

TRASTORNOS PLAQUETARIOS CUALITATIVOS (II) TROMBOCITOPATIAS ADQUIRIDAS. REVISION.

Gilberto Vizcaíno*, Manuel León**

* Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela. ** Servicio de Hematología. Hospital Central. Maracaibo. Venezuela.

RESUMEN

Las trombocitopatías adquiridas ocupan una elevada frecuencia dentro de los defectos funcionales plaquetarios. Su heterogeneidad bioquímica y fisiopatológica pone de manifiesto la complejidad de su estudio, presentando clínicamente fenómenos trombóticos y/o hemorragias en su curso evolutivo. La trombocitopatía inducida por drogas, debe ser la primera sospecha ante un defecto funcional adquirido; el efecto de la aspirina, sulfpirazona, dipiridamol y otras drogas cuyos mecanismos de acción son diferentes, están dirigidos fundamentalmente a inhibir la agregación plaquetaria. En el Síndrome Mieloproliferativo (SMP), es común la presencia de hemorragias y/o trombosis, siendo mas obvio el defecto funcional plaquetario si cursa con trombocitosis, esta puede asociarse a agregación plaquetaria espontánea, respuesta anormal a agentes inductores, agregación plaquetaria intravascular diseminada con posterior agotamiento del contenido plaquetario, alteración en la síntesis de prostaglandinas y modificación en la actividad coagulante plaquetaria. La trombocitopatía debido a uremia está caracterizada por la acción que realiza sobre

la función plaquetaria la urea o algunos de sus metabolitos, entre ellos el ácido guanidinsuccínico; siendo comunes un tiempo de sangría alargado, adhesividad plaquetaria disminuída, factor plaquetario 3 y agregación plaquetaria anormal, trabajos recientes estudian la participación en Uremia, del endotelio vascular y la interacción con las plaquetas y el factor VIII/VWF. En la cirrosis hepática está presente el aspecto multifactorial de los trastornos de la hemostasia, describiéndose en cuanto a defecto funcional plaquetario, la agregación anormal, baja disponibilidad del factor plaquetario 3, además de la presencia de molécula anormal del fibrinógeno. La existencia de un defecto adquirido en el mecanismo de almacenamiento y liberación de sustancias intraplaquetarias debido a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios produce cambios en la respuesta plaquetaria por alteración en la membrana plaquetaria y su contenido granular. Finalmente, las diferentes e importantes funciones que juegan las plaquetas en la hemostasis y la coagulación muestran que esas únicas células emergen no solo como elementos centrales en el control del mecanismo hemostático sino también como mediadores relevantes en los procesos inmunológicos, inflamatorios, trombóticos y neoplásicos. Avances en el estudio de la función plaquetaria y sus trastornos podrán aún mas mejorar el entendimiento de esas células tan importantes y su multiplicidad de funciones.

INTRODUCCION

Los trastornos plaquetarios representan la primera causa de las anomalías de la Hemostasia, de ellos, las trombocitopatías adquiridas ocupan el segundo lugar después de la trombocitopenia. En la revisión anterior acerca de las trombocitopatías congénitas (71), comentamos que los trastornos funcionales plaquetarios forman parte de un grupo heterogéneo de enfermedades cuya fisiopatología es compleja y que pueden manifestarse clínicamente, o bien por la presencia de hemorragia o por fenómenos trombóticos; estas situaciones pueden presentarse por separado o manifestarse ambas dentro de una misma entidad nosológica con defecto en la función plaquetaria. Establecer una clasificación de acuerdo con el sitio de la plaqueta donde ocurre la anomalía, es difícil, debido a que puede existir más de una alteración funcional en una trombocitopatía, por lo tanto utilizaremos una clasificación etiológica para describir las diferentes trombocitopatías adquiridas.

I) TROMBOCITOPATIA INDUCIDA POR DROGAS

Siendo la plaqueta un importante contribuyente en la formación de un trombo, es obvio que ciertos fármacos que producen inhibición de la función plaquetaria, sean utilizados a objeto de prevenir fenómenos tromboembólicos en pacientes donde el riesgo de oclusión vascular es elevado; sin embargo, es de hacer notar que la acción inhibitoria de una droga sobre la función plaquetaria pudiera no tener el efecto esperado y provocar mas bien una diátesis hemorrágica; de hecho, ante la presencia de una alteración funcional-plaquetaria adquirida, la sospecha en primer lugar debe estar dirigida a indagar el efecto de drogas sobre la función plaquetaria. La lista de drogas que alteran el funcionalismo plaquetario es extensa y básicamente su acción inhibitoria se centra sobre la agregación plaquetaria (Tabla I); este mecanismo es complejo en el fundamento bioquímico y fisiológico, y debido a que existe evidencia de varias vías de activación de la agregación plaquetaria, es importante conocer la regulación o modulación de la actividad plaquetaria a través de dos "segundos mensajeros" como son: El AMP cíclico y el Ca^{2+} .

TABLA I

DROGAS QUE ALTERAN EL FUNCIONALISMO PLAQUETARIO

-
- 1.- Inhibidores de la ciclooxigenasa Plaquetaria
 - Aspirina
 - Indometacina
 - Ibuprofen
 - Otros analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos.
 - Sulfinpirazona
 - Fenilbutazona
 - Naproxen

 - 2.- Inhibidores de la fosfodiesterasa del AMP cíclico
 - Dipyridamol
 - Metilxantinas (Teofilina, cafeina, aminofilina, papaverina)

 - 3.- Prostaglandinas (estimuladores de Adenilato Ciclasa)
 - Prostaciclina (PGI_2)
 - PGE_1
 - Adenosina
 - PGD_2

 - 4.- Inhibidores de tromboxano sintetasa y tromboxano A_2
 - Dazoxiben
 - Benzidamina
 - Ptalazinol
 - Cebolla y Ajo

 - 5.- Inhibidores de Fosfolipasas
 - Esteroides
 - Mepacrina

-
- 6.- Drogas que actúan sobre la membrana plaquetaria
- Antibióticos y quimioterápicos: (Penicilina, carbenicilina, cefalosporinas, nitrofurantoina)
 - Antihistamínicos (ciproheptadina)
- 7.- Agentes que bloquean la movilización del calcio
- Verapamil
 - Fenotiazinas
 - Propranolol
 - Nifedipina
 - Anestésicos locales
 - Clorpromazina
- 8.- Inhibidores de la actividad citoesquelética plaquetaria
- Citocalasina B
 - Alcaloides de la vinca (Vincristina, vinblastina)
- 9.- Misceláneos o de acción desconocida
- Clofibrato
 - Ticlopidina
 - Furosemida
 - Suloctidil
 - Dextranos
 - Hidralazina
 - Vitamina E
 - Hidroxicloroquina
 - Alcohol
 - Heparina
 - Nafazatrom
 - Andrógenos
 - Vitamina B₆
-

El AMP cíclico cumple una función reguladora en la actividad ó inhibición del funcionalismo plaquetario, reacciones tales como, cambio de forma, centralización de los gránulos, secreción, agregación, enlace con el fibrinógeno y activación enzimática de la vía del Acido araquidónico dependen de la mediación del AMP cíclico (30). El efecto que tiene el AMP cíclico sobre la movilización del Ca^{2+} intraplaquetario probablemente es debido a la acción de una kinasa de proteína mediante fosforilación de cadenas polipeptídicas que estimulan el secuestro del Ca^{2+} citosólico hacia el sistema tubular denso, su sitio de almacenamiento (52). Todo aumento de los niveles de AMP cíclico conduce a inhibición de la movilización del Ca^{2+} de su sitio de almacenamiento, inversamente, la disminución del AMP cíclico facilita la movilización del Ca^{2+} hacia el citosol iniciando los procesos de activación plaquetaria (Fig. 1).

En esta revisión describiremos las trombocitopatías inducidas por drogas de uso frecuente utilizando un esquema según su sitio principal de acción o donde radica la inhibición.

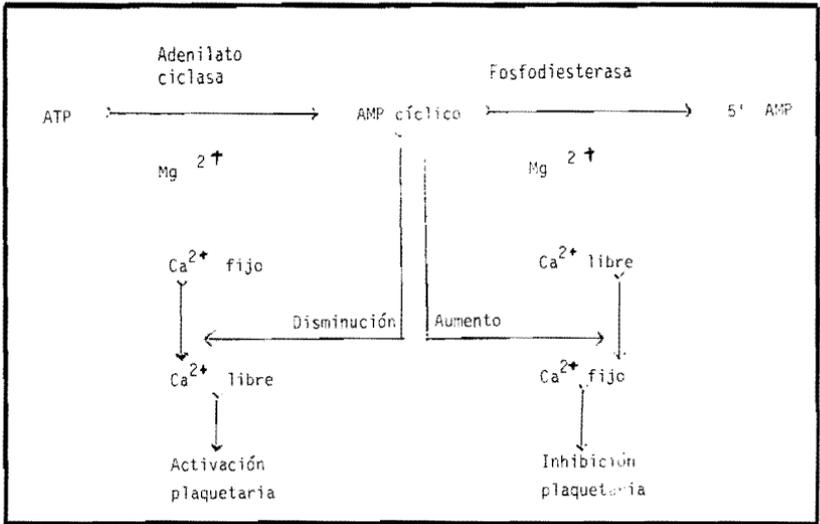


Fig. 1.— Interrelación entre AMP cíclico y Ca^{2+} . Toda reacción que produzca bloqueo de la adenilato ciclasa y/o fosfodiesterasa conduce a un aumento del AMP cíclico y subsecuente sustrero ó inhibición de la movilización del Ca^{2+} fijo, lo cual se traduce en inhibición plaquetaria; por el contrario la activación plaquetaria ocurre al disminuir los niveles de AMP cíclico por estimulación de Adenilato ciclasa y/o fosfodiesterasa permitiendo la movilización del Ca^{2+} fijo.

A) DROGAS QUE AFECTAN LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS

1) Inhibidores de la ciclooxigenasa: Aspirina

Desde hace varios años se conoce que la aspirina puede provocar diatesis hemorrágica alterando el tiempo de sangría y la agregación plaquetaria (3, 22). Su mecanismo de acción está dirigido hacia un bloqueo irreversible de la enzima ciclooxigenasa, mediante acetilación de la misma, impidiendo la generación de endoperóxidos de prostaglandinas y por consiguiente un descenso en la producción del Tromboxano A_2 (TXA_2) en la plaqueta y Prostaciclina (PGI_2) en la pared vascular (11, 32, 35). Esta propiedad de la aspirina ha permitido que se utilice como prueba de sospecha diagnóstica en el caso de algunas trombocitopatías: Si un tiempo de sangría se alarga considerablemente después de la ingestión de aspirina (Test de tolerancia a la aspirina), hay que descartar enfermedad de Von Willebrand (48), por otra parte, el uso de plaquetas normales "aspirinadas" es útil cuando se sospecha enfermedad del compartimiento de almacenamiento (Storage pool deficiency) o déficit enzimático en la vía del ácido

araquidónico (aspirin-like defect) al mezclar igual proporción de aquellas con plaquetas del paciente y observar la respuesta a la agregación plaquetaria (24).

Sulfinpirazona

La sulfinpirazona es un metabolito análogo a la fenilbutazona de propiedades anti-inflamatorias, es un potente agente uricosúrico, efecto éste que despertó el interés por la inhibición de la función plaquetaria que se producía en pacientes tratados por artritis gotosa (64). La droga ha sido empleada como antitrombótico por diferentes grupos colaborativos dando resultados controversiales. Su efecto inhibitorio está dirigido hacia la inhibición de la ciclooxigenasa a través de un metabolito sulfídico (8), este efecto es reversible cuando se administra la droga en forma única o aguda, siendo irreversible por efecto acumulativo del metabolito sulfídico al administrarle en forma crónica. Su acción inhibitoria sobre la agregación plaquetaria y producción de metabolitos como el malonildialdehído (MDA) sugiere que todos los procesos inhibitorios dependen de la síntesis de prostaglandinas (9), siendo selectivo en todo caso, debido a que no afecta la agregación inducida por ADP (54).

Existen otros compuestos del grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos que actúan inhibiendo la ciclooxigenasa de una manera irreversible tales como la indometacina, ibuprofen y diflusinal, teniendo también la propiedad de competir con la aspirina impidiendo la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (15, 32).

2) Inhibidores de Fosfolipasa: Esteroides y Mepacrina

Son inhibidores de las enzimas fosfolipasas que actúan en la vía del ácido araquidónico, sin embargo las concentraciones requeridas para su efecto inhibitorio son mas altas que las usualmente logradas "in vivo" (51).

3) Inhibidores de Tromboxano sintetasa

Este grupo de drogas no interfiere con la síntesis de prostaciclina por la pared vascular por lo que están siendo utilizadas experimentalmente como antitrombóticos. El ejemplo típico son los derivados imidazólicos que bloquean selectivamente la síntesis de TxA_2 . Se mencionan entre otros, el dazoxiben, la Benzidamina, la cebolla y el ajo (49).

B) DROGAS QUE AUMENTAN LA CONCENTRACION DE AMP CICLICO PLAQUETARIO

1) Inhibidores de Fosfodiesterasa

Dipiridamol: Este compuesto pirimido-pirimidínico inhibe no solo la agregación plaquetaria sino también el cambio de forma, adherencia plaquetaria y la liberación de sustancias intragranulares, todo esto explicable por un bloqueo en la movilización del Ca^{2+} (52), por otra parte existe potenciación de la inhibición de la función plaquetaria por la adenosina y también contribuye a la potenciación de la actividad antiagregante y aumento de la biosíntesis de la Prostaciclina (29).

Otros inhibidores de la fosfodiesterasa del AMP cíclico son la papaverina y el grupo de las xantinas.

2) Estimuladores de Adenilato ciclasa

Su efecto conduce a un aumento del AMP cíclico que mantiene sequestrado el Ca^{2+} en sus sitios de almacenamiento impidiendo la activación plaquetaria, agentes que actúan de este modo son la prostaciclina, adenosina, PGD_2 y PGE_1 .

C) AGENTES QUE BLOQUEAN LA MOVILIZACION DEL Ca^{2+}

Existen dos mecanismos que pueden interferir con la activación plaquetaria inhibiendo la movilización del Ca^{2+} hacia el citosol plaquetario, uno es a través del incremento de los niveles de AMP cíclico y el otro es por intermedio de la inhibición de calmodulina, proteína receptora de Ca^{2+} . Agentes tales como Verapamil y Nifedipina forman parte del primer grupo los cuales inhiben la agregación plaquetaria inducida por epinefrina y colágeno además de inhibir la liberación de araquidonato plaquetario provocado por fosfolipasas (27, 28), estos fármacos son usados en la práctica médica como bloqueadores de la penetración intracelular del Ca^{2+} . Entre las drogas que actúan como antagonistas de la calmodulina, los cuales son fuertes inhibidores de la agregación y secreción plaquetaria, están las fenotiazinas (trifluoperazina), los anestésicos locales, el propranolol y la clorpromazina (23).

D) INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD CITOESQUELETICA PLAQUETARIA

Este grupo de drogas bloquea la activación plaquetaria uniéndose a la proteína activa y previniendo su polimerización como es el caso de la cito-

calasina B, que también inhibe la retracción del coágulo posiblemente interfiriendo con el mecanismo contractil plaquetario, sin embargo no tiene efecto sobre agregación plaquetaria, enlace de fibrinógeno, o la liberación del contenido granular (52).

Los alcaloides de la Vinca (Vincristina, Vinblastina) y la colchicina son inhibidores de los microtúbulos, por lo tanto impiden la activación del mecanismo contractil de la plaqueta, sin embargo no tienen efecto sobre el cambio de forma, unión del fibrinógeno, agregación y la reacción de liberación (40). Indirectamente los inhibidores de calmodulina también disminuyen la actividad citoesquelética plaquetaria interfiriendo la kinasa de cadena ligera, dependiente de calmodulina para movilizar el Ca^{2+} de su sitio de almacenamiento.

E) OTROS INHIBIDORES DE LA FUNCION PLAQUETARIA

Agentes tales como clofibrato, ticlopidina, hidroxycloquina, Vitamina B6, Vitamina E, alcohol, furosemida, nitrofurantoina, penicilina, carbenicilina, Suloctidil y Nafazatrom poseen actividad inhibitoria plaquetaria pero se desconoce su mecanismo de acción específico, probablemente, muchos de ellos como la ticlopidina y las penicilinas actúen a través de receptores en la membrana plaquetaria (7, 63).

La acción del Etanol sobre plaqueta no está bien definida; pero si se ha demostrado incremento de la Prostaciclina en el endotelio después de ingerir Etanol (41).

II) SINDROME MIELOPROLIFERATIVO (SMP)

Hemorragias y fenómenos tromboembólicos son dos principales eventos que ocurren, bien simultáneamente o en forma aislada en las diferentes entidades del SMP como complicaciones en el curso evolutivo de esas enfermedades (62). El defecto funcional plaquetario es visto por igual en Policitemia Vera (PV), Mielofibrosis (MF), leucemia mieloide crónica (LMC) y Trombocitosis esencial (TE).

Los fenómenos tromboembólicos ocurren de un 10 al 40% mientras que las hemorragias aparecen en un porcentaje similar en estos pacientes. Los factores que se agregan como predisponentes a estos fenómenos son hipervolemia con aumento de la masa globular roja, estasis sanguínea, distensión capilar, formación del coágulo anormal, trombocitosis y anomalías funcionales plaquetarias (25). Con respecto al funcionalismo plaquetario en un estudio realizado a 32 pacientes con P.V. (18), aparte

del conteaje plaquetario elevado (trombocitosis) presente en gran parte de los casos de P.V. (alrededor del 60%) asociada a un aumento de los megatrombocitos, se encontró que la agregación plaquetaria era anormal en respuesta a agentes inductores comunes, en especial la inducida por epinefrina, la cual es el defecto más frecuentemente mencionado (2, 62), demostrándose además una incidencia del 34% de agregación plaquetaria espontánea (APE). Estudios recientes describen en P.V. la asociación de isquemia cerebral transitoria con agregación plaquetaria espontánea y niveles elevados de MDA, siendo la aspirina capaz de corregir tanto la anomalía clínica como la de laboratorio (19). Otros autores también mencionan APE en desórdenes mieloproliferativos (1) especialmente si cursan con trombocitosis.

La ausencia de respuesta a los agentes inductores comunes con presencia solamente de la primera onda de agregación plaquetaria sugiere un defecto en el contenido de los gránulos densos, lo que para algunos autores es una enfermedad Adquirida del compartimiento de Almacenamiento (Storage pool disease) (53). La aparición simultánea de fenómenos tromboticos y hemorragias en algunos pacientes con síndrome mieloproliferativo puede ser explicada a través del concepto de "agregación plaquetaria intravascular diseminada" y liberación de componentes intraplaquetarios que conducirían a un estado de "agotamiento plaquetario" similar a lo observado en la deficiencia del compartimiento de almacenamiento (5, 19, 49, 53, 60, 72) sugiriendo una alteración en el número de gránulos densos o un defecto en el mecanismo de almacenamiento y liberación de nucleótidos y serotonina (12) (Fig. 2). Probablemente si la plaqueta presenta este

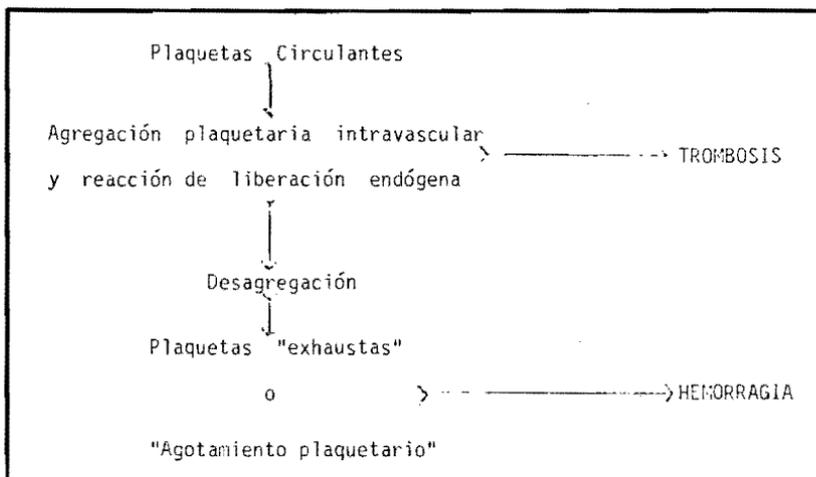


Fig. 2.— Esquema hipotético de la explicación a la aparición simultánea de fenómenos tromboticos y hemorragia en el Síndrome Mieloproliferativo.

defecto desde su origen es posible que el megacariocito esté alterado en el SMP, lo que ha sido demostrado morfológicamente y estructuralmente por Maldonado y colaboradores quienes presentan documentos de ultramicrofotografía de megacariocitos y plaquetas anormales (44, 45). Si los pacientes presentan este tipo de anormalidad estarían propensos a presentar manifestaciones hemorrágicas, mientras que aquellos que presentan la modalidad de agregación plaquetaria intravascular, desarrollan problemas tromboembólicos (49), Pflieger y col (55) sugieren que la función plaquetaria alterada es debido a la existencia de una población plaquetaria anormal, producto de una Médula Osea patológica.

Profundizando el conocimiento de la disfunción plaquetaria en SMP, se mencionan también alteraciones bioquímicas y metabólicas que serían las responsables de la respuesta anormal en los procesos de agregación, secreción o actividad procoagulante plaquetaria. Se describe que la agregación plaquetaria defectuosa con Epinefrina pudiera ser debido a disminución en el número de receptores α -adrenérgicos en la membrana plaquetaria (38). Los defectos a nivel de glicoproteínas de membrana han sido reportados por diversos autores con resultados controversiales, algunos consideran una reducción del patrón de glicoproteínas I, II y III con aumento de la síntesis de TxA₂ y defecto de almacenamiento (Storage pool) dándole un carácter multifactorial al problema (26), otros describen una distribución anormal de las glicoproteínas de membrana (4) pero su significado patológico aún no está esclarecido para que pueda ser atribuido como causante de agregación defectuosa. Se ha tratado de implicar en el SMP un descenso en la síntesis de prostaglandinas debido a una peroxidación lipídica plaquetaria disminuída, que se traduce en defecto funcional plaquetario y problemas de hemorragia en algunos pacientes con un tiempo de sangría alargado y niveles bajos de malonildialdehído (39), la explicación de esta anormalidad aún no está esclarecida. También se ha descrito déficit de lipooxigenasa en SMP en los neutrófilos y las plaquetas (50), resultando en una hiperactividad de la ciclooxigenasa plaquetaria que conduciría a una mayor producción de TxA₂ y posible aumento de la susceptibilidad a la agregación in vivo (74). La determinación de proteínas intra-plaquetarias en especial Beta tromboglobulina (BTG) ha sido objeto de publicaciones enfatizando que los niveles elevados en BTG apoyan la hipótesis de agregación plaquetaria intravascular diseminada en SMP (20). Así mismo Boughton y col (6) encuentran que BTG plasmática elevada con disminución de BTG plaquetaria en SMP estaban presentes en episodios de trombosis y que estos niveles disminuyen con la administración de aspirina.

En relación a la actividad coagulante plaquetaria en SMP, Walsh y col (72) opinan sobre el hecho de que los fenómenos trombóticos y/o he-

morrágicos son frecuentes en aquellos pacientes que cursan con trombocitosis, a lo cual se agrega que los pacientes con trombosis presentan una sobrevida plaquetaria acortada y aumento del catabolismo de la protrombina y el fibrinógeno, sugiriendo una importante participación plaquetaria en este proceso (47). Sin embargo no existe relación en este grupo de pacientes entre el tiempo de sangría o los estudios de agregación plaquetaria y las manifestaciones clínicas de trombosis y/o hemorragia. Los resultados que presenta el estudio de actividad coagulante plaquetaria (Actividad Coagulante inducida por colágeno, actividad formadora de la fase de contacto, actividad formadora del Factor Xa intrínseco y Factor plaquetario 3) son controversiales. Algunos pacientes muestran un aumento de actividad sugiriendo un estado de hipercoagulabilidad y tendencia a trombosis mientras que otros revelan mas bien una disminución de la actividad coagulante plaquetaria y tendencia hemorrágica (72). Así mismo Cortelazzo y col (17) encontraron que en sujetos con SMP y tendencia hemorrágica había una reducción de la actividad coagulante concerniente a la activación del Factor X.

En SMP se ha observado disminución de los grandes multimeros (VW adquirido) que en determinados casos pueden contribuir a la producción de manifestaciones hemorrágicas (10).

III) UREMIA

La hemorragia es una de las manifestaciones clínicas de Uremia, (40 a 50% de los pacientes) y el 10% de ellos mueren debido a esta complicación. La causa de los trastornos hemorrágicos en Uremia fué atribuída desde hace varias décadas a un defecto funcional plaquetario donde los hallazgos mas importantes, eran un tiempo de sangría alargado y adhesividad plaquetaria deficiente (14, 61). Por otra parte la causa de esta disfunción plaquetaria en principio era relacionada con los niveles de Urea o de uno de sus metabolitos: el ácido guanidinsuccínico (21, 33). Existen también otras publicaciones donde relacionan los niveles de Urea, Acido guanidinsuccínico, creatinina y otras sustancias en los pacientes urémicos con manifestaciones hemorrágicas y en los pacientes urémicos sin manifestaciones hemorrágicas cuyas conclusiones son controversiales, en cuanto a su influencia en la producción del defecto funcional plaquetario (21, 31, 34, 66). La agregación plaquetaria inducida por ADP, epinefrina y colágeno es capaz de ser inhibida por el ácido guanidinsuccínico (31, 33, 34), no obstante el tiempo de sangría y la adhesividad plaquetaria se describen como indicadores fieles de un trastorno hemostático en Uremia (13, 21, 66). También se observó que la diálisis mejoraba la función plaquetaria (67) pero la mayoría de las veces la corrección era parcial indicando que posiblemente

te una sustancia no dializable podría ocasionar el trastorno funcional plaquetario (57). Actualmente está establecido que la anormalidad hemostática en uremia es debido fundamentalmente al defecto funcional plaquetario ya que el tiempo de sangría, la adhesividad plaquetaria, el factor plaquetario 3 y agregación plaquetaria se mencionan como alterados en Uremia (13). Recientemente las investigaciones en Uremia han sido orientadas hacia el papel que juegan las células endoteliales, su interacción con las plaquetas y la participación de algún factor plasmático, aduciendo que el defecto hemostático puede ser causado por una producción excesiva de prostaciclina (PGI₂) por la célula endotelial con reducción en la generación del tromboxano A₂ plaquetario (59). Remuzzi y col (56) han descrito una reducción en la formación del TxA₂ en Uremia atribuido a un defecto funcional de la ciclooxigenasa plaquetaria. Por otra parte se relaciona al F VIII/VWF como una sustancia no dializable cuya disminución podría ser la causa de un defecto en la adhesividad plaquetaria in vivo (58). Sin embargo la mayoría de los resultados muestran niveles normales o aumentados de F VIII (F VIIIc, F VIII/VWF). Se ha demostrado que el uso de crioprecipitado (36) ó DDAVP (Deamino 8-Arginina vaso presina (43) acorta el tiempo de sangría en pacientes urémicos; la razón de esto aún no está claro pero Mannucci y col (43) encuentran un aumento de los multímeros de alto peso molecular de F VIII/VWF después de una infusión de DDAVP, planteando la hipótesis de que dicha infusión ocasiona la liberación del F VIII/VWF de la célula endotelial y aumento del enlace de las plaquetas a la superficie endotelial por intermedio de sus receptores para F VIII/VWF. Por otra parte el crioprecipitado es rico en FVIII, fibrinógeno y fibronectina, ésta última causa aumento del enlace a la superficie endotelial por plaquetas estimuladas con trombina(36). Otro aspecto a dilucidar en Uremia es el papel que juega el hematocrito en estrecha relación con los trastornos hemorrágicos, puesto que estos últimos mejoraron al elevar el hematocrito por encima del 30%(42). Una explicación a esta conclusión sería que la administración de concentrado globular lavado aumenta la adhesividad y mejora el tiempo de sangría, también se menciona el hecho de que pacientes con episodios tromboembólicos recurrentes pueden obtener algún beneficio si se reduce su hematocrito, inversamente la transfusión de concentrado globular podría mejorar un defecto hemostático mediado por las plaquetas.

IV) CIRROSIS HEPATICA

El defecto hemostático en la cirrosis hepática es debido a la intervención de varios factores entre los cuales se mencionan las deficiencias de los factores plasmáticos Vitamina K-dependientes (II-VII, IX y X), disfibrinogenemia, fibrinólisis anormal, trombocitopenia y defecto funcional plaque-

tario. Con respecto a esto último, la agregación plaquetaria anormal es descrita por Thomas (68) quien la relaciona con niveles elevados de productos de degradación de la fibrina los cuales tienen efecto inhibitorio sobre la agregación; por otra parte, la presencia de una molécula de fibrinógeno anormal (debido a su elevado contenido de ácido siálico) se manifiesta por alargamiento del tiempo de trombina (46) y aunque se describe agregación anormal especialmente con ADP, disponibilidad del Fp3 reducida y tiempo de trombina alargado (69), existen publicaciones donde reportan agregación aumentada asociada a disfibrinogenemia (65), de allí que no hay evidencia consistente que confirme la inhibición o aumento de la agregación dependiendo de los niveles y estructura del fibrinógeno ya que inclusive se ha demostrado que el fibrinógeno libre de ácido siálico es capaz de agregar las plaquetas (16). Debido a lo anteriormente expuesto es posible que la presencia de un trastorno funcional plaquetario en cirrosis hepática participe sólo en parte en el defecto hemostático y que las manifestaciones hemorrágicas se deben a la confluencia simultánea de algunos de los factores mencionados anteriormente.

V) DEFICIENCIA ADQUIRIDA DEL COMPARTIMIENTO DE ALMACENAMIENTO. (ACQUIRED STORAGE POOL DEFICIENCY)

La deficiencia adquirida del contenido granular intraplaquetario debido a causas inmunológicas ha sido descrita (75), en este caso las plaquetas muestran los hallazgos anormales a la agregación, en respuesta a ADP, colágeno, trombina, además, de disminución de Serotonina y nucleótidos de Adenina, incluyendo un reducido número de gránulos densos. Karpatkin y Lackner (37) han observado la existencia de agregación anormal en presencia de anticuerpos antiplaquetarios, aunque también es posible encontrar agregación normal en pacientes con anticuerpos antiplaquetarios positivos (70).

Recientemente, se mencionan una serie de casos catalogados como deficiencia adquirida del compartimiento de almacenamiento sobre una base de origen inmunológica (aumento de IgG asociada a la plaqueta) con disminución mixta del contenido tanto de gránulos densos como de gránulos alfa (73); encontrándose además disminución de fosfatasa ácida de la membrana, este hallazgo orienta hacia un defecto adquirido ya que en las formas congénitas esta enzima es normal, se sugiere que la inmunoglobulina unida a la membrana plaquetaria puede interferir en el descenso de la actividad de esta enzima, y que al mismo tiempo ocasiona directamente o por formación de inmunocomplejos lesión plaquetaria con la consiguiente pérdida del contenido granular.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Tito Rincón por su valiosa revisión crítica de este artículo.

ABSTRACT

Qualitative platelet disorders. Acquired trombocytopathies. A Review. Vizcaino G. (*Instituto de Investigaciones Clínicas. Apartado 1151. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo 4001-A. Venezuela*). *Invest Clín* 26(2): 125-145, 1985.— The acquired thrombocytopathies play an important role in the study of platelet function abnormalities. Its intricate biochemical and physiopathological heterogeneity may conduce to a clinical course of thrombosis as well as hemorrhagia. The drug-induced thrombocytopathy is the principal cause of the acquired qualitative platelet defect. The effect of aspirin, sulfipyrazone, dipyridamol and others with different mechanisms of action are directed essentially to inhibit platelet aggregation. Presence of hemorrhagia and/or thrombosis are frequent in the Myeloproliferative Syndrome (MPS), mainly if platelet function defect is associated with thrombocytosis. Other findings are spontaneous platelet aggregation, abnormal response to platelet aggregation agonists, disseminated intravascular platelet aggregation with platelet exhaustion, altered prostaglandin synthesis and reduction of the platelet coagulant activity. A qualitative platelet function defect due to uremia is characterized by the action of urea and its metabolites over the platelet function such as the guanidin succinic acid. Common features are a prolonged bleeding time, diminish platelet adhesiveness, decrease platelet factor 3 availability and abnormal platelet aggregation. The relationship of uremia with vascular endothelium, platelets and factor VIII/VWF offers some aspects to be studied in this disease. The multifactorial aspect in the hemostatic function is present in hepatic cirrhosis where it can be described an abnormal platelet aggregation, decrease platelet factor 3 availability and abnormal fibrinogen molecule. Presence of an acquired defect in the storage and release of platelet granule content due to platelet antibodies is discussed. Finally, the different and important roles of platelets in hemostasis and blood coagulation show that these unique cells are emerging not only as central elements in the hemostatic control mechanism, but also as relevant mediators in the inmunologic, inflammatory, thrombotic and neoplastic processes. Advances in the study of platelet function and its disorders will further improve understanding of these important cells and its multiplicity of functions.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BARBUI T., BATTISTA R., DINI E.: Spontaneous platelet aggregation in Myeloproliferative disorders. A preliminary study. *Acta Haemat* 50: 25-29, 1973.
- 2- BERGER S., ALEDORT L.M., GILBERT H.S., HANSON J.P., WASSERMAN L.R.: Abnormalities of platelet function in patients with polycythemia Vera. *Cancer Res* 33: 2683-2687, 1973.
- 3- BLATRIX C.: Allongement du temps de saignement sous l influence de certains medicaments. *Nov Rev Fr Hematol* 3: 346-350, 1963.
- 4- BOLIN R.B., OKUMURA T., JAMIESON G.A.: Changes in distribution of platelet membrane glycoproteins in patients with Myeloproliferative disorders. *Am J Haematol* 3: 63-69, 1977.
- 5- BOUGHTON B.J., CORBETT W.E.N., GINSBURG A.D.: Myeloproliferative disorders. A paradox of in vivo in vitro platelet function. *J Clin Pathol* 30: 228-236, 1977.
- 6- BOUGHTON B.J., ALLINGTON M.J., KING A.: Platelet and plasma B- tromboglobulin in Myeloproliferative syndromes and secondary thrombocytosis. *Br J Haematol* 40: 125-132, 1978.
- 7- BRUNO J.J.: The mechanisms of action of ticlopidine. *Thromb Res (Suppl IV)*: 59-67, 1983.
- 8- BUCHANAN M.R., ROSENFELD J., HIRSH J.: The prolonged effect of sulfinpyrazone in collagen-induced platelet aggregation in vivo. *Thromb Res* 13: 883-892, 1978.
- 9- BUCHANAN M.R.: Sulfinpyrazone: relationship between dose, kinetics, plasma concentrations and biological effects. *Thromb Res (Suppl IV)*: 89-92, 1983.
- 10- BUDDE U., SCHAEFER G., NUELLER N., EGLI H., DENT J., RUGGERI Z., ZIMMERMAN T.: Acquired Von Willebrand's disease in the myeloproliferative syndrome. *Blood* 64: 981-985, 1985.
- 11- BURCH J.W., STANFORD N., MAJERUS P.W.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 61: 314-319, 1978.
- 12- CARANOBE C., SIE P., NOVVEL C., LAURENT G., PRIS J., BOENEV B.: Platelets in Myeloproliferative disorders II. Serotonin uptake and storage: correlations with Mepacrine labelled dense bodies and with platelet density. *Scand J Haematol* 25: 289-295, 1980.

- 13- CARVALHO A.C.A.: Bleeding in Uremia. A clinical challenge. *N Eng J Med* 308: 38-39, 1983.
- 14- CASTALDI P.A., ROZENBERG M.C., STEWART J.H.: The bleeding disorders in Uraemia. A qualitative platelet defect. *Lancet* II: 66-69, 1966.
- 15- CERLETTI C., LIVIO M., DE GAETANO G.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs react with two sites on platelet cyclo oxygenase. Evidence from "in vivo" drug interaction studies in rats. *Biochim. Biophys Acta* 714: 122-128, 1981.
- 16- COLLER B.S.: Asialo-fibrinogen supports platelet aggregation and adhesion to glass. *Blood* 53: 325-332, 1979.
- 17- CORTELAZZO S., COLUCCI M., BARBUI T., SEMERARO V.: Altered platelet factor X activating in Myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostas* 40 (Abstract) 45, 1975.
- 18- CORTELAZZO S., BARBUI T., BASSAN R., DINIE E.: Abnormal aggregation and increased size of platelet in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostas* 43: 127-130, 1980.
- 19- CORTELAZZO S., VIERO P., BARBUI T.: Platelet activation in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostas* 45: 211-213, 1981.
- 20- CUNIETTI E., GAUDINI R., MASCARO G., FERRARI M., PAPPALÉPORE V., SCAPELLATO L.: Defective platelet aggregation and increase platelet turnover in patients with Myelofibrosis and other Myeloproliferative diseases. *Scand J Haematol* 26: 339-344, 1981.
- 21- EKNOYAN G., WACKSMAN S.J., GLUECK H.I., WILL J.J.: Platelet function in renal failure. *N Eng J Med* 280: 677-681, 1979.
- 22- EVANS G., PACKHAM M.A., NISHIZAWA E.E., MUSTARD J.F., MURPHY E.A.: The effect of Acetylsalicylic Acid on platelet function. *J Exptl Med* 128: 877-894, 1968.
- 23- FENSTEIN M.B.: The role of calmodulin in Hemostasis in *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, Vol 6, ed. Spaet TH. New York, Grune-Stratton 1982, pp 25-61.
- 24- GERRARD J.M., WHITE J.G., RAO G.H.R., KRIVITT W., WITKOP C.J.: Labile aggregation stimulating substance (lass): the factor from storage pool deficient platelets correcting defective aggregation and release of aspirin treated normal platelets. *Br J Haematol* 29: 657-665, 1975.

- 25- GILBERT H.S.: Definition, clinical features and diagnosis of polycythemia vera. *Clin Hematol* 4: 263-285, 1975.
- 26- GUGLIOTTA L., PICKERING C., GREAVES M., PRESTON F.E.: Abnormality of platelet membrane glycoproteins in essential thrombocythemia. *Thromb Haemostas* 5: (Abstract) 216, 1983.
- 27- HAN P., BOATWRIGHT C., ARDLIE N.G.: Effect of calcium-entry blocking agent nifedipine on activation of human platelets and comparison with Verapamil. *Thromb Haemostas* 50: 513-517, 1983.
- 28- HAN P., BOATWRIGHT C., ARDLIE N.G.: Verapamil and collagen-induced platelet reactions. Evidence for a role for intracellular calcium in platelet activation. *Thromb Haemostas* 50: 537-540, 1983.
- 29- HARKER L.A.: Mecanism of action of dipyridamole. *Thromb Res (Suppl IV)*: 39-46, 1983.
- 30- HASLAM R.J., DAVIDSON M.M.L., DAVIES T., LYNHAM J.A., McCLENAGHAN M.D.: Regulation of blood platelet function by ciclic nucleotides. *Adv Cy Nucl Res* 9: 533-552, 1978.
- 31- HASSANNEIN A.A., NMcNICOL G.P., DOUGLAS A.S.: Relationship between platelet function tests in normal and Uremic subjects. *J Clin Pathol* 23: 402-406, 1970.
- 32- HOAK J.C.: Mecanisms of action: Aspirin. *Thromb Res (Suppl IV)*: 47-51, 1983.
- 33- HOROWITZ H.I., STEIN I.M., COHEN B.D.: Further studies in the platelet inhibitory effect of guanidin succinic acid and its role in uremic bleeding. *Am J Med* 49: 336-345, 1970.
- 34- HUTTON R.A., O'SHEA J.M.: Hemostatic mechanism in Uremia. *J Clin Pathol* 21: 406-411, 1968.
- 35- JAFFE E.A., WEKSLER B.B.: Recovery of endothelial cell prostacyclin production after inhibition by low doses of aspirin. *J Clin Invest* 63: 532-535, 1979.
- 36- JANSON P.A., JUBELINNER S.J., WEINSTEIN M.J., DEYKIN D.: Treatment of the bleeding tendency in Uremia with cryoprecipitate. *N Eng J Med* 303: 1318-1321, 1980.
- 37- KARPATKIN S., LACKNER H.L.: Association of antiplatelet antibody with functional platelets disorders. Autoimmune trombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosis and thrombopathia. *Am J Med* 59: 599-604, 1975.

- 38- KAYWIN P., McDONOUGH M., INSEL P.S., SHATTIL S.J.: Platelet function in essential thrombocythemia. Decrease epinephrine responsiveness associated with a deficiency of platelet-adrenergic receptors. *N Eng J Med* 299: 505, 1978.
- 39- KEENAN J.P., WHARTON J., SHEPHERD A.J.N., BELLINGHAM A.J.: Defective platelet lipid peroxidation in Myeloproliferative disorders. A possible defect of prostaglandin synthesis. *Br J Haematol* 35: 275-283, 1977.
- 40- KUNTAMUKKULA M.S., MOAKE J.L., McINTIRE L.V., CIMO P.L.: Effects of colchicine and Vinblastine on platelet contractility and release. *Thromb Res* 26: 329-339, 1982.
- 41- LANDOLFI R., STEINER M.: Ethanol raises prostacyclin in vivo and in vitro. *Blood* 64: 679-682, 1984.
- 42- LIVIO M., GOTTI E., MARCHESA D., MECCA G., REMUZZI G., DE GAETANO G.: Uremic bleeding: Role of anemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* II: 1013-1015, 1982.
- 43- MANNUCCI P., REMUZZI G., PUSINERI F., LOMBARDI R., VALSECHI C., MECCA G., ZIMMERMAN T.S.: Deamino 8-arginine vasopressin shortens the bleeding time in Uremia. *N Eng J Med* 308: 8-12, 1983.
- 44- MALDONADO J.E., PINTADO T., PIERRE R.V.: Displastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative disease I. The platelets: ultrastructure and peroxidase reaction. *Blood* 43: 794-809, 1974.
- 45- MALDONADO J.E.: Displastic platelets and circulating megakaryocytes in chronic myeloproliferative disease. II. Ultrastructure of circulant megakaryocytes. *Blood* 43: 811-820, 1974.
- 46- MARTINEZ J., POLASCAK J.E., KWASNIAK D.: Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 61: 535-540, 1978.
- 47- MARTINEZ J., SHAPIRO S.S., HOLBURN R.R.: Metabolism of Human prothrombin and fibrinogen in patients with thrombocytosis secondary to myeloproliferative states. *Blood* 42: 35-46, 1973.
- 48- MIELKE C.H., Jr., KANESHIRO M.M., MAHER I.A., WEINER J.M., RAPAPORT S.I.: The standardised normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 34: 204-215, 1969.
- 49- NICHOLS W.L., DIDISHEIM P., GERRARD J.M.: Qualitative platelet disorders in Recent advances in blood coagulation, ed. Poller L. New York, Churchill Livingstone. 1981, p 65.

- 50- OKUMA M., TAKAYAMA H., KANAJI K., SUGIYAMA T., SENSAKI S., UCHINO H.: Lipogenase deficiencies of neutrophils and platelet in patients with Myeloproliferative disorder. *Thromb Haemostas* 51 (Abstract) 172, 1983.
- 51- PACKHAM M.A., MUSTARD J.F.: Pharmacology of platelet-affecting drugs. *Circulation*, 62 (Suppl V): 26-41, 1980.
- 52- PACKHAM M.A.: Platelet function inhibitors. *Thromb Haemostas* 50: 610-619, 1983.
- 53- PARETI F., MANNUCCI P.M., ASTI D., GUARINI A., GUGLIOTTA L., TURA S.: Acquired storage pool disease in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemostas* (Abstract) 42: 44, 1979.
- 54- PAY G.F., WALLIS R.B., ZELASCHI D.: The effect of sulfinpyrazone at its metabolite on platelet function in vitro and vivo. *Haemostasis* 10: 165-175, 1981.
- 55- PFLIEGER G., BODA Z., UDVARDY M., KISS A., TELEK B., NAGY P., RAK K.: Studies of platelet functions (platelet aggregation, BTG, cAMP and MDA levels) in myeloproliferative disorders. *Thromb Hemostas*, 51 (Abstract): 455, 1983.
- 56- REMUZZI G., BENIGNI P., DODESINI A., SCHIEPPATI A., LIVIO M., DE GAETANO G., DAY J.S., SMITH W.L., PINCA E., PATRIGNANI P., PATRONO C.: Reduced platelet thromboxane formation in Uremia. Evidence for a functional cyclooxygenase defect. *J Clin Invest* 71: 762-768, 1983.
- 57- REMUZZI G., LIVIO M., MARCHIARO G., MECCA G., DE GAETANO G.: Bleeding in renal failure: altered platelet function in chronic uremia only partially corrected by haemodialysis. *Nehpron* 22: 347-353, 1978.
- 58- REMUZZI G., LIVIO M., RONCAGLIONI M.C., MECCA G., DONATI M.B., DE GAETANO G.: Bleeding in renal failure: is Von Willebrand factor implicated? *Br Med J* 2: 359-361, 1977.
- 59- REMUZZI G., MARCHESI D., LIVIO M., CAVENAGHI A.E., MECCA G., DONATI M.B., DE GAETANO G.: Altered platelet and vascular prostaglandin-generation in patients with renal failure and prolonged bleeding times. *Thromb Res* 13: 1007-1015, 1978.
- 60- RENDU F., LEBRET M., NURDEN A., CAEN J.P.: Detection of an acquired platelet storage pool disease in three patients with a Myeloproliferative disorder. *Thromb Haemostas* 42: 794-796, 1979.

- 61- SALZMAN E.W., NERI L.L.: Adhesiveness of blood platelets in Uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 15: 84-92, 1966.
- 62- SCHAEER A.I.: Bleeding and thrombosis in Myeloproliferative disorders. *Blood* 64: 1-12, 1984.
- 63- SHATTIL S.J., BENNETT J.S., McDONOUGH M.: Carbenicillin and Penicilin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonist with the platelet surface. *J Clin Invest* 65: 329-337, 1980.
- 64- SMITHE H.A., ORGRYZOLO M.A., MURPHY E.A., MUSTARD J.F.: The effect of sulfipyrazone (Anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can Med Assoc J* 92: 818-821, 1965.
- 65- SORIA J., SORIA C., RYCKEWAWERT J.J.: A study of acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *Thromb Res* 19: 29-34, 1980.
- 66- STEINER R.W., COYGINS C., CARVALHO A.C.A.: Bleeding time in Uremia. A useful test to assess clinical bleeding. *Am J Hematol* 7: 107-117, 1979.
- 67- STEWART J.H., CASTALDI P.A.: Uremic bleeding. A reversible platelet defect corrected by dialysis. *Quart J Med* 36: 409-423, 1967.
- 68- THOMAS D.P.: Abnormalities of platelet aggregation in patients with alcoholic cirrhosis. *Ann N J Acad Sci* 201: 243-250, 1972.
- 69- VIZCAINO G., DIEZ-EWALD M.: Función plaquetaria en cirrosis hepática. *Invest Clín* 18: 146-157, 1977.
- 70- VIZCAINO G., DIEZ-EWALD M.: Autoimmune thrombocytopenic Purpura. Comparison of three different methods for the detection of platelet antibodies. *Am J Haematol* 14: 279-283, 1983.
- 71- VIZCAINO G., LEON M.: Trastornos plaquetarios cualitativos. (I). Trombocitopatías congénitas. Revisión. *Invest Clín* 26: 51-81, 1985.
- 72- WALSH P.N., MURPHY S., BARRY W.E.: The role of platelets in the pathogenesis of thrombosis and hemorrhage in patients with thrombocytosis. *Thromb Haemostas* 38: 1085-1096, 1977.
- 73- WEISS H.J., ROSOUVE M.H., LAGES B.A., KAPLAN K.: Acquired storage pool deficiency with increased platelet-associated IgG. *Am J Med* 69: 711-717, 1980.

- 74- WU K.K.: Platelet hiperagregability and thrombosis in patients with thrombocythemia. *Ann Intern Med* 88: 7-11, 1978.
- 75- ZAHAVI J., MARDER V.J.: Acquired "storage pool disease" of platelets associated with circulating antiplatelet antibodies. *Am J Med* 56: 883-890, 1974.
-