

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Segunda edición

Anjali A. Sharathkumar

Amy D. Shapiro

Indiana Hemophilia and Thrombosis Center

Indianápolis, Estados Unidos

Publicado por la Federación Mundial de Hemofilia, 1999; revisado en 2008.

© World Federation of Hemophilia, 2008

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación se encuentra disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, www.wfh.org. También pueden solicitarse copias adicionales a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Página Internet: www.wfh.org

El objetivo de la serie Tratamiento de la hemofilia es proporcionar información general sobre el tratamiento y manejo de la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo o de su personal.

Serie monográfica Tratamiento de la hemofilia
Editor de la serie:
Dr. Sam Schulman

Índice

Resumen	1
Introducción	1
Historia de los descubrimientos sobre las plaquetas	1
Estructura y función de las plaquetas	1
Figura 1: Etapas clave en la megacariopoesis	2
Figura 2: Plaquetas discoideas	3
Cuadro 1: Principales receptores de la membrana plaquetaria y sus ligandos	3
El papel de las plaquetas en la hemostasia	4
Adhesión plaquetaria	4
Agregación y secreción plaquetarias	4
Procesos bioquímicos que tienen lugar en la agregación y secreción plaquetarias	4
Resumen	5
Características clínicas de los defectos plaquetarios	5
Evaluación de laboratorio	5
Figura 3: Sistemas agonistas, receptores y efectores en la activación plaquetaria	6
Figura 4: Representación esquemática de respuestas plaquetarias normales y trastornos congénitos de la función plaquetaria	7
Figura 5: Algoritmo para la evaluación de un paciente que se sospecha pudiera tener trastornos plaquetarios	8
Figura 6: Anormalidades morfológicas observadas en frotis de sangre de pacientes con trastornos de la función plaquetaria	9
Figura 7: Estudios de agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas de adultos Normales y pacientes con trastornos de la función plaquetaria determinados	10
Cuadro 2: Respuesta de agregación plaquetaria ante agonistas naturales en defectos de la función plaquetaria congénitos y adquiridos	11
Trastornos adquiridos de la función plaquetaria	12
Tratamiento de los defectos de la función plaquetaria	12
Prevención y atención local	12
Cuadro 3: Trastornos adquiridos de disfunción plaquetaria que se presentan con síntomas hemorrágicos	13
Cuadro 4: Disfunción plaquetaria adquirida debida a fármacos y sustancias alimenticias	15
Opciones de tratamiento específicas para pacientes con disfunción plaquetaria	15
Trastornos específicos de la función plaquetaria	17
Defectos en los receptores plaquetarios	17
Cuadro 5: Trastornos hereditarios de la función plaquetaria	18
Defectos de contenido granular / deficiencias por defectos de almacenamiento	20
Defectos de liberación	21
Defectos de factor de coagulación que afectan la función plaquetaria	21
Defectos en la actividad plaquetaria procoagulante	21
Trastornos congénitos misceláneos	21
Conclusión	22
Recursos	22

Trastornos de la función plaquetaria

Anjali A. Sharathkumar y Amy D. Shapiro

Resumen

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia. La disfunción plaquetaria debida a etiologías congénitas y adquiridas es una de las causas más comunes de las hemorragias observadas en la práctica clínica. Las manifestaciones hemorrágicas se caracterizan por sangrado mucocutáneo, como el de heridas, epistaxis y menorragias, así como sangrado posterior a estrés hemostático, por ejemplo después de una amigdalectomía y adenoidectomía, extracción dental y, en raras ocasiones, posparto. Esta monografía fue escrita después de una extensa búsqueda de literatura en PubMed y Ovid, usando los términos de búsqueda “plaquetas”, “trastornos de la función plaquetaria y congénitos/adquiridos”, “trastornos MYH9” y nombres de trastornos de la función plaquetaria específicos. También se analizaron otras referencias que inicialmente no se identificaron en la búsqueda antes mencionada, pero a las que se hacía referencia en estos artículos. Se utilizaron artículos y textos de análisis para orientar nuestra exposición sobre la fisiología de las plaquetas y la comprensión actual de los mecanismos bioquímicos que participan en la activación plaquetaria. Se ha hecho un esfuerzo por resumir el espectro de las manifestaciones clínicas de estos trastornos y su tratamiento.

Introducción

La hemorragia clínica es resultado de un disturbio de la hemostasia. El término hemostasia se aplica a una miríada de procesos fisiológicos que intervienen para el mantenimiento de la integridad vascular y para conservar a la sangre en forma fluida. En la hemostasia normal tiene lugar una interacción de tres fuerzas descritas por primera vez en 1856, por el patólogo alemán Rudolf Virchow: la sangre (con sus componentes solubles y celulares), el vaso sanguíneo y el flujo sanguíneo.

Las plaquetas humanas son células sin núcleo multifuncionales que desempeñan un papel indispensable en la hemostasia. Esta monografía abordará la fisiología de las plaquetas en la hemostasia y en los defectos de la función plaquetaria. Los trastornos relacionados

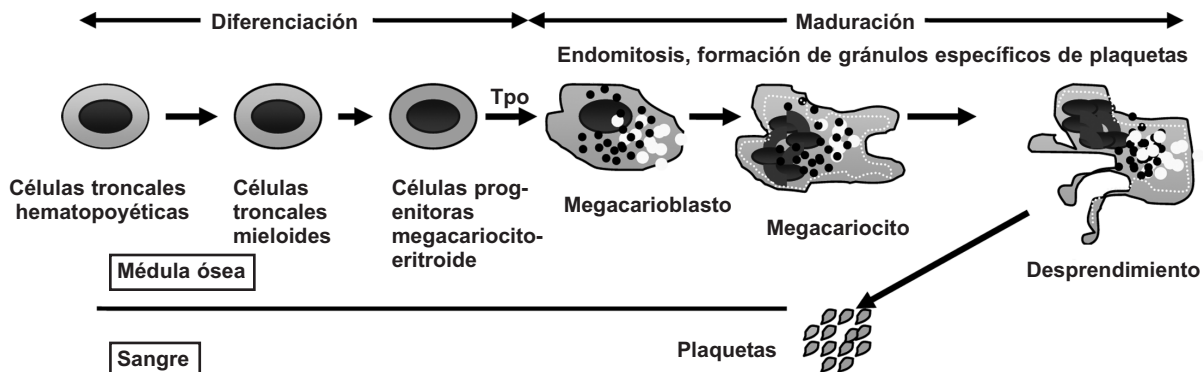
con un decremento del número de plaquetas (trombocitopenia) no se tratan en esta monografía.

Historia de los descubrimientos sobre las plaquetas

En 1865, el anatomista alemán Max Schultze publicó la primera descripción precisa y convincente de las plaquetas en el periódico que recientemente había fundado, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, como parte de un estudio dedicado principalmente a los glóbulos blancos. Describió “esférulas” mucho más pequeñas que los glóbulos rojos que ocasionalmente se aglutinan y pueden participar en acumulaciones de material fibroso. Reconoció a las plaquetas como un constituyente normal de la sangre y de manera entusiasta recomendó su mayor estudio por “quienes estuvieran interesados en el conocimiento a profundidad de la sangre humana”. En 1882, el patólogo italiano Giulio Bizzozero realizó un estudio mucho más completo. Observó a las “esférulas” bajo el microscopio en sangre en circulación de animales vivientes y en sangre extraída de vasos sanguíneos. En experimentos bien planeados, demostró que eran el primer componente de la sangre en adherirse in vivo a las paredes de un vaso sanguíneo lesionado y que, *in vitro*, eran los primeros componentes de la sangre en adherirse a filamentos que subsecuentemente se cubrían de fibrina. Estos descubrimientos iniciales constituyen el fundamento de nuestra actual comprensión de la hemostasia.

Estructura y función de las plaquetas

Las plaquetas se originan a partir del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea (figura 1). Las plaquetas no tienen ADN genómico, pero contienen ARN mensajero (ARNm) derivado de los megacariocitos y la maquinaria translacional necesaria para la síntesis de las proteínas. Las plaquetas circulantes tienen forma discoide, con dimensiones de aproximadamente 2.0–4.0 por 0.5 μm , y un volumen medio de 7–11 fl. Su forma y tamaño pequeño permite que las plaquetas sean empujadas hacia los bordes de los vasos sanguíneos, colocándolas en una posición óptima para la vigilancia constante de la integridad

Figura 1: Etapas clave en la megacariopoesis

El diagrama resume etapas importantes del desarrollo del megacariocito. Las células hematopoyéticas se diferencian en megacariocitos mediante la exposición al factor de crecimiento específico trombopoyetina (Tpo), siendo el c-mpl su receptor. En la maduración de los megacariocitos tiene lugar un proceso de endomitosis, duplicación nuclear sin división celular, que genera ADN ploide (8N-128N). Las organelas citoplásmicas se organizan en dominios que representan a las plaquetas nacientes, demarcadas por una red de membranas plasmáticas revestidas. Dentro de la médula, los megacariocitos se encuentran cerca de las paredes sinusoidales, lo cual facilita el desprendimiento de grandes segmentos de citoplasma a la circulación. La fragmentación de citoplasma megacariocítico en plaquetas individuales tiene lugar como resultado de la fuerza de cizallamiento de la sangre en circulación. Las organelas intracelulares se distribuyen dentro de la plaqueta en formación, a lo largo de circunferencias concéntricas de microtúbulos.

Reproducido con autorización del doctor Benjamin Kile.

vascular. Las plaquetas circulan en concentraciones de 150,000-450,000 células/mL. De la cantidad total de plaquetas en el cuerpo, 70% se mantiene en circulación, mientras que el restante 30% permanece de manera transitoria pero constante en el bazo. Las plaquetas permanecen en circulación durante un promedio de 10 días. El bazo y el hígado se encargan de retirar a la mayoría de las plaquetas después de su senescencia, aunque una pequeña fracción se elimina constantemente como resultado de su participación en el mantenimiento de la integridad vascular.

En frotis de sangre periférica teñidos con tinción de Wright-Giemsa, las plaquetas aparecen como pequeñas células granulares con una membrana áspera, y normalmente se encuentran entre 3-10 plaquetas por campo de alto poder de inmersión en aceite. A pesar de su apariencia simple en el frotis de sangre periférica, las plaquetas tienen una estructura compleja (figura 2). Su estructura interna se ha dividido en cuatro zonas:

- zona periférica
- zona sol-gel
- zona de organelas
- zona de la membrana

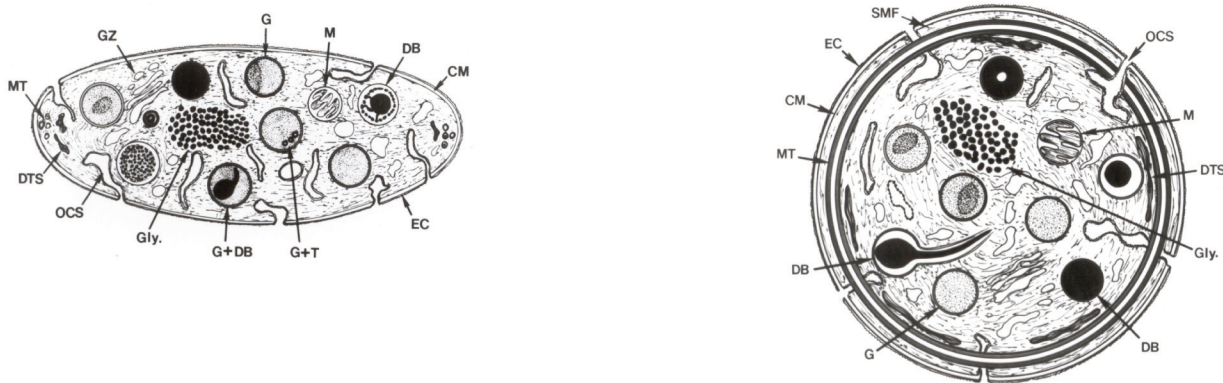
La **zona periférica** incluye las membranas exteriores y las estructuras estrechamente relacionadas con

ésta. La plaqueta tiene un sistema de canales conectados a la superficie llamado sistema canalicular abierto (SCA). Las paredes del SCA están incluidas en esta zona. El SCA ofrece acceso a las sustancias plasmáticas al interior de la plaqueta y un canal de salida para los productos plaquetarios. A la liberación de productos plaquetarios a través del SCA después de la activación plaquetaria se le llama "reacción de liberación".

Las membranas de la plaqueta tienen múltiples receptores plaquetarios, los cuales determinan su identidad celular específica. Estos receptores se expresan de manera constitutiva en las plaquetas y requieren de cambios de conformación durante la activación de las plaquetas a fin de expresar la función receptora. En el cuadro 1 se muestran las principales clases de receptores y sus ligandos.

La zona periférica también incluye los fosfolípidos de la membrana. Los fosfolípidos son un componente importante de la coagulación, ya que proporcionan la superficie sobre la cual reaccionan las proteínas de la coagulación. Los fosfolípidos también sirven como sustrato inicial para las reacciones enzimáticas plaquetarias a fin de producir tromboxano A2 (TXA2), un producto importante de la activación plaquetaria y un potente agonista plaquetario (sustancia que promueve la agregación plaquetaria). La membrana

Figura 2: Plaquetas discoides



El diagrama resume las características ultraestructurales observadas en secciones poco densas de plaquetas discoides cortadas en sección cruzada [las siglas subsiguientes están en inglés]. Los componentes de la zona periférica incluyen capa exterior (EC), membrana unitaria trilaminar (CM), y área de submembranas que contienen filamentos especializados (SMF) que forman la pared de la plaqueta y revisten los canales del sistema canalicular abierto conectado a la superficie (OCS). La matriz del interior de la plaqueta es la zona sol-gel que contiene microfilamentos de actina, filamentos estructurales, la banda circunferencial de microtúbulos (MT) y glicógeno (Gly). Los elementos formados incrustados en la zona sol-gel incluyen mitocondrias (M), gránulos (G) y cuerpos densos (DB). Colectivamente constituyen la zona de organelas. Los sistemas de membranas incluyen el sistema canalicular abierto conectado a la superficie (OCS) y el sistema tubular denso (DTS), que sirven como retículo sarcoplásmico de la plaqueta.

Reproducido con permiso de: White, JG. *Anatomy and structural organization of the platelet. En Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Tercera edición. Eds. RW Colman, J Hirsh, VJ Marder y EW Salzman. Filadelfia: J. B. Lippencott Company, 1994. Página 398*

de la plaqueta también tiene la capacidad de traducir señales de la superficie en señales químicas internas.

La **zona sol-gel** se encuentra debajo de la zona periférica y constituye la estructura de la plaqueta, el citoesqueleto. El citoesqueleto forma el sostén para el mantenimiento de la forma discoide de la plaqueta así como del sistema contráctil que, tras la activación, permite cambio de forma, prolongación pseudopódica, contracción interna y liberación de constituyentes granulares. El citoesqueleto comprende entre 30%-50% de la proteína total de la plaqueta.

La **zona de organelas** está formada por gránulos y componentes celulares como lisosomas, mitocondria, etc. Estas organelas sirven en los procesos metabólicos de la plaqueta y almacenan enzimas y otra gran variedad de sustancias críticas para la función plaquetaria. Existen dos compartimentos de nucleótidos de adenina: la reserva de almacenamiento o secretable en los gránulos densos y la reserva metabólica o citoplásmica. Los gránulos alfa y densos están incluidos en esta zona.

Cuadro 1: Principales receptores de la membrana plaquetaria y sus ligandos

Receptor de la glicoproteína (GP)	Estructura	Función / Ligando
GP IIb/IIIa	Integrina α IIb β 3	Receptor para fibrinógeno, FVW, fibronectina, vitronectina y trombospondina
GP Ia/IIa	Integrina α 2 β 1	Receptor para colágeno
GP Ib/IX/V	Receptor de repeticiones ricas en leucina	Receptor para FVW insoluble
GP VI	Receptor de la no integrina, receptor de la súper familia de la inmunoglobulina	Receptor para colágeno

Los gránulos densos contienen adenosín trifosfato (ATP) y adenosín difosfato (ADP) no metabólicos, serotonina y calcio. Los gránulos alfa contienen proteínas adhesivas como fibrinógeno, fibrinectina, factor von Willebrand (FVW), trombospondina y vitronectina. Los gránulos alfa también contienen sustancias que fomentan el crecimiento, como factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor plaquetario 4 y factor transformador de crecimiento. Los factores de la coagulación, entre ellos factor V, cininógeno de alto peso molecular, factor XI y activador plasminógeno inhibidor-1, también se encuentran presentes en los gránulos alfa.

La cuarta zona es la **zona de membranas**, que incluye el sistema tubular denso. Es aquí donde se concentra el calcio, importante para desencadenar eventos contráctiles. Esta zona también incluye los sistemas enzimáticos para la síntesis de prostaglandina.

El papel de las plaquetas en la hemostasia

En un estado fisiológico normal, las plaquetas circulan sin adherirse al endotelio vascular sano. Cuando hay alteraciones en la integridad del endotelio vascular o en la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo, las plaquetas se “activan”. La activación de las plaquetas desempeña un papel esencial en las respuestas tanto benignas como patológicas a lesiones vasculares y formación de trombos. El proceso de transformación de plaquetas inactivas en un tapón plaquetario bien formado ocurre a lo largo de un continuum, pero puede dividirse en tres etapas: (1) adhesión, (2) agregación y (3) secreción.

La siguiente sección presenta un panorama general de dichas etapas.

Adhesión plaquetaria

Cuando ocurre una lesión en la pared de un vaso, quedan expuestos productos subendoteliales (por ejemplo, colágeno, FVW, fibronectina y laminina). El FVW facilita la adhesión inicial al unirse al complejo glicoproteínico (GP) Ib/IX/V, particularmente en presencia de fuertes fuerzas de cizallamiento. Estas interacciones permiten que la velocidad de circulación de las plaquetas disminuya lo suficiente para que tengan lugar otras interacciones de unión en otros pares receptor-ligando, lo que produce una adhesión estática. En particular, la interacción inicial entre colágeno y GPVI induce un cambio conformacional

(activación) en las integrinas de las plaquetas GPIIb/IIIa y GPIa/IIa. El FVW y el colágeno forman sólidas uniones con GPIIb/IIIa y GPIa/IIa respectivamente, anclando a las plaquetas en su lugar. El reclutamiento de otras plaquetas ocurre por medio de una interacción plaqueta-plaqueta que es mediada principalmente a través del fibrinógeno y su receptor, GPIIb/IIIa.

Los pacientes que padecen el síndrome de Bernard-Soulier y trombostenia de Glanzmann presentan una adhesión plaquetaria deficiente debido a la expresión disminuida o ausente de los receptores de la glicoproteína que participan en el proceso de adhesión plaquetaria: los receptores GPIb/IX/V y GPIIb/IIIa, respectivamente.

Agregación y secreción plaquetarias

Al activarse, las plaquetas sufren cambios morfológicos. La forma de las plaquetas cambia de un disco a una esfera puntiaguda con múltiples extensiones pseudopodiales. La membrana plaquetaria se reacomoda, dejando expuestos fosfolípidos de carga negativa que facilitan la interacción con las proteínas de la coagulación para formar los complejos de tenasa y protrombinasa. El contenido de los gránulos plaquetarios es secretado a través del sistema canalicular conectado a la superficie, y ADP, fibrinógeno y factor V aparecen en la superficie de las plaquetas y en el medio inmediato que las rodea. Se secreta FCDP, lo cual conduce a la proliferación de músculo liso. La secreción repetida de FCDP provocada por episodios recurrentes de activación plaquetaria incrementa la proliferación de músculo liso y puede dar inicio a aterosclerosis. El factor 3 plaquetario también se expresa después de la activación plaquetaria. Pueden desprenderse pequeños pedazos de la plaqueta para formar micropartículas circulantes. Las interacciones plaqueta-agonista dan lugar a la producción o liberación de diversas moléculas mensajeras intracelulares que facilitan estas reacciones.

Procesos bioquímicos que tienen lugar en la agregación y secreción plaquetarias

Conforme se reclutan las plaquetas hacia el área lesionada del vaso sanguíneo, éstas son activadas por una gama de agonistas entre los que se cuentan ADP, trombina y tromboxanos, los cuales interactúan con receptores transmembrana. La estimulación de los receptores da lugar a interacciones de proteína G que permiten la activación de enzimas que participan en vías metabólicas celulares, en particular la fosfatidilinositol 3-quinasa y la fosfolipasa C. La activación

de la vía metabólica provoca la elevación del calcio citoplásmico y la fosforilación de proteínas de sustrato, lo cual genera cambios en el citoesqueleto, permitiendo el cambio de forma y la dispersión de las plaquetas, la liberación de contenidos granulares alfa y densos, la estimulación de la fosfolipasa A2 y la liberación de TXA2, la inducción de una superficie procoagulante, y la activación de los receptores GPIIb/IIIa. Los detalles bioquímicos de estas reacciones se ilustran en la figura 3.

Se ha descrito un grupo diferente y poco común de trastornos de transducción de la señal plaquetaria, entre ellos defectos en los receptores agonistas para TXA2, ADP y colágeno; las proteínas G de la membrana; y las enzimas de la vía de la prostaglandina, ciclooxigenasa y TXA2 sintetasa (figura 4). También han sido bien descritos trastornos de los gránulos de almacenamiento plaquetarios e incluyen deficiencia de gránulos densos, deficiencia de gránulos alfa, y deficiencia combinada de gránulos densos y alfa (figura 4).

Resumen

La contribución de las plaquetas a la hemostasia estriba en la formación del tapón hemostático primario, la secreción de sustancias importantes para el reclutamiento adicional de plaquetas, la provisión de una superficie para que proceda la coagulación, la liberación de promotores de reparación endotelial, y la restauración de la arquitectura vascular normal. La interrupción de cualquiera de los eventos y procesos bioquímicos arriba descritos puede dar lugar a una disfunción plaquetaria que puede ser heredada o adquirida.

Características clínicas de los defectos plaquetarios

El diagnóstico inicial de un trastorno de la función plaquetaria se basa en la cuidadosa evaluación de hallazgos clínicos y un historial médico detallado, incluyendo historial familiar. El análisis del historial médico puede establecer si el trastorno es hereditario o adquirido. Las manifestaciones hemorrágicas típicas de los trastornos de la función plaquetaria incluyen:

- Lesiones inexplicable o extensas, en particular la relacionadas con hematomas en tejidos blandos
- Epistaxis, especialmente con duración mayor a 30 minutos o que provoca anemia u hospitalizaciones

- Menorragia, particularmente si está presente desde la menarquía
- Hemorragia gingival
- Hemorragia durante el parto
- Hemorragia posterior a procedimientos invasores (e. g., extracción dental, amigdalectomía, adenoidectomía)

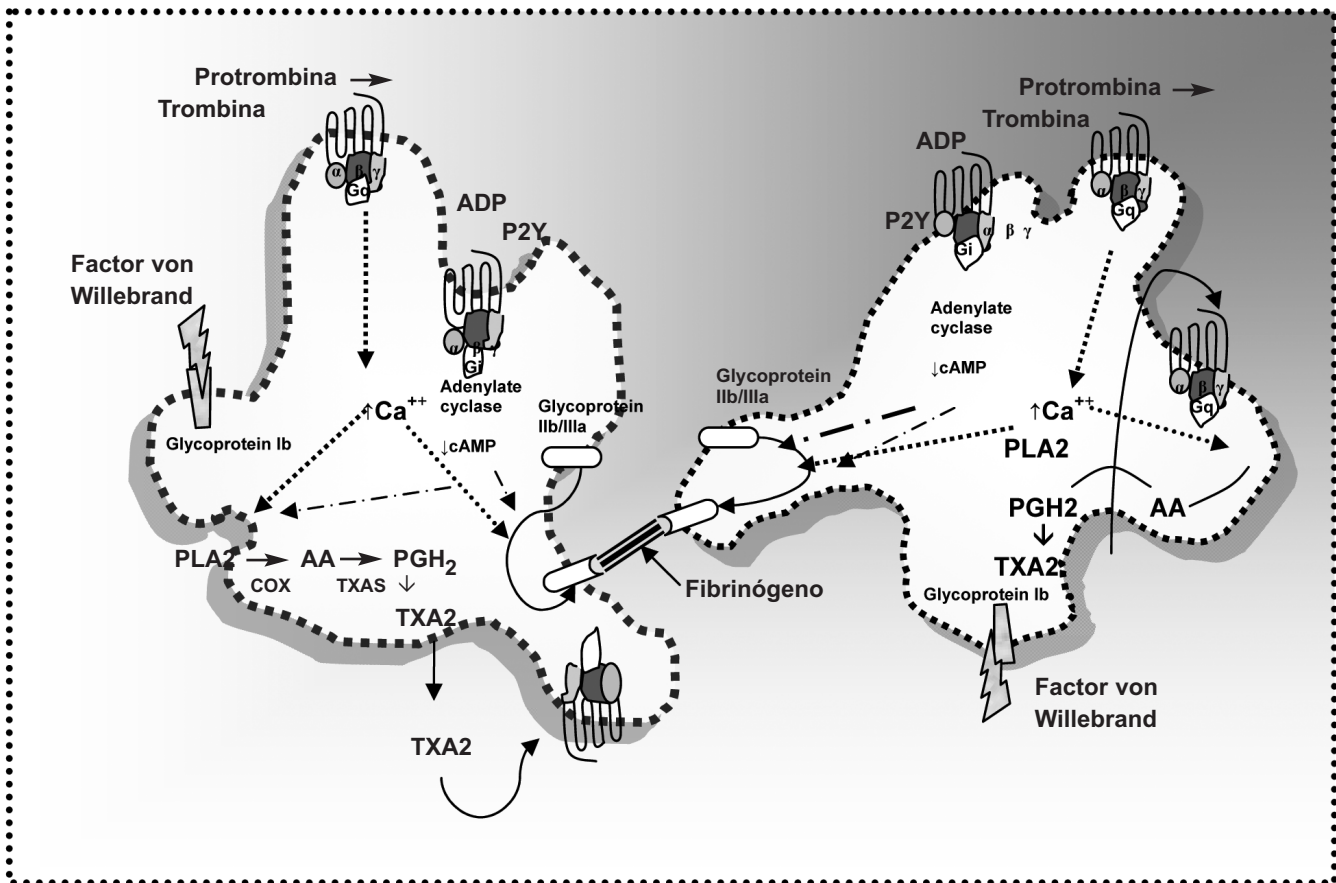
Raras veces se ha informado también de hemorragia gastrointestinal, hematoma visceral, hemartrosis y hemorragia intracerebral, aunque estos síntomas hemorrágicos se observan más comúnmente en trastornos de la coagulación hereditarios o adquiridos.

En los trastornos de la función plaquetaria hereditarios, las hemorragias por lo general se presentan desde la infancia, aunque esto podría ser variable y exacerbado por condiciones que sobrecargan la hemostasia. En trastornos hemorrágicos adquiridos, el cuadro clínico está dominado por la enfermedad subyacente; con frecuencia, estos trastornos están relacionados con defectos hemostáticos múltiples, tales como trombocitopenia o importantes anomalías de la coagulación. En la mayoría de los casos, un historial y un examen médico revelarán la etiología de la disfunción plaquetaria (e. g., un historial de medicación, diagnóstico de trastornos mieloproliferativos, presencia de cataratas o defectos del oído en trastornos del MYH-9, albinismo oculocutáneo en pacientes con síndrome de Hermansky-Pudlak, y articulaciones hiperextensibles en el caso del síndrome de Ehlers-Danlos).

Evaluación de laboratorio

No existe una prueba de "detección" de predicción confiable para la disfunción plaquetaria. En la figura 5 se muestra un método de pruebas diagnósticas para evaluar un historial de hemorragias clínicamente importantes en ausencia de un trastorno subyacente identificable. Dado que las plaquetas se activan fácilmente, se recomienda que las muestras se extraigan ya sea en jeringas o en tubos al vacío. El anticoagulante preferido es citrato de sodio al 3.2%, que actúa quelando los iones de calcio (Ca⁺⁺). Se recomienda una proporción de sangre/citrato de 9:1; una concentración de citrato mayor sobrequeleará el Ca⁺⁺ y subsecuentemente interferirá con posteriores estudios de la función plaquetaria. Las muestras deben mantenerse a temperatura ambiente (20-25° C) durante su transporte y almacenamiento. Los tubos deben transportarse en posición vertical y debe tenerse cuidado de no agitar o sacudir las muestras; por

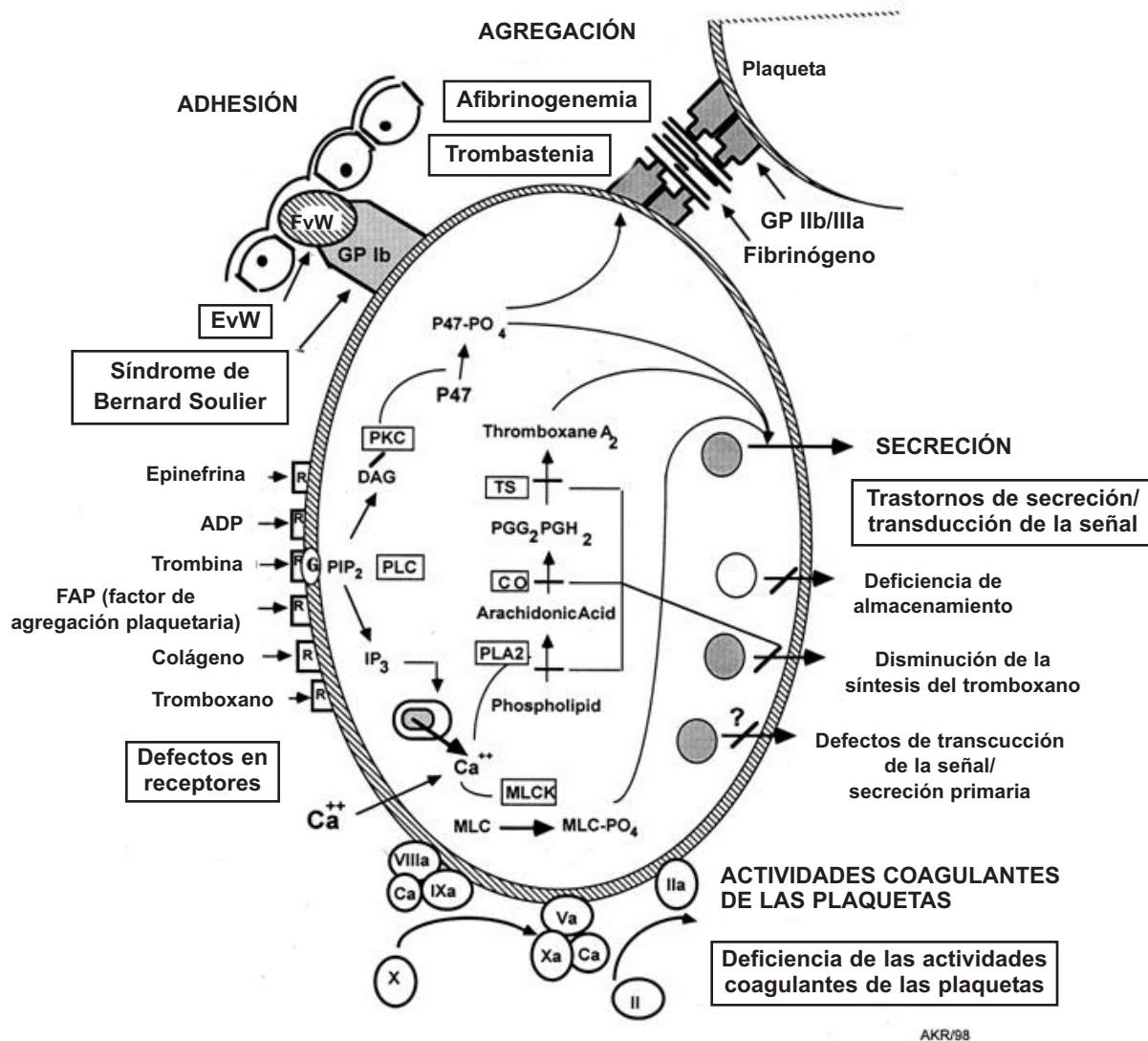
Figura 3: Sistemas agonistas, receptores y efectores en la activación plaquetaria



El diagrama resume los mecanismos moleculares y bioquímicos que intervienen en la activación plaquetaria. La activación plaquetaria es inducida por la interacción de varios agonistas, tromboxano A₂ (TXA₂), adenosín difosfato (ADP) y trombina, con receptores expresados en la membrana plaquetaria. El TXA₂ es sintetizado por plaquetas activadas a partir del ácido araquidónico (AA) a través de la vía de la ciclooxigenasa (COX). Una vez formado, el TXA₂ puede diseminarse a través de la membrana y activar otras plaquetas. En las plaquetas, los receptores del TXA₂ se acoplan con las proteínas G (G_q y G₁₂ ó G₁₃), todas las que activan la fosfolipasa C (PLC). Esta enzima degrada los fosfoinosítidos de la membrana (tales como el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato [PIP₂]), liberando a los segundos mensajeros inositoltrifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El DAG activa la proteína intracelular quinasa C (PKC), la cual provoca la fosforilación de las proteínas. La liberación de IP₃ incrementa los niveles citosólicos de Ca⁺⁺, el cual se libera del retículo endoplásmico. Plaquetas y glóbulos rojos liberan ADP. Las plaquetas expresan por lo menos dos receptores de ADP, P₂Y₁ y P₂Y₁₂, los que se acoplan con G_q y G_i, respectivamente. La activación de P₂Y₁₂ inhibe la adenilato ciclase, provocando un decremento en el nivel de AMP cíclico (cAMP), y la activación de P₂Y₁ provoca un incremento en el nivel de Ca⁺⁺ intracelular. El receptor de P₂Y₁₂ es el principal receptor capaz de amplificar y mantener la activación plaquetaria en respuesta al ADP. En los sitios de lesión vascular se genera trombina rápidamente a partir de la protrombina circulante y, además de mediar en la generación de fibrina, constituye el activador plaquetario más potente. Las respuestas de las plaquetas a la trombina están mediadas en gran parte a través de los receptores vinculados a la proteína G y activados por la proteasa (PAR), los cuales son activados después de la escisión de su exodominio N-terminal mediado por la trombina. Las plaquetas humanas expresan PAR₁ y PAR₄. Los efectos de los agonistas mediados por el decremento en los niveles de cAMP y el incremento en los niveles de Ca⁺⁺ intracelular dan lugar a la agregación plaquetaria mediante el cambio en las propiedades de ligando-unión de la glicoproteína IIb/IIIa (αIIbβ₃), que adquiere la capacidad de fijar proteínas adhesivas solubles como fibrinógeno y factor von Willebrand. La liberación de ADP y TXA₂ induce una mayor activación y agregación plaquetarias.

Reproducido con autorización de Davì G, Patrono C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94.

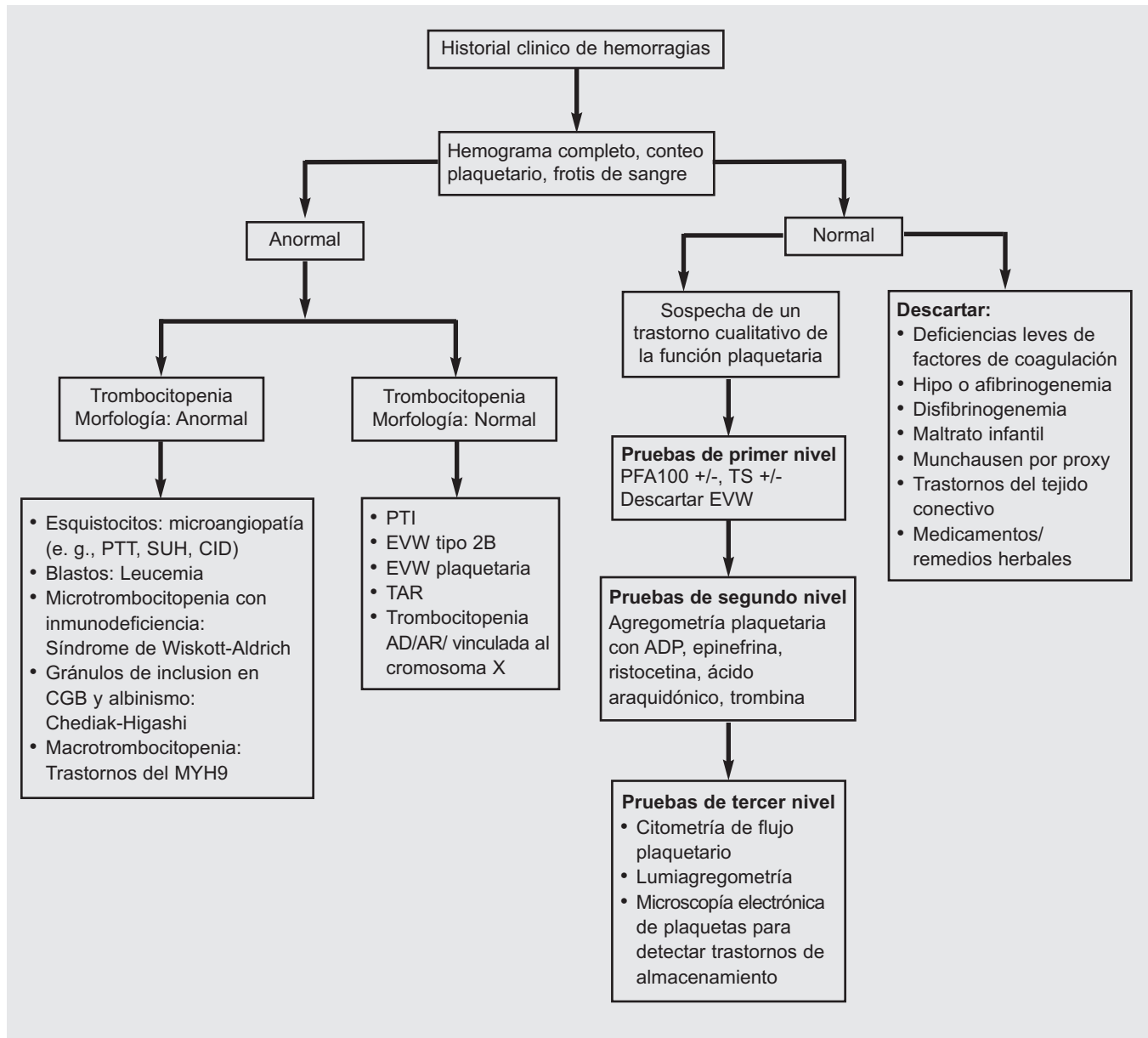
Figura 4: Representación esquemática de respuestas plaquetarias normales y trastornos congénitos de la función plaquetaria



Abreviaturas [siglas en inglés]: CO = ciclooxigenasa; DAG = diacilglicerol; IP3 = inositoltrifosfato; MLC = cadena liviana de miosina; MLCK = cadena liviana de miosina quinasa; PIP2 = fosfatidilinositol bisfosfato; PKC = proteína quinasa C; PLC = fosfolipasa C; PLA2 = fosfolipasa A2; VWF = factor de von Willebrand; VWD = Enfermedad de von Willebrand.

Reproducido con permiso de Rao, AK. Congenital disorders of platelet function: disorders of signal transduction and secretion. *Am J Med Sci* 1988; 316(2):69-76.

Figura 5: Algoritmo para la evaluación de un paciente que se sospecha pudiera tener trastornos plaquetarios



Abreviaciones: TS: Tiempo de sangrado; PFA: Anormalidades de la función plaquetaria; N: Normal; PTT: Púrpura trombocitopénica trombótica; SUH: Síndrome urémico hemolítico; CID: Coagulación intravascular diseminada; CGB: Conteo de glóbulos blancos; MYH9: Trastornos genéticos de la cadena pesada de la miosina; PTI: Púrpura trombocitopénica inmune; EVW: Enfermedad de Von Willebrand; TAR Trombocitopenia y aplasia radial; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; ADP: Adenosín difosfato

ende, se prefiere el transporte manual en lugar de los sistemas de tubos neumáticos.

Análisis de hemograma

Un hemograma completo, con estudio de frotis de sangre periférica debería ser el primer paso para la evaluación de un trastorno de la función plaquetaria. Estas pruebas básicas brindarán información importante al investigador, como el conteo plaquetario y la morfología de plaquetas y otras células, la cual es esencial para el diagnóstico de varios trastornos plaquetarios hereditarios y adquiridos (figuras 5 y 6). La presencia de esquistocitos y células casco puede conducir a la consideración de procesos microangiopáticos tales como síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica. La presencia de plaquetas grandes pero en cantidades disminuidas con morfología normal de glóbulos rojos y blancos podría orientarnos a considerar procesos inmuno mediados. En frotis de pacientes con síndrome de Chediak-Higashi son visibles grandes gránulos de inclusión en glóbulos blancos. En casos del síndrome de Bernard-Soulier y anomalía de May-Heggelin, las plaquetas pueden estar agrandadas. En casos del síndrome de Wiskott-Aldrich, las plaquetas son pequeñas en tamaño y se encuentran en menores cantidades. En el caso del síndrome de plaquetas grises, las plaquetas pueden parecer grises o descoloridas. No obstante, en la mayoría de los defectos de la función plaquetaria, tales como defectos de liberación y de almacenamiento, y en la trombostenia de Glanzmann, la cantidad de plaquetas y su morfología son normales. Por lo tanto, es necesaria una evaluación adicional de la función plaquetaria.

Tiempo de sangrado y tiempo de cierre PFA-100

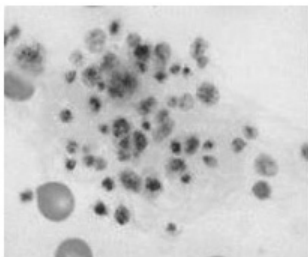
Las pruebas de laboratorio que convencionalmente se usan para evaluar la función plaquetaria incluyen

el tiempo de sangrado (TS) y pruebas de función plaquetaria (que pueden ser realizadas ya sea en sangre entera o en plasma rico en plaquetas). Ni el TS ni el analizador de función plaquetaria (PFA por sus siglas en inglés) son buenas herramientas de detección para trastornos de la función plaquetaria ya que cada una tiene una sensibilidad limitada (~40%), aun en pacientes sintomáticos. Los resultados del TS dependen de la persona que realiza la prueba y se ven afectados por la edad y elasticidad de la piel del sujeto. Tanto el TS como el tiempo de cierre PFA-100 son prolongados en pacientes con hematocritos bajos y función plaquetaria normal. Aunque técnicamente sensible cuando se realiza con precisión, el TS es la única prueba in-vivo para evaluar la función plaquetaria. A pesar de las limitaciones del TS y del tiempo de cierre PFA-100, estas pruebas pueden ser útiles para limitar las consideraciones diagnósticas entre pacientes con un historial de hemorragias mucocutáneas.

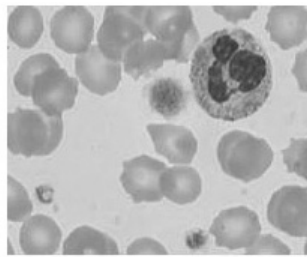
Estudios de agregación plaquetaria

Se pueden realizar pruebas específicas de función plaquetaria aplicando la evaluación de agregación a un panel de agonistas con plasma rico en plaquetas o a través de agregómetros de sangre entera. El patrón obtenido usualmente permite al investigador diagnosticar y clasificar el defecto de manera general. Los agonistas comúnmente usados en el análisis de la función plaquetaria incluyen ADP, epinefrina, colágeno, ácido araquidónico, ristocetina y trombina. Pueden usarse agonistas menos comunes, como la ristocetina en bajas dosis y el crioprecipitado, para diferenciar ciertos tipos de la enfermedad de von Willebrand (EVW) de la pseudo enfermedad de von Willebrand (un defecto del receptor plaquetario GPIIb). Los análisis de función plaquetaria deben ser realizados por técnicos expertos, en muestras que se obtengan

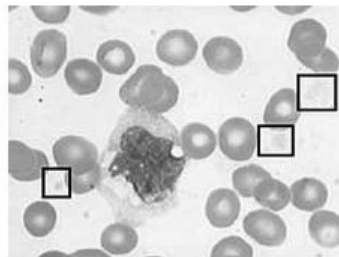
Figura 6: Anormalidades morfológicas observadas en frotis de sangre de pacientes con trastornos de la función plaquetaria



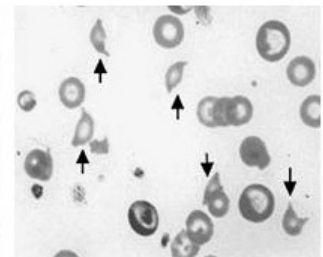
A: Satelitismo plaquetario en muestra con EDTA



B: Plaquetas gigantes con inclusiones eosinofílicas y neutrofilicas



C: Síndrome de plaquetas grises



D: Esquistocitos

de manera adecuada y que sean transportadas de inmediato para impedir la activación de las plaquetas antes de la prueba. Temperatura, lipemia, toma de la muestra, intervalo desde la venipuntura y preparación del plasma rico en plaquetas son todos factores que pueden afectar los perfiles de agregación plaquetaria.

Los estudios de agregación plaquetaria pueden confirmar los efectos del ácido acetilsalicílico (Aspirina®), tienopiridinas, antibióticos β -lactam y paraproteínas en la función plaquetaria. Por ejemplo, la EVW y el síndrome de Bernard-Soulier pueden estar relacionados con defectos en la agregación a la ristocetina. La trombostenia de Glanzmann tiene un perfil plano de agregación a todos los agonistas salvo a la ristocetina. La figura 7 y el cuadro 2 describen las anomalías comúnmente encontradas en los estudios de agregación plaquetaria.

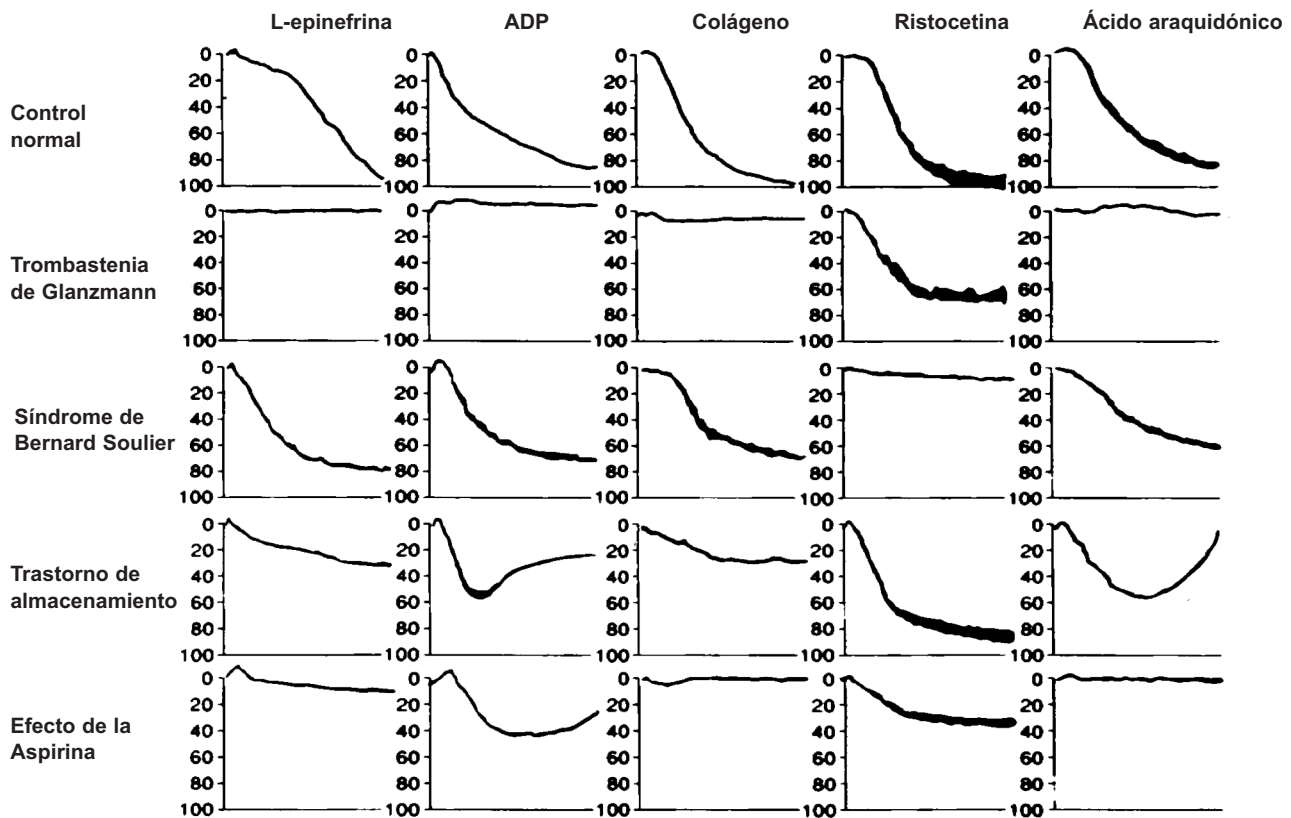
Pruebas de secreción plaquetaria

La secreción plaquetaria se mide principalmente mediante dos pruebas diferentes. La primera, una lumiagregometría, mide simultáneamente la agregación y la luminiscencia de la luciferasa. Mide la liberación de ATP que secretan los gránulos densos al ser estimulados por agonistas. La secreción también puede medirse permitiendo que las plaquetas absorban serotonina etiquetada ^{14}C y luego midiendo su liberación en respuesta a agonistas. Esta prueba tiene un componente considerablemente técnico y se realiza sólo en laboratorios selectos. Las anomalías en estas pruebas de secreción podrían ser indicadores de defectos de liberación y almacenamiento.

Citometría de flujo

La citometría de flujo es la técnica que mide la expresión de la proteína en la célula usando anticuerpos monoclonales. El uso clínico más común para

Figura 7: Estudios de agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas de adultos normales y pacientes con trastornos de la función plaquetaria determinados



Reproducido con autorización de Hathaway, WE y SH Goodnight. "Hereditary platelet function defects", en *Disorders of hemostasis and thrombosis: A clinical guide*. Nueva York: McGraw-Hill, Inc., 1993, p. 99.

Cuadro 2: Respuesta de agregación plaquetaria ante agonistas naturales en defectos de la función plaquetaria congénitos y adquiridos

Trastorno	Agregación plaquetaria					PFA-100 TC	
	ADP/epinefrina		Otros agonistas plaquetarios			CADP	CEPI
	Fase primaria	Fase secundaria	Colágeno	Ácido araquidónico	Ristocetina		
Hereditarios							
Enfermedad de von Willebrand tipo 2B	N	N	N	N	I	P	P
Trombastenia de Glanzmann	A	A	A	A	N	P	P
Síndrome de Bernard-Soulier	N	N	N	N	A	P	P
Trastorno de almacenamiento	N/D	A	N/D	N/D	N	N/P	N/P
Adquiridos							
Aspirina	N/D	A	D	A	N	N	P
Antagonistas del receptor del ADP	D	D	NA	N	NA	N/P	N/P
Inhibidores de la GP IIb/IIIa	D	D	D	A	NA	P	P

Abreviaciones: PFA: Analizador de la función plaquetaria; TC: tiempo de cierre; ADP: adenosín difosfato; CADP: colágeno y ADP; CEPI: colágeno y epinefrina; A: ausente; D: decremento; I: incremento (EVW tipo 2B); N: normal; NA: no aplicable; P: prolongado; GP: glicoproteína

la citometría de flujo de plaquetas es el diagnóstico de defectos hereditarios en las glicoproteínas de la superficie de las plaquetas. La citometría de flujo puede detectar un decremento o la ausencia de expresión de GPIb (síndrome de Bernard-Soulier) y GPIIb/IIIa (trombastenia de Glanzmann). Se han desarrollado otras pruebas para detectar trastornos de almacenamiento y trombocitopenia provocada por heparina. La citometría de flujo también ha sido usada para evaluar una amplia gama de características plaquetarias en estudios científicos y clínicos básicos. Éstas incluyen múltiples técnicas para la evaluación de la activación y reactividad plaquetarias, medición de los efectos de agentes antiplaquetarios y monitoreo de la trombopoyesis. Estas técnicas tienen la ventaja de usar sangre entera y no están limitadas por la trombocitopenia, como lo están la mayoría de las

demás pruebas de la función plaquetaria. En general, estas técnicas aún no se utilizan en la práctica médica de rutina.

Microscopía electrónica

La microscopía electrónica (ME) revelará anomalías plaquetarias estructurales, incluyendo una disminución en el número de gránulos plaquetarios alfa y densos o su morfología anormal. Los estudios de ME son útiles para el diagnóstico de defectos de los gránulos de las plaquetas.

Estudios moleculares

Para algunas familias con trastornos graves de la función plaquetaria podría ser provechosa la identificación de su(s) defecto(s) molecular(es) para ofrecerles un diagnóstico prenatal. El análisis molecular de las

glicoproteínas de las plaquetas está disponible en pocos laboratorios especializados. Estas pruebas no se ofrecen como parte de la atención médica rutinaria.

Pruebas más especializadas

Laboratorios especializados ofrecen una amplia gama de pruebas que podrían brindar mayor información diagnóstica, incluyendo análisis de la expresión del receptor, fosforilación de proteínas y formación de segundos mensajeros. Además, varios laboratorios están en la fase inicial de desarrollo de métodos con bases genómicas y proteómicas para el análisis de personas con trastornos plaquetarios, aunque el significado práctico de estas pruebas actualmente no es claro.

Trastornos adquiridos de la función plaquetaria

Los trastornos de la función plaquetaria se encuentran entre las anomalías hematológicas adquiridas más comunes. La mayoría de estos defectos se detectan de manera incidental debido a pruebas de laboratorio anormales que incluyen TS o tiempo de cierre PFA-100 prolongados. La manera en la que se miden estos defectos en las pruebas de laboratorio no tiene correlación con el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, la decisión médica de evaluar trastornos adquiridos de la función plaquetaria depende exclusivamente de si el defecto observado en la función plaquetaria representa una amenaza para el paciente.

Los trastornos adquiridos de la función plaquetaria se clasifican ampliamente en los provocados por defectos intrínsecos a las plaquetas, y los causados por defectos extrínsecos a ellas (cuadro 3). Fármacos y muchas enfermedades sistémicas pueden dar lugar a trastornos adquiridos de la función plaquetaria. Los defectos adquiridos de la función plaquetaria debidos a fármacos son leves y comunes. Se ha informado que más de 100 fármacos, entre ellos la Aspirina[®], ciertos alimentos, especias y vitaminas afectan la función plaquetaria (cuadro 4). En el caso de casi todos los agentes, los datos se limitan a descripciones de pruebas de agregación plaquetaria in vitro anormales o un TS prolongado, lo cual podría no tener importancia clínica. También se ha informado de disfunción plaquetaria en pacientes con uremia, disfunción hepática, procedimientos de desvíos coronarios, sepsis/infecciones, leucemia y padecimientos como coagulación intravascular diseminada (CID). Es importante subrayar que la Aspirina[®], y

presumiblemente otras causas de función plaquetaria anormal tales como insuficiencia renal crónica y cirugía cardíaca, pueden exacerbar considerablemente hemorragias en pacientes con un trastorno plaquetario subyacente. En el cuadro 3 se resumen las principales características de padecimientos médicos importantes que contribuyen a la disfunción plaquetaria.

Además de las anomalías plaquetarias que provocan un decremento en la función plaquetaria, cada vez es mayor el reconocimiento de defectos plaquetarios de incremento de las funciones como un problema médico. Por ejemplo, la trombocitopenia causada por la administración de heparina provoca un trastorno transitorio pero sumamente trombogénico debido al "hiperfuncionamiento" de las plaquetas. El síndrome de hiperactividad plaquetaria (o síndrome de plaquetas pegajosas) es un trastorno poco común, pero bien descrito que provoca trombosis arterial o venosa y complicaciones durante el embarazo. Tales anomalías de incremento de las funciones quedan fuera del alcance de esta monografía.

Tratamiento de los defectos de la función plaquetaria

Prevención y atención local

No hay buenos pronosticadores del riesgo hemorrágico en pacientes con trastornos plaquetarios. La mayoría de las hemorragias son una variación de la hemorragia anatómica y fisiológica normal. Por ende, los cuidados deben enfocarse hacia la prevención. Es indispensable evitar medicamentos como la Aspirina[®] y analgésicos no esteroides. La fastidiosa higiene dental con limpiezas dentales periódicas, el control con hormonas de periodos menstruales y los planes de tratamiento prequirúrgico deberían formar parte de una estrategia de atención integral. La mayoría de los episodios hemorrágicos pueden controlarse con medidas locales y transfusiones de plaquetas. Epistaxis y hemorragias gingivales se controlan eficazmente en la mayoría de los pacientes con un taponamiento nasal o con la aplicación de espuma en gel remojada en trombina tópica. Las hemorragias locales durante intervenciones dentales pueden controlarse con medidas locales como selladores de fibrina. Además, los agentes antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico pueden resultar útiles para el control de hemorragias leves posteriores intervenciones dentales programadas u hemorragias en otras mucosas.

Cuadro 3: Trastornos adquiridos de disfunción plaquetaria que se presentan con síntomas hemorrágicos

Sitio de la disfunción plaquetaria	Enfermedad sistémica	Gravedad de la hemorragia	Mecanismo potencial	Anormalidades de la agregación plaquetaria	Tratamiento
Trastornos intrínsecos de la función plaquetaria	Trastornos mieloproliferativos crónicos	De leve a moderada	Defecto a nivel del megacariocito afectado: 1) Peroxidación de lípidos y respuestas al tromboxano A2 anormales 2) Captación y almacenamiento de serotonina inferior al normal 3) Expresión anormal de receptores Fc 4) Defecto combinado en la expresión y activación en membrana de los complejos GPIIb/IIIa 5) Trastorno de almacenamiento adquirido 6) ↓ MAPM de plasma y FVW plaquetario	Agregación inconsistente o deficiente	Tratamiento del trastorno subyacente
	Síndrome mielodisplásico/leucemias	De leve a moderada	Defectos en la megacariopoyesis: 1) Sistema canalicular dilatado y formación microtubular anormal 2) Posible formación de gránulos reducidos o gigantes debida a la fusión de varios gránulos individuales 3) Defecto adquirido en la membrana, con expresión anormal de la glicoproteína	Agregación inconsistente o defectos de agregación múltiples	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento del trastorno subyacente ▪ Amicar®
Trastornos extrínsecos de la función plaquetaria	Uremia	Leve	1) Número y función normales o ↓ del receptor GPIb/IX 2) ↓ agregación plaquetaria inducida por cizallamiento con elevadas tasas de cizallamiento, posiblemente debidas a ↑ proteólisis de la metaloproteasa del FVW ADAMTS13 3) Defectos en la función del receptor dependiente de la activación de la GPIIb/IIIa para la unión de fibrinógeno y FVW 4) Defectos en la secreción plaquetaria de ADP	↓ agregación con colágeno, ADP y epinefrina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diálisis ▪ Corrección de la anemia ▪ DDAVP ▪ Estrógenos conjugados ▪ Transfusión de plaquetas ▪ FVllar ▪ Crioprecipitado ▪ Humate-P®
	Disfunción hepática	De leve a grave	Alteración del metabolismo del palmito y del estereato en la membrana plaquetaria	↓ agregación al colágeno, trombina, ristocetina; no hay fases secundarias de agregación después de la agregación con ADP y epinefrina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corrección del trastorno subyacente ▪ Transfusión de plaquetas ▪ DDAVP

Cuadro 3: Trastornos adquiridos de disfunción plaquetaria que se presentan con síntomas hemorrágicos (cont.)

Sitio de la disfunción plaquetaria	Enfermedad sistémica	Gravedad de la hemorragia	Mecanismo potencial	Anormalidades de la agregación plaquetaria	Tratamiento
Trastornos extrínsecos de la función plaquetaria	Paraproteïnemia	De leve a grave	Adherencia no específica de inmunoglobulinas a la superficie plaquetaria +/- interacciones específicas antígeno/anticuerpo	Agregación deficiente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plasmaferesis ▪ Tratamiento del trastorno subyacente ▪ Transfusión de plaquetas solo durante hemorragia que ponga en peligro la vida
	Coagulación intravascular diseminada		Activación plaquetaria por trombina Trastorno de almacenamiento adquirido	↓ agregación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento del trastorno subyacente ▪ Transfusión de plaquetas
	Desvío cardiopulmonar		1) Activación y fragmentación plaquetaria debida a la hipotermia, contacto con superficies sintéticas cubiertas de fibrinógeno, contacto con interface sangre/aire, daño provocado por succión sanguínea, y exposición a restos de trombina, plasmina, ADP o complemento 2) Fármacos (e. g., heparina, protamina y Aspirina®) y producción de sustancias degradantes de la fibrina que se espera provoquen trastornos de la función plaquetaria	Agregación plaquetaria ex vivo anormal en respuesta a varios agonistas; ↓ aglutinación plaquetaria en respuesta a la ristocetina, y reacción liberadora deficiente debida a la deficiencia de gránulos alfa y densos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusión de plaquetas ▪ DDAVP ▪ Aprotinina ▪ Antifibrinolíticos ▪ FVIIar
	Hipotermia		1) ↓ expresión de P-selectina soluble en plasma 2) ↓ niveles de tromboxano B2	↓ activación plaquetaria	Corrección de la hipotermia

Cuadro 4: Disfunción plaquetaria adquirida debida a fármacos y sustancias alimenticias

Agente	Mecanismo de acción potencial
Fármacos:	
Abciximab (ReoPro [®]), eptifibatide (Integrilin [®]), inhibidores orales de la $\alpha_{IIb}\beta_3$, agentes fibrinolíticos	Inhibición de la interacción GPIIb/IIIa-fibrinógeno
Ticlopidina (Ticlid [®]), clopidogrel (Plavix [®])	Inhibición de los receptores de ADP
Epoprostenol, iloprost, beraprost	Estimulación de la adenil ciclasa
Nitritos, nitropruside	Estimulación de la guanil ciclasa
Metilxantinas (teofilina), dipiridamole, sildenafil y fármacos similares	Inhibición de la fosfodiesterasa
Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, moxalactam, losartan	Inhibición de la vía del tromboxano
Verapamil, bloqueadores del canal del calcio (nifedipina, diltiazem)	Inhibición de la entrada de calcio
Antidepresivos tricíclicos, fluoxetina	Inhibición de la captación de serotonina
Estatinas: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina	Interferencia con las vías de señalización GTP
Antibióticos: antibióticos β -lactam, penicilinas, nitrofurantoinas	Mecanismo desconocido
Expansores del plasma: dextran, almidón hidroxietil	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Anestésicos: dibucaina, procaina, cocaína, halotano	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Fenotiazinas: clorpromazina, prometazina, trifluoperazina	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Fármacos oncológicos: mitramicina, daunorrubicina, carmositina (BCNU)	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Agentes de contraste radiológico: Renographin-76, Renovist-II, Conray 60	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Antihistamínicos: difenhidramina, clorfeniramina	Deterioro de la agregación plaquetaria*
Diversos: clofibrato, hidroxicloquinina	↓ respuesta plaquetaria a ADP, epinefrina y colágeno
Alimentos y aditivos	
Ácidos grasos omega 3, aceite de pescado	Reducción en la síntesis de TXA ₂
Vitamina E, cebolla	Inhibición del metabolismo del ácido araquidónico
Cebolla, comino, cúrcuma, clavo	↓ producción de tromboxano plaquetario
Ajo	Inhibición del fibrinógeno que se une a las plaquetas

*Indica que el mecanismo exacto que contribuye a la disfunción plaquetaria no es conocido.

Opciones de tratamiento específicas para pacientes con disfunción plaquetaria

Agentes antifibrinolíticos

El ácido tranexámico (15-25 mg/kg por vía oral, cada 6-8 horas, o 10 mg/kg por vía intravenosa, cada 8 horas) y el ácido epsilon-aminocaproico (EACA por sus siglas en inglés, Amicar[®]; 50-100 mg/kg por vía intravenosa u oral, cada 4-6 horas) son útiles para estabilizar el coágulo. Estos medicamentos son

útiles para el control de la menorragia y de otras manifestaciones hemorrágicas leves de membranas mucosas, como la epistaxis. El ácido tranexámico y el EACA pueden usarse como enjuague bucal (el EACA en su presentación líquida o el ácido tranexámico en una solución diaria de 10 mL de un 5% de la proporción peso a volumen, lo cual equivale a una dosis de 500 mg) para hemorragias orales locales como las resultantes de una amigdalectomía o de extracciones dentales.

Desmopresina

La desmopresina (1-deamino-8-D-argina vasopresina o DDAVP) se ha utilizado con diferentes grados de éxito en pacientes con trastornos de la función plaquetaria. No está clara la naturaleza exacta del efecto de la desmopresina, ya que no se ha demostrado que provoque una reacción de liberación de plaquetas.

Los estudios sobre el tratamiento con desmopresina son limitados debido a la naturaleza poco común de estos trastornos. Uno de los mayores grupos estudiados ha sido el de pacientes con síndrome de Hermansky-Pudlak, con respuestas variables. Si bien la mayoría de los estudios sobre desmopresina en el caso del síndrome de Hermansky-Pudlak han usado el tiempo de sangrado como principal variable, se desconoce la relevancia clínica de la corrección del tiempo de sangrado y las pruebas sugieren que éste podría no correlacionarse con estudios *in vivo*, tales como pruebas de agregación plaquetaria.

En un amplio estudio de pacientes con síndrome de Bernard-Soulier, trastornos relacionados con el MHY9 y síndrome de plaquetas grises se demostraron algunas respuestas a la desmopresina, como lo indican el tiempo de sangrado reducido y un incremento de 50% en la agregación plaquetaria inducida por ADP. Los pacientes con trombostenia de Glanzmann no tuvieron respuesta, lo que apoya la noción de que los efectos de la desmopresina en la función plaquetaria podrían depender de la unión GPIIb/IIIa. Los pacientes con trastornos de almacenamiento por lo general (pero no siempre) responden. Tampoco está claro si la corrección de laboratorio (por ejemplo, del tiempo de sangrado) tendrá correlación con la eficacia clínica. Los efectos de la desmopresina podrían incluir un incremento en los niveles de FVW circulante.

La desmopresina puede provocar rubefacción e hipotensión. No debe usarse en personas con evidencias de aterosclerosis. Provoca retención de líquidos, y debe advertirse a los pacientes que restrinjan su consumo de éstos durante las 24 horas subsiguientes a su administración. Los líquidos intravenosos deben administrarse con precaución debido al riesgo de que la retención de agua dé lugar a hiponatremia y posibles convulsiones. Por este motivo, por lo general no se administra a niños menores de dos años en quienes el riesgo de hiponatremia puede ser mayor. Si se administrara más de una sola dosis, es recomendable monitorear pesos diarios y electrolitos plasmáticos. La desmopresina puede ser el agente

preferido para problemas hemorrágicos leves en casos en los que el ácido tranexámico o el EACA por sí solos no sean eficaces. No hay pruebas convincentes que apoyen la práctica de evaluar la acción de la desmopresina con base en la corrección del tiempo de sangrado. El efecto debe evaluarse mediante la respuesta clínica.

La desmopresina puede administrarse de las siguientes maneras:

- Infusión intravenosa, en dosis de 0.3 µg/kg de una solución de 4 µg/mL diluida a 30-50 mL en suero salino al 0.9%, e infundida durante 30 minutos; hay algunas pruebas de que una dosis menor de 0.2 µg/kg también es eficaz cuando se usa en combinación con un agente antifibrinolítico como el ácido tranexámico.
- Inyección subcutánea en dosis de 0.3 µg/kg, una vez al día.
- Aerosol intranasal, disponible en presentación concentrada (150 µg por dosis) bajo la marca Stimate[®], para administrarse en dosis de 300 µg para adultos (> 50 kg) y 150 µg para niños (20-50 kg), una vez al día.

La eficacia terapéutica de la desmopresina disminuye considerablemente luego de la primera dosis (taquifilaxia). La respuesta inicial puede reproducirse después de una semana. En intervenciones como amigdalectomías, la dosis de desmopresina puede repetirse en el día 7 para evitar hemorragias por el desprendimiento de la costra.

Transfusiones de plaquetas

Las transfusiones de plaquetas son adecuadas en trastornos graves y cuando otros agentes no han sido eficaces. Sin embargo, por ser hemoderivados conllevan el riesgo de infecciones transmitidas por la sangre y reacciones alérgicas. Es probable que las exposiciones a donantes múltiples incrementen el riesgo, de modo que las transfusiones plaquetarias sólo deberían efectuarse en caso de ser indispensables. Los pacientes con trastornos plaquetarios podrían estar sujetos a repetidos episodios de transfusión, con lo que corren el riesgo de desarrollar aloanticuerpos ya sea contra antígenos de leucocitos humanos (ALH) o contra glicoproteínas faltantes, como en el síndrome de Bernard-Soulier (GPIb/IXa/Va) y la trombostenia de Glanzmann (GPIIb/IIIa). Dado que la sensibilización da lugar a la refracción de las plaquetas y a la imposibilidad de lograr la hemostasia, se recomienda transfundir plaquetas compatibles con los ALH, a

menos que el retraso para obtenerlas comprometiera la situación médica. No obstante, estas recomendaciones están basadas en opiniones expertas. De manera alterna, las transfusiones de plaquetas provenientes de un solo donante pueden ser una opción práctica para evitar la exposición a múltiples aloantígenos. En niños, la dosis convencional de plaquetas es de 10-15 mL/kg.

Factor VIIa recombinante (FVIIar)

La experiencia de uso del FVIIar (NovoSeven®) en trastornos plaquetarios es limitada, fuera del control de hemorragias en pacientes con trombastenia de Glanzmann y trastornos de almacenamiento. En la Unión Europea se aprobó recientemente el uso de FVIIar en casos de pacientes con trombastenia de Glanzmann refractaria a transfusiones de plaquetas o en pacientes que han desarrollado anticuerpos contra GPIIb/IIIa. Se considera que los regímenes de dosis usados en pacientes con hemofilia e inhibidores, 90 µg/kg (80-120 µg/kg) cada 3-4 horas, son suficientes para controlar la hemorragia en esta población. Todavía queda por dilucidarse la manera precisa en la que el FVIIar ejerce su eficacia en tales pacientes.

Esplenectomía

No se ha demostrado que la esplenectomía tenga efectos favorables sobre ningún trastorno de la función plaquetaria, congénito o adquirido, excepto en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Estos pacientes pueden presentar una clara mejoría en la trombocitopenia después de la esplenectomía; sin embargo, estos resultados todavía no han podido reproducirse en el caso de otros trastornos. Por lo tanto, la esplenectomía no debería realizarse con la esperanza de mejorar el conteo plaquetario o la diátesis hemorrágica.

Otras opciones

En un solo estudio sin confirmar se utilizó prednisona en dosis de 20-50 mg durante 3-4 días para mejorar la hemostasia en pacientes con trastornos plaquetarios hereditarios. No obstante, es ineficaz en pacientes con trombastenia de Glanzmann y defectos causados por la Aspirina®. El trasplante de médula ósea ha resultado eficaz para revertir manifestaciones inmunológicas y hematológicas en pacientes con síndromes de Chediak-Higashi o de Wiskott-Aldrich.

Trastornos específicos de la función plaquetaria

La siguiente sección describe brevemente los trastornos plaquetarios hereditarios (cuadro 5).

Defectos en los receptores plaquetarios

Trombastenia de Glanzmann

La trombastenia de Glanzmann es un trastorno plaquetario causado por la ausencia o disminución en el receptor plaquetario del fibrinógeno IIb/IIIa. En este trastorno, el conteo, tamaño, forma y vida de la plaqueta son normales. Se hereda como característica autosómica recesiva; por lo tanto, el historial de hemorragias en los padres es negativo. Afecta por igual a hombres y mujeres. El tiempo de sangrado es invariablemente prolongado. La retracción de coágulos es de mala a inexistente. Los estudios de función plaquetaria revelan agregación a la ristocetina únicamente (figura 7 y cuadro 2). La adherencia a áreas dañadas del endotelio es normal pero el reclutamiento de plaquetas adicionales al tapón hemostático primario es deficiente. En laboratorios de referencia es posible la evaluación de receptores GPIIb/IIIa en la membrana plaquetaria, usando citometría de flujo. La terapia consiste en transfusiones de plaquetas, dado que la desmopresina no es eficaz en estos pacientes. Una consecuencia grave de las transfusiones de plaquetas es la aloinmunización, por lo que éstas deben emplearse juiciosamente. El FVIIar ha resultado eficaz en el control de hemorragias en pacientes con trombastenia de Glanzmann, en dosis de 90 µg/kg. Se ha aprobado en Europa para el tratamiento de hemorragias en pacientes con trombastenia de Glanzmann. Dado que el FVIIar puede reducir o eliminar la necesidad de transfusiones de plaquetas, puede proteger contra el desarrollo de aloanticuerpos contra el receptor GPIIb/IIIa.

Síndrome de Bernard-Soulier

El síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno poco común caracterizado por plaquetas anormalmente grandes cuyo número también podría ser ligeramente menor al normal. El tiempo de sangrado es marcadamente prolongado. Los estudios de agregación plaquetaria revelan que la agregación a la ristocetina es anormal (figura 7 y cuadro 2). Esta anomalía se debe a la disminución o falta de GPIb/IX, el receptor del FVW. Este trastorno debe diferenciarse de la EVW, que es provocada por un defecto del FVW y no del receptor plaquetario. El síndrome

Cuadro 5: Trastornos hereditarios de la función plaquetaria

Trastorno	Conteo plaquetario (K/mm ³)	Herencia	Defecto estructural	Características de las plaquetas	Defecto en la función plaquetaria	Relaciones	Opciones de tratamiento		
Trastornos de adhesión y agregación debidos a defectos en receptores y defectos en la transducción de la señal									
Síndrome de Bernard-Soulier	20-100	AR	GP1b/IX GP1ba GP1bβ GPIX	Plaquetas gigantes	Adhesión anormal	Síndrome DiGeorge de velocidad facial	Sí	DDAVP	FVliar
Trombastenia de Glanzmann	Normal	AR	GP1b/IIla	Ninguna	Ausencia de agregación con agonistas fisiológicos, defectos en la retracción del coágulo	↑ engrosamiento óseo y ↓ fertilidad	Sí	No	Sí
EVW tipo plaquetaria	Normal o ↓	AD	GP1ba	Heterogeneidad en el tamaño de las plaquetas	Adhesión anormal: ↑ sensibilidad a la ristocetina	Ausencia de MAPM	Sí	No	?
Receptor de colágeno α2β1	Normal	?	α2	Normales	Adhesión anormal: ↓ respuesta al colágeno	Modificación en la densidad del receptor según el haplotipo	Sí	Sí	?
Receptor de colágeno GPVI	Normal	?	GPVI La ausencia puede ser secundaria a una escisión proteolítica	Normales	Adhesión anormal: ↓ respuesta al colágeno	Vinculado al RFC-γ; la densidad del receptor depende del haplotipo	Sí	Sí	?
Receptor P2Y ₁₂ ADP	Normal	AR	Receptor P2Y ₁₂	Normales	Agregación anormal al ADP	No se conocen	Sí	Sí	?
Receptor TP _α tromboxano (TX) A ₂	Normal	AR	TP _α	Normales	Ausencia de respuesta a análogos del TXA ₂ , ↓ respuesta al colágeno	No se conocen	Sí	Sí	?
Señalización intracelular	Normal o ↓	?	Proteína de la fosfolipasa C-β ₂ G _{αq} , entre otros	Normales	Defectos de agregación y secreción variables en múltiples agonistas	No reportadas	Sí	Sí	?
Deficiencia de ciclooxigenasa	Normal o ↓	?AR	Enzima de la ciclooxigenasa	No se conocen	No hay agregación con el ácido araquidónico, ↓ respuesta a colágeno y ADP	No se conocen	Sí	Sí	?
Síndrome de Scott	Normal	AR	Transportador A1 dependiente de unión a ATP	Normales	↓ actividad procoagulante y liberación de micropartículas	Los defectos se extienden a otras células	Sí	?	?
Síndrome de Wiskott-Aldrich	10-100	Vinculada al cromosoma X	Defectos de señalización del SWA	Gránulos de tamaño pequeño y en menor cantidad	↓ agregación y ↓ secreción	Eczema, inmunodeficiencia	Sí	?	?
Trastornos de secreción debidos a anomalías de los gránulos de almacenamiento									
Deficiencia de gránulos densos con albinismo: síndromes de Hermansky-Pudlak (HP) y de Chediak-Higashi (CH)	Normal	AR	Proteínas participan en formación y tránsito de vesículas	↓ número de gránulos densos anormales, Gránulos gigantes (CH)	↓ agregación y secreción con colágeno	Albinismo oculocutáneo, lipofuscinosis ceroides (HP); infecciones (CH)	Sí	Sí	Sí

Cuadro 5: Trastornos hereditarios de la función plaquetaria (cont.)

Trastorno	Conteo plaquetario (K/mm ³)	Herencia	Defecto estructural	Características de las plaquetas	Defecto en la función plaquetaria	Relaciones	Opciones de tratamiento		
Trastornos de secreción debidos a anomalías de los gránulos de almacenamiento									
Síndrome de plaquetas grises	30-100	AR o AD	Desconocido, pero impide el almacenamiento de proteínas en gránulos alfa	Gránulos alfa vacíos	Anormal pero variable; puede disminuir con trombina, epinefrina y/o colágeno	Mielofibrosis	Transfusión de plaquetas	DDAVP	FVllar
Síndrome plaquetario de Quebec	~100	AD	↑ activador tipo uroquinasa en gránulos alfa, proteínas degradadas	Contenido anormal de los gránulos alfa	No hay agregación con la epinefrina	Ninguna conocida	Sí	?	?
Síndrome de Paris-Trousseau/Síndrome de Jacobsen (supresión de 11q23-24)	30-150	AD	Defectos en la megacariopoyesis	Gránulos de megacariocito gigantes	Agregación y secreción anormales con trombina, epinefrina, ADP y colágeno	Retardo psicomotor, anomalía facial y cardiaca	Sí	Sí	?
Deficiencia de gránulos densos sin albinismo	Normal	AD/ vinculado al cromosoma X	Incapacidad para concentrar el contenido de gránulos alfa	Deficiencia cuantitativa de gránulos delta, ↓ contenido de serotonina	No hay fase secundaria de agregación con ADP, epinefrina Proporción ATP:ADP >3	Síndrome de Wiskott-Aldrich, TAR, síndrome de Ehler-Danlos	Sí	Sí	Sí
Trastornos del MYH9									
May-Hegglin	30-100	AD	MYH9; cadena pesada de la miosina IIA no muscular	Tamaño grande	No hay un defecto consistente	Inclusión de neutrófilos	Sí	?	?
Síndrome de Fechtner	30-100	AD	MYH9	Tamaño grande	No hay un defecto consistente	Nefritis hereditaria, pérdida del oído	Sí	?	?
Síndrome de Epstein	5-100	AD	MYH9	Tamaño grande	Deterioro de la respuesta al colágeno	Nefritis hereditaria, pérdida del oído	Sí	?	?
Síndrome plaquetario de Montreal	5-40	AD	Desconocido	Tamaño grande	Agutinación espontánea, ↓ respuesta a la trombina	No se conocen	Sí	?	?
Deficiencia de gránulos densos con albinismo: Síndromes de Hermanasky-Pudlak (HP) y de Chediak-Higashi (CH)	Normal	AR	Proteínas participan en formación y tránsito de vesículas	↓ número de gránulos densos anormales, gránulos gigantes (CH)	↓ agregación y secreción con colágeno	Albinismo oculocutáneo, lipofuscinosis ceroides (HP); infecciones (CH)	Sí	Sí	Sí

Abreviaciones: DDAVP: Desmopresina (1-deamino-8-D-argina vasopresina); FVllar: factor VIIa recombinante; AD: Autosómico dominante; AR: Autosómico recesivo; ADP: Adenosín difosfato; ATP: Adenosín trifosfato; MAPM: Multímeros de alto peso molecular; RfC-y: Receptor Fc-y; TXA2: Tromboxano A2; GP: Glicoproteína; TAR: Trombocitopenia y aplasia radial; ?; Eficacia no documentada; CPM: Cadena pesada de la miosina; SWA: Síndrome de Wiskott-Aldrich

Bernard-Soulier se hereda como característica autosómica recesiva que afecta a hombres y mujeres por igual. Los padres no presentan un historial de hemorragias similares. En contraste, la EVW se hereda como característica autosómica dominante; no obstante, los síntomas son variables y, por lo tanto, el historial de los padres no es una guía adecuada para excluir este diagnóstico. En el síndrome de Bernard-Soulier, las transfusiones de plaquetas se usan terapéuticamente; no obstante, como en el caso de la trombostenia de Glanzmann, puede ocurrir una aloinmunización. Hay informes de un control eficaz de hemorragias en pacientes con síndrome de Bernard-Soulier, mediante el uso de FVIIar.

Defectos de contenido granular / Deficiencias por defectos de almacenamiento

Los trastornos de almacenamiento son un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales existe una anomalía en la capacidad para almacenar los productos adecuados dentro de los gránulos plaquetarios. Los siguientes son algunos de los trastornos de almacenamiento reconocidos, no relacionados con un padecimiento sistémico.

Síndrome de plaquetas grises

El síndrome de plaquetas grises es un trastorno caracterizado por una deficiencia proteínica (por ejemplo, factor plaquetario 4, β -tromboglobulina, fibrinógeno, y FCDP) en el contenido de los gránulos alfa, tanto en plaquetas como en megacariocitos. En el frotis de sangre periférica, las plaquetas aparecen agrandadas y grises. Los estudios de función plaquetaria muestran consistentemente un deterioro en la agregación a la trombina. Antes de recurrir a la transfusión de plaquetas debería efectuarse una prueba con desmopresina en estos pacientes. No obstante, la transfusión de plaquetas podría ser necesaria en caso de hemorragias graves o en quienes no respondan a la desmopresina.

Síndrome plaquetario de Quebec

El síndrome plaquetario de Quebec se hereda como característica autosómica dominante y está relacionado con una agregación muy anormal con la epinefrina. Existe un defecto en la proteólisis del gránulo alfa y una deficiencia en el multimerin de los mismos, una proteína multimérica que liga al factor V dentro de los gránulos, lo cual conduce a una disminución en el contenido del factor V plaquetario y de algunas otras proteínas (fibrinógeno, FVW, etc.).

Se ha informado que los siguientes trastornos de

almacenamiento ocurren en relación con otros padecimientos sistémicos hereditarios.

Síndrome de Hermansky-Pudlak

El síndrome de Hermansky-Pudlak se hereda como trastorno autosómico recesivo, con albinismo oculocutáneo. Existe también un pigmento tipo ceroides en los macrófagos de la médula ósea. El síndrome de Hermansky-Pudlak es caracterizado como un trastorno hemorrágico leve con tiempo de sangrado prolongado y una marcada ausencia de gránulos densos. Los estudios de función plaquetaria muestran la ausencia de la fase secundaria de adhesión a ADP, epinefrina y ristocetina, y una agregación anormal con el colágeno.

Síndrome de Chediak-Higashi

El síndrome de Chediak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo poco común, con presencia de grandes gránulos anormales aparentes en melanocitos, leucocitos y fibroblastos, pero no en plaquetas. Existe un albinismo oculocutáneo parcial e infecciones piogénicas recurrentes. El conteo plaquetario es normal, con tiempo de sangrado prolongado, disminución de los gránulos densos y agregación plaquetaria anormal relacionada con una tendencia hemorrágica.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo poco común ligado al cromosoma X, provocado por un defecto en una proteína ahora conocida como la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp por sus siglas en inglés). El gen se ubica en Xp11.22-23 y su expresión se limita a células de linaje hematopoyético. La enfermedad se caracteriza por trombocitopenia, con plaquetas pequeñas e inmunodeficiencia. Los pacientes con este trastorno pueden presentar hemorragias relacionadas con el reducido número de plaquetas y su función anormal. En algunos pacientes se ha descrito un trastorno de almacenamiento. En el examen físico, los pacientes afectados muestran un historial de infecciones recurrentes y eccema. Las anomalías de laboratorio revelan ausencia de isohemaglutininas. Existen defectos inmunológicos relacionados. Las pruebas genéticas han revelado anomalías en muchos de estos pacientes. El tratamiento de hemorragias agudas es mediante transfusión de plaquetas. La esplenectomía no ha demostrado una mejora en la trombocitopenia. El trasplante de médula ósea debería considerarse el tratamiento definitivo para estos pacientes.

Defectos de liberación

Es probable los pacientes con defectos de liberación representen el mayor grupo de personas con trastornos de la función plaquetaria. Los defectos de liberación pueden ocurrir debido a anomalías en la transducción de señales de la membrana, vías metabólicas internas anormales, y mecanismos o estructuras de liberación anormales que intervienen en las reacciones de liberación (figura 4). Es claro, por tanto, que los defectos de liberación constituyen un grupo heterogéneo de trastornos con una amplia variedad de defectos subyacentes cuyos mecanismos todavía no se han dilucidado por completo. La anomalía común final de este grupo de defectos es la incapacidad para liberar eficazmente el contenido de los gránulos después de la activación plaquetaria.

Los defectos de liberación están relacionados con un tiempo de sangrado prolongado y un perfil de agregación plaquetaria anormal *in vitro*, caracterizado por anomalías de agregación con el ADP, incluyendo ausencia de fase secundaria, epinefrina y colágeno, con fase secundaria truncada o ausente. En estudios más sofisticados existe un defecto cuantificable en la liberación de ADP. Hay reservas metabólicas normales de ADP (aquellas no relacionadas con el contenido de los gránulos). El contenido de los gránulos es normal. Muchos pacientes con defectos de liberación pueden recibir tratamiento con desmopresina.

Defectos de factor de coagulación que afectan la función plaquetaria

Las anomalías de los factores de coagulación plasmáticos pueden generar defectos en la función plaquetaria, a pesar de la presencia de cantidades normales de plaquetas que funcionan adecuadamente. La anomalía más común en esta categoría es la enfermedad de von Willebrand (EVW). La ausencia de plasma y fibrinógeno plaquetario provoca un defecto en la función plaquetaria, puesto que el fibrinógeno es importante en la interacción plaqueta-plaqueta dentro del tapón hemostático primario. La afibrinogenemia es un defecto autosómico recesivo poco común. Tanto la EVW como la afibrinogenemia dan lugar a defectos de adhesión en la función plaquetaria: la EVW en la interacción plaqueta-vaso, y la afibrinogenemia en la interacción plaqueta-plaqueta.

Enfermedad de von Willebrand

El defecto en la EVW reside dentro del FVW, el cual desempeña un importante papel en la función plaquetaria y cuyo receptor plaquetario es GPIIb/IX.

Las anomalías del FVW pueden dar lugar a hemorragias mucocutáneas similares a las observadas en los defectos de la función plaquetaria. La EVW se hereda como característica autosómica dominante que afecta a hombres y mujeres por igual. El tiempo de sangrado puede ser prolongado. Los estudios de factores de la coagulación pueden revelar anomalías en la actividad del factor VIII, antígeno cuantitativo del FVW, en el antígeno cuantitativo del FVW, en la actividad del FVW (que comúnmente se mide con el ensayo de cofactor de ristocetina), y en la estructura de la proteína en sí (que generalmente se evalúa mediante análisis multiméricos por electroforesis en gel).

Afibrinogenemia

Este es un trastorno autosómico recesivo poco común en el cual existen niveles sumamente bajos o nulos de fibrinógeno. El tiempo de sangrado podría ser prolongado. En algunos pacientes podría haber una disminución en el conteo plaquetario correspondiente, así como un perfil anormal de agregación plaquetaria. La ausencia o deficiencia grave de fibrinógeno plasmático provoca una interacción deficiente plaqueta-plaqueta.

Defectos en la actividad plaquetaria procoagulante

Síndrome de Scott

El síndrome de Scott es quizás el defecto de la función plaquetaria mejor descrito en esta categoría. En este síndrome, las plaquetas presentan defectos de unión a los complejos de factor Va-X y a los complejos de factor VIIIa-IXa. La unión deficiente de estos complejos de factores plasmáticos de la coagulación da por resultado una activación deficiente del factor X y de la protrombina, formación de fibrina dependiente de las plaquetas, y una anomalía en la actividad del factor plaquetario 3. Estas deficiencias se han atribuido a una anomalía en la expresión de fosfatidilserina en la membrana plasmática.

Trastornos congénitos misceláneos

Se ha informado de trastornos de la función plaquetaria que ocurren en relación con trastornos del tejido conectivo. Estos incluyen, entre otros, trastornos como el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta y el síndrome del cromosoma x frágil. La anomalía de May-Hegglin es

un trastorno autosómico dominante caracterizado por una trombopoyesis ineficaz, con estudios normales de función plaquetaria y gránulos de inclusión anormales en leucocitos. También se ha informado de defectos en la función plaquetaria que ocurren en relación con el síndrome de Down.

El síndrome de trombocitopenia y aplasia radial (TAR) se caracteriza por trombocitopenia y defectos en el hueso del radio. Se ha informado de defectos en la función plaquetaria en casos de síndrome de TAR. Los niños con este síndrome pueden padecer hemorragias graves y hasta mortales durante el primer año de vida, después del cual la trombocitopenia mejora gradualmente. Se recomiendan transfusiones profilácticas de plaquetas para esta población de pacientes. Se ha informado de trombocitopenia hereditaria autosómica dominante, parecida al púrpura trombocitopénico idiopático, que podría estar relacionada con un defecto de la función plaquetaria. También se ha informado de defectos de la función plaquetaria relacionados con un aumento sérico de IgA, nefritis, sordera y plaquetas gigantes.

Conclusión

Las plaquetas son indispensables para la hemostasia primaria. Los defectos de la función plaquetaria abarcan un grupo grande y heterogéneo de trastornos hemorrágicos cuyas manifestaciones pueden ser de leves a graves. Los pacientes pueden no presentar síntomas; no obstante, la mayoría de los pacientes diagnosticados presenta moretones con facilidad y hemorragias mucocutáneas o hemorragias excesivas posteriores a lesiones o cirugías. A medida que se dilucidan mejor las complejas vías bioquímicas internas y de transducción de señales, y conforme avancen los análisis estructurales de plaquetas, se comprenderán más mecanismos que provocan defectos de la función plaquetaria. A pesar de nuestros avances en el conocimiento de la etiología de estos defectos de funcionamiento, el tratamiento sigue siendo bastante rudimentario. Terapias complementarias (como antifibrinolíticos, colágeno microfibrilar, goma de fibrina, etc.), desmopresina, FVIIar y transfusiones de plaquetas siguen siendo la principal terapia disponible en este momento. Para los trastornos de la función plaquetaria relacionados con defectos de los factores de coagulación del plasma, tales como EVW y afibrinogenemia, el tratamiento consiste en la sustitución del factor de la coagulación deficiente.

Recursos

1. Brewer DB. Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol*, 2006; 133: 251-8.
2. Michelson AD. *Platelets*, Second Edition, Academic Press.
3. George JN. Platelets. *Lancet*, 2000; 355: 1531-9.
4. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ, Watson SP, Wilde JT, Williams MD; UKHCDO. Review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*, 2006; 135(5):603-33.
5. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2482-94.
6. Franchini M. The use of desmopressin as a hemostatic agent: a concise review. *Am J Hematol*, 2007 Aug; 82(8):731-5.
7. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, Huth-Kuehne A, Morfini M; International Data Collection on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Study Group. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemos* 2004; 2: 1096-1103.

