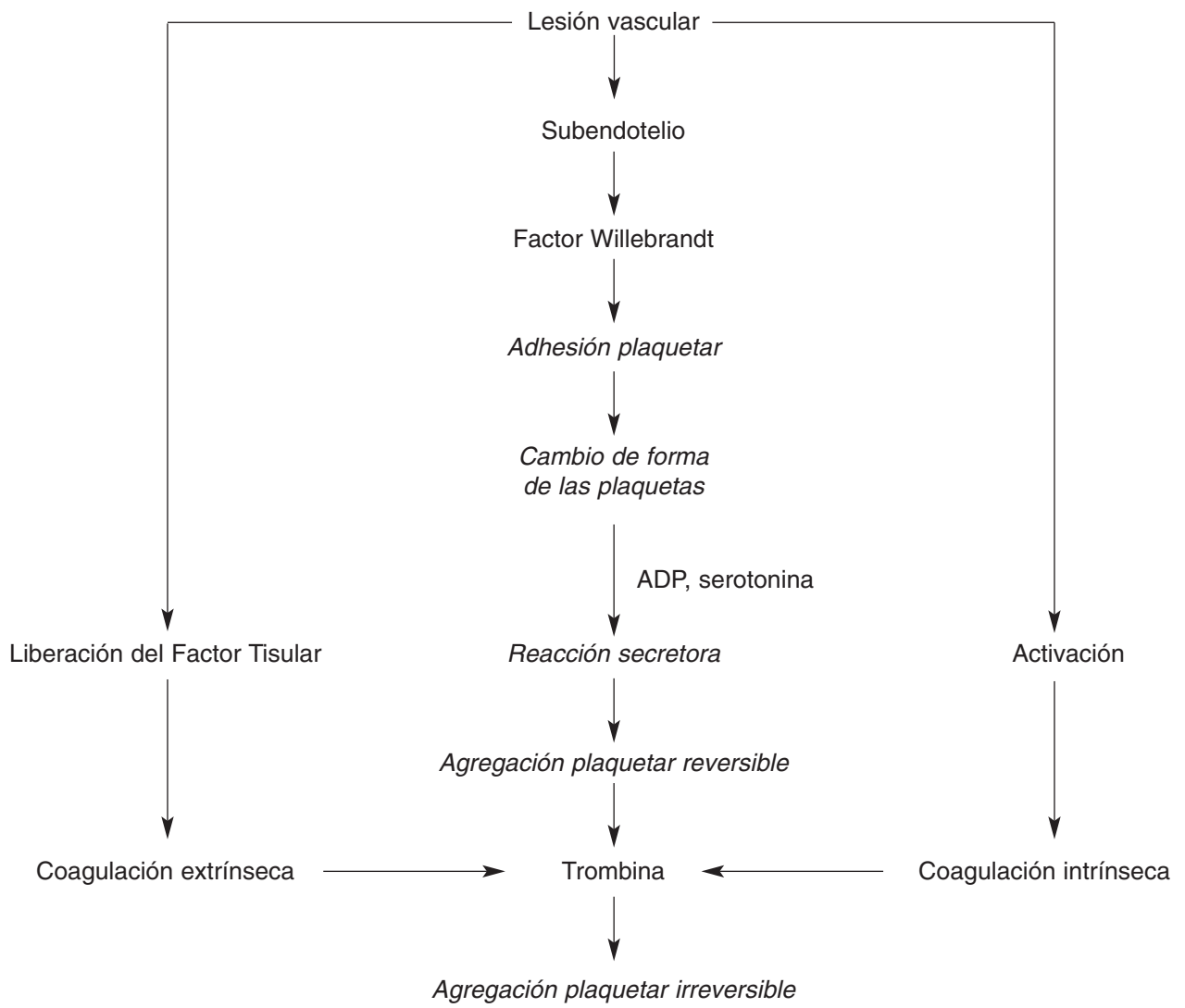


Figura 1. La secuencia de la hemostasia.

2. Recuento de plaquetas

2.1. Técnicas

3 tipos

◆ **Técnico-manual con el hemocitómetro;**

◆ **Técnica semiautomática;**

sobre plasma rico en plaquetas con contador electrónico.

◆ **Técnica totalmente automática**

con recuento de las plaquetas, medida del volumen plaquetar medio y también histograma de distribución del volumen plaquetar, en sangre total.

2.2. Valores de referencia y variaciones patológicas

Fisiológicamente, la sangre total contiene de **150.000 a 400.000 plaquetas por mm³**.

◆ **Trombopenia**

Disminución del recuento plaquetar por debajo de 120.000/mm³.

◆ **Trombocitosis**

Aumento reaccional del recuento plaquetar por encima de 500.000/mm³ en **varios exámenes seguidos**.

◆ **Trombocitemia**

Aumento primario de la producción plaquetar en el marco de un **síndrome mieloproliferativo**.

◆ **Trombopatía**

Afección caracterizada por un **trastorno de funcionamiento** de las plaquetas sanguíneas, sin disminución de su número. En cualquier caso, la trombopenia de una parte y la trombocitosis y trombocitemia de otra parte pueden estar asociadas a trombopatías.

2.3. Causa de errores

Los errores en la numeración de plaquetas son múltiples y propios de cada una de las técnicas de recuento. Se pueden citar:

◆ **las falsas trombopenias por agregación de las plaquetas en presencia de EDTA**

Es el error más frecuente. Todo resultado de recuento bajo de plaquetas tiene que ser verificado, como medida preliminar; el examen de una extensión de la sangre muestra la **presencia de numerosos agregados** plaquetares responsables, de una parte, de la infravaloración del recuento y, de otra parte, de una sobrestimación del volumen plaquetar medio. Para proceder al recuento correcto de las plaquetas, hay que hacerlo en una **muestra citratada o con ACD**, teniendo en cuenta la dilución. En algunos casos, muy raros, la aglutinación persiste con el citrato. Entonces, hay que contar las plaquetas con **una técnica manual** partiendo de una sangre diluida.

◆ **algunos otros errores por defecto**

- en presencia de aglutininas frías dependientes del EDTA;
- en presencia de una cantidad importante de proteínas;
- después de contacto con superficies que activan las plaquetas;
- por la presencia de plaquetas gigantes tales como las que pueden verse en el **síndrome de Bernard y Soulier**. Estas plaquetas no pueden ser medidas por los contadores; tienen que ser investigadas en el frotis;
- el satelitismo de las plaquetas sobre los polinucleares neutrófilos o más raramente sobre los monocitos, observable esencialmente en las muestras recogidas sobre EDTA.

◆ **los errores por exceso**

A menudo ligados a un **reglaje defectuoso** de los aparatos (impulsión, ruido de fondo). Pueden estar ligados a la presencia de células leucémicas o eritrocitarias.

◆ **los errores de apreciación del volumen plaquetar medio y del histograma de distribución**

Se observan en la trombopenia severa, inferior a $10.000/\text{mm}^3$. En estos casos el ruido de fondo es un efecto muy importante.

A pesar de la fiabilidad relativa de todas estas técnicas, la estimación del número y el aspecto de las plaquetas en el frotis, efectuada correctamente, es una magnífica prueba para verificar el recuento de las plaquetas y provee una orientación sobre su funcionamiento.

3. Trombopenias

La conducta a seguir está orientada a dos fines:

- ◆ **apreciar el riesgo hemorrágico** (diferente según el origen, *central* o *periférico* de la trombopenia)

En el curso de las trombopenias centrales, la púrpura cutáneo-mucosa no se observa más que cuando los recuentos plaquetarios son inferiores a $60.000/mm^3$. Una trombopatía asociada puede aumentar el riesgo.

En caso de trombopenia periférica, el **pronóstico vital** es considerado a partir de un número en plaquetas de $20.000/mm^3$ a causa del riesgo de hemorragia cerebro-meníngea.

Los criterios clínicos de gravedad que imponen la hospitalización son:

- carácter extensivo de la púrpura;
- vesículas hemorrágicas bucales;
- hemorragias de fondo de ojo. Este examen hay que hacerlo diariamente en el curso de las trombopenias agudas.

- ◆ **Investigar la causa**

Después de haber eliminado las causas evidentes (quimioterapia reciente, alcoholismo agudo, transfusiones masivas, circulación extracorpórea...), el **mielograma** permitirá distinguir las trombopenias **periféricas** de las **trombopenias** centrales por afectación medular (**Figura 2**).

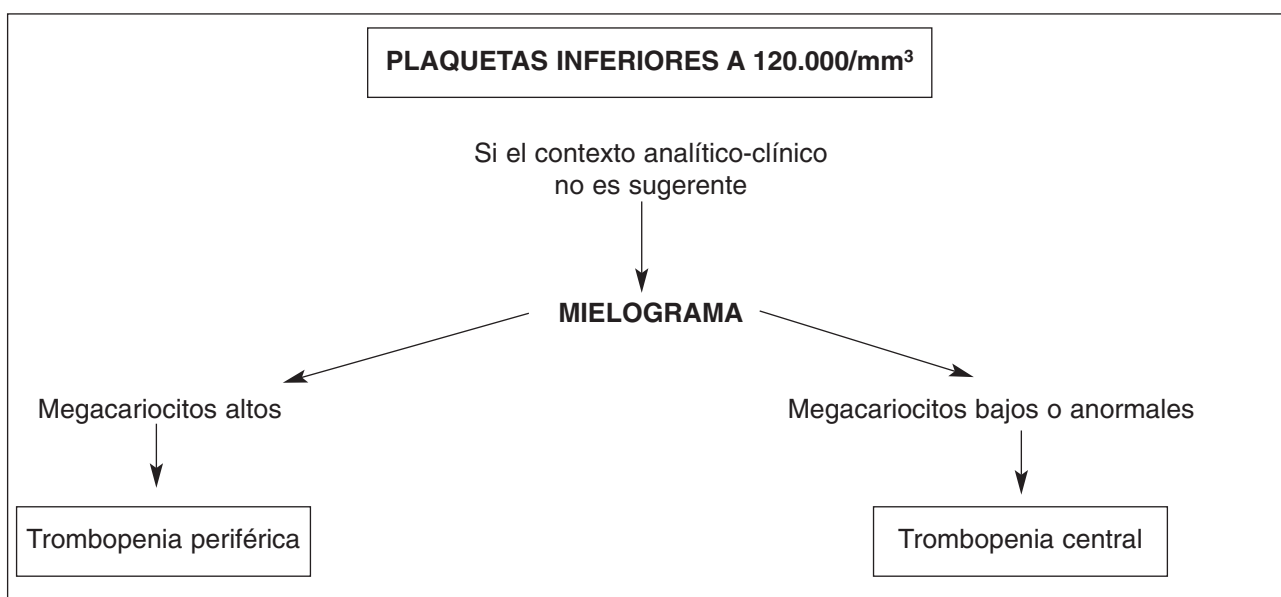


Figura 2. Etapas diagnósticas de una trombopenia.

3.1. Trombopenias centrales

A menudo las sugieren **otras anomalías del hemograma** (anemia arregenerativa, neutropenia...), las causas centrales se diagnostican por el mielograma, ayudado a veces de la biopsia medular:

- aplasia, hipoplasia medular, mielofibrosis;
- invasión medular por una leucemia aguda, un LLC, un linfoma, un mieloma, una metástasis de cáncer;
- dismielopoyesis, carencia de vitamina B12 o de folatos, síndrome preleucémico;
- trombopenia constitucional: amegacariocitosis, enfermedad de **Fanconi**.

3.2. Trombopenias periféricas

Es el **contexto clínico**, el **resultado del hemograma** y la **hemostasia** (TP, TPTA, fibrinógeno, búsqueda de complejos solubles) que son esenciales en la encuesta etiológica.

El estudio de la **cinética** de las plaquetas marcadas con Cromo 51 o indio 111 permite precisar el mecanismo de la trombopenia cuando el diagnóstico es incierto: vida reducida en caso de trombopenia por destrucción o consumo, evidencia de un lugar de secuestro.

Dos mecanismos pueden ser la causa:

◆ **anomalía de reparto**

Hiperesplenismo

Hemodilución por transfusiones masivas

◆ **destrucción o consumo acelerado**

CID y hemangiomas gigantes

Microangiopatías trombóticas

Consumo por una prótesis valvular, un CEC

Trombopenias infecciosas

Trombopenias inmunológicas: la dosificación de las inmunoglobulinas ligadas a las plaquetas (antigua prueba de Dixon) pone de manifiesto una tasa aumentada de IgG en 1/3 de los casos. Se distingue:

- accidentes medicamentosos inmuoalérgicos: trombopenia reversible al interrumpir el tratamiento
- trombopenia autoinmune
- trombopenia aloinmune

3.3. Particularidades

3.3.1. Púrpura trombopénica idiopática

El PTI representa la hemopatía no maligna más frecuente, que afecta al niño y al adulto con un predominio femenino. Es una **trombopenia adquirida de causa periférica**.

El mecanismo de destrucción es autoinmune: la superficie de las plaquetas a menudo es revestida de anticuerpos IgG, a veces de IgM e incluso de IgA, puestos de manifiesto con la prueba de Dixon.

◆ Clínicamente

El comienzo a menudo es severo, sobre todo en el niño o a veces insidioso. La sintomatología se reduce al síndrome hemorrágico. El examen clínico es sin embargo normal.

◆ Biopatológicamente

- la trombopenia es en general severa, en el 90% de los casos con menos de 50.000 plaquetas por mm³. El resto de hemograma es normal con la excepción de una posible anemia por hemorragia;
- el alargamiento del TS es variable, a veces menos importante de lo que sugeriría la cifra de plaquetas;
- el mielograma es normal, rico en megacariocitos;
- la dosificación de las inmunoglobulinas ligadas a las plaquetas muestra una tasa elevada en el 80% de los casos. Es una prueba no específica de la PTI, la elevación de las inmunoglobulinas ligadas a las plaquetas también se observa en otras trombopenias inmunes;

En ausencia de síndrome hemorrágico, siempre verificar la trombopenia en una muestra tomada en el dedo, sin EDTA.

- el estudio del tiempo de vida de las plaquetas macadas con Cromo 51 o Indio 111 raramente es útil al diagnóstico. Mostraría una vida muy reducida (algunas horas) y, con frecuencia, un secuestro esplénico, a veces hepático.

3.3.2. Trombopenias debidas a la heparina

Se deben investigar sistemáticamente mediante un recuento plaquetar entre el quinto y el décimo día en todos los pacientes tratados con heparina (sean cuales fueren los tipos de heparina, su posología y su modo de administración).

Clásicamente se distinguen dos variedades de trombopenias inducidas por heparina:

- las trombopenias inducidas por heparina de **tipo I, precoces, moderadas y transitorias**. Clínicamente estas trombopenias de tipo I son asintomáticas y sobrevienen como consecuencia de una activación directa de las plaquetas;

- las trombopenias inducidas por la heparina de **tipo II, retardadas, severas y permanentes.**

Estas trombopenias llevan a incidentes tromboembólicos venosos o arteriales y a veces a una CID. Se trata de una trombopenia inmune: los anticuerpos se fijan sobre las plaquetas y en presencia de heparina se induce una agregación irreversible. Su incidencia se estima en un 3% con las heparinas no fraccionadas e inferior al 1% con las heparinas del alto peso molecular, con una disminución relativa del orden del 30 al 50% del número de plaquetas. Las pruebas de agregabilidad ordinarias y el Elisa pueden ayudar al diagnóstico poniendo de manifiesto un factor sérico que induce la agregación plaquetar en presencia de heparina.

Las otras heparinas (HBPM) tienen que ser probadas *in vitro* para poder ser prescritas en caso de negatividad de la prueba, si existe trombosis.

Después de la interrupción del tratamiento con heparina, la trombopenia es **rápidamente reversible** (aumento de las plaquetas en 24 a 48 horas y normalización en algunos días).

Este tipo de trombopenia se tiene que investigar sistemáticamente al fin de la primera semana de heparinoterapia, cualquiera que sea el tipo de heparina.

4. Trombocitosis y trombocitemias

El aumento del número de plaquetas puede ser la consecuencia de tres mecanismos:

- estimulación de la megacariocitopoyesis por un mecanismo **periférico**: es el cuadro de las trombocitosis reactivas que se observan durante los síndromes inflamatorios, de los cánceres, de las regeneraciones medulares o de la carencia marcial;
- **desaparición del *pool* plaquetar esplénico** en el período de mejoría de las esplenectomías;
- **proliferación maligna** de los megacariocitos: es el cuadro de los síndromes mieloproliferativos.

Las consecuencias del aumento de las plaquetas son diferentes según el mecanismo de su causa.

4.1. Trombocitosis

4.1.1. Trombocitosis reactivas

La estimulación reactiva de la megacariocitopoyesis desemboca en un aumento de producción de las plaquetas. En las poblaciones de células circulantes, las plaquetas jóvenes son hipersensibles a estímulos débiles que favorecen la formación de trombina y además son más numerosas que las plaquetas viejas. Este riesgo hay que tenerlo en cuenta por encima de $1.000.000/\text{mm}^3$, aunque no esté correlacionado con el recuento.

4.1.2. Trombocitosis postesplenectomía

El recuento aumenta 2 días después de una esplenectomía hasta $1.000.000/\text{mm}^3$ durante 7-15 días y luego retrocede en 1-2 meses (incluso 6 meses), para estabilizarse generalmente entre 500.000 y $700.000/\text{mm}^3$.

Por debajo de $600.000/\text{mm}^3$, habitualmente no se considera terapéutica antiagregante alguna.

4.1.3. Trombocitosis secundarias en ausencia de esplenectomía

Las causas son de diversos orígenes: los aumentos de las plaquetas circulantes pueden ser secundarios a una liberación de los *pools* medulares y esplénicos bajo el efecto de la adrenalina o reflejan una estimulación de la megacariocitopoyesis. Ésta es desencadenada por anemia, hiposideremia, reacciones inflamatorias o la secreción de una sustancia similar a la trombopoyetina por algunos tumores. Se debe hacer el diagnóstico diferencial entre una **trombocitosis transitoria**, que no supera los 15 días, frecuente después de un estrés (hemorragia aguda, politraumatismo, acto quirúrgico...) y una **trombocitosis persistente**, confirmada por recuentos sucesivos, revelador o acompañando de:

- cáncer (30 a 40% de los trombocitosis);

- enfermedades infecciosas agudas o crónicas y otras patologías inflamatorias, responsables del 17 al 30% de los trombocitosis;
- carencia marcial.

4.2. Trombocitemias

Son las trombocitosis primarias que acompañan a los síndromes mieloproliferativos: poliglutulia de Vaquez, leucemia mieloide crónica, esplenomegalia mieloide o trombocitemia esencial. El recuento plaquetar está muy elevado, a veces hasta 3.000.000/mm³ y es el resultado de una afectación monoclonal de la célula multipotente.

En más de la mitad de las trombocitemias esenciales se observa una trombopatía añadida, manifestándose en alteraciones de la agregación. Estas trombocitemias comportan algunas características:

- ausencia de respuesta de la adrenalina;
- cambio de forma importante ante la agregación del colágeno;
- trastornos de la reacción secretoria;
- el alargamiento de TS y las manifestaciones hemorrágicas son, contrariamente, inconstantes;
- leucocitos normales o discretamente elevados, sin mieleemia y fosfatasas alcalinas leucocitarias no disminuidas;
- cromosoma Phi ausente;
- hallazgo por biopsia medular de una proliferación megacariocítica;
- la lisozinemia, vitamina B12 y la uricemia pueden estar aumentada.

5. Trombopatías

Las manifestaciones cutáneas a menudo son discretas, las hemorragias mucosas frecuentemente reveladoras (menorragias, epistaxis, gingivorragias)

Investigar:

- **antecedentes hemorrágicos** personales y familiares;
- **consanguineidad**;
- **anomalía funcional plaquetar** mediante un estudio de la agregabilidad plaquetar con ADP, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico, toma medicinal de antiagregantes plaquetarios, AINES +++);
- **patología asociada**.

5.1. Trombopatías constitucionales

Anomalías más frecuentes	Origen Genético	Parámetros
ANOMALÍAS DE LA MEMBRANA		
Síndrome de Bernard y Soulier	GPIb	↓ moderado plaquetas, TS ↑↑; plaquetas gigantes; agregación con ristocetina
Trombastenia de Glanzmann	GPIIb/IIIa	TS ↑↑ Sin agregación; retracción del coágulo ↓ o nula
Déficit aislado de factor 3 plaquetar		↓ liberación del factor 3 plaquetar
ANOMALÍAS DE LOS GRÁNULOS		
Síndrome de las plaquetas grises	Gránulos α	↓ moderado de plaquetas, TS ↓ agregación con colágeno y con trombina
Enfermedad de <i>pool</i> vacío	Gránulos densos	TS ↑, (agregación con ADP y colágeno)
ANOMALÍAS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO		
↓ ciclo-oxigenasa o de la tromboxano sintetasa		TS ↑↑, ↓ agregación con ADP, colágeno y con ácido araquidónico

GP = Glicoproteína.

5.2. Trombopatías adquiridas

Tabla I. Agentes interferidos con las funciones plaquetarias.

<p>1. Medicamentos antiplaquetares Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos Ticlopidina, clopidogrel Abciximag, prostaciclina y derivados Dipiridamol, metilxantina</p> <p>2. Antibióticos y antimicrobianos Penicilina y cefalosporinas Nitrofurantoína, hidroxiclороquina</p> <p>3. Medicamentos cardiovasculares Betabloqueantes, quinidina Vasodilatadores (trinitrina, nitroprusiato) Diuréticos (furosemida) Inhibidores del metabolismo del calcio</p> <p>4. Antitrombóticos Heparinas, cumarinas, Trombolíticos</p> <p>5. Psicotropos y anestésicos Antidepresivos tricíclicos: imipramina, amitriptilina Fenotiazinas: clorpromazina, prometazina Anestésicos locales y generales</p> <p>6. Benzodiazepinas</p> <p>7. Antimitóticos Mitramicina, daunorubicina</p> <p>8. Otros Dextranos, fibratos, ácido épsilon aminocaproico, antihistamínicos; etanol, vitamina E; productos de contraste radiográficos</p> <p>9. Otros medicamentos (lista no limitativa) Mopral®, Digoxina</p>

Encontramos las trombopatías adquiridas en el curso de los síndromes mieloproliferativos, leucemias, disglobulinemias, CID, insuficiencia renal crónica, trombopenias inmunes (PTI, lupus) alcoholismo. Numerosos agentes medicinales también pueden interferir en las función plaquetaria (**Tabla 1**).

La etiología de una trombopenia a menudo es benigna, a veces grave. La noción esencial es que en la inmensa mayoría de los casos la causa es o **evidente a primera vista** o muy fácilmente **identificable** con las investigaciones analítico-clínicas simples. Toda trombopenia hallada fortuitamente tiene que ser **controlada** con una segunda muestra e informada por el laboratorio **únicamente si el frotis sanguíneo muestra la ausencia de agregados plaquetares** que puedan manifestar una falsa trombopenia por el EDTA.

Las **trombocitosis** también son igualmente frecuentes y, a menudo, de etiología simple. Generalmente es clásico tener que distinguir las trombocitosis **reaccionales** sin consecuencia clínica y las trombocitosis de los **síndromes mieloproliferativos**, cuyo mayor riesgo es **trombótico**. Si se plantea el diagnóstico de síndrome mieloproliferativo, es indispensable descartar una **leucemia mieloide crónica** mediante la investigación de la **transcripción BCR-abl**.

El descubrimiento de un alargamiento del TS sin anomalía en el número de las plaquetas sugiere una **anomalía funcional** de esas últimas. Hay que investigar **sistemáticamente** una trombopenia al final de la primera semana de tratamiento con heparina, sea cual fuere su tipo.

BIBLIOGRAFÍA

Abdelouahed M., Elalamy I., Samama M. Physiologie de l'hémostase. EMC (Elsevier-Paris) 19-0 100, 1997, 9P.

Belluci S. Les Trombopatías, EMC, Elsevier, Paris, 1996, 13-021-A-b, 7 pages.

Bousser J, Bilski-Pasquier G, Zittoun R, Samama M, Bernardon A. Abregé d'hématologie, 5 edition, Albert Roland 1974; 175-205.

Casassus P, Le Roux G. Decision en hématologie. Edition Vigot, 1991, 6, 85, 113, 316-373.

Elalamy I, Lecrubier C, Samama M. Anomalies de l'hémostase et biologie. EMC, Elsevier, Paris, 1997, 19-0610, 12 pages.

Kessler P. Trombopenias induites par l'heparina. Le Concours Medical, 1999, Avril, 121-14.

Sampol J, Arnoux D, Boutiere B. Manuel d'hémostase. Option Bio, Elsevier, Paris, 1995, 75, 109, 233, 245, 259, 277, 707.

Sultan C, Gouault Heilmann M, Imbert M. Aide mémoire d'hématologie, Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1996; 207, 214, 216.