

## Púrpura trombocitopénica

**Definición:** es un desorden inmunológico complejo cuyo mecanismo fisiopatológico central es la pérdida de la auto tolerancia a los propios antígenos localizados en la superficie de las plaquetas y los megacariocitos, lo que conlleva a la producción de autoanticuerpos principalmente de tipo IgG específicos contra las glicoproteínas Ib/IIb/IIIa. Resultado es un acortamiento de la supervivencia plaquetaria debido a destrucción extravascular fundamentalmente esplénica, incremento en la muerte celular programada y disminución en la producción plaquetaria. La PTI aguda afecta principalmente a los niños. A menudo adquieren la afección después de una enfermedad viral, como la gripe. La edad habitual para un niño que contrae PTI es de 2 a 4 años. La PTI crónica generalmente afecta a los adultos. La mayoría de los adultos con PTI son mujeres jóvenes, pero puede ocurrir en cualquier persona. La PTI no parece ser hereditaria (en familias). La PTI no es contagiosa (usted no puede “contagiarse” de otra persona).



La fisiopatología del PTI se ha ido descubriendo en los últimos años e involucra a todo el sistema inmunológico. El elemento central es la pérdida de auto tolerancia que lleva a la producción de autoanticuerpos dirigidos a los antígenos plaquetarios. Estos anticuerpos son principalmente del tipo IgG específicos contra las glicoproteínas IIb/IIIa y Ib/IX. Las plaquetas cubiertas con autoanticuerpos IgG aceleran su clearance a través de receptores Fcγ expresados en macrófagos del bazo e hígado, principalmente. Un aumento compensatorio en la producción de plaquetas ocurre en la mayoría de los pacientes. En otros, su producción es detenida ya sea por destrucción intramedular de megacariocitos o por inhibición de la megacariopoyesis. El nivel de trombopoyetina no está aumentado. Desafortunadamente el estudio de los anticuerpos es difícil, no disponible de rutina y su negatividad no excluye el diagnóstico. Los mecanismos celulares inmunes juegan un rol principal en el PTI. Es posible que en algunos casos los linfocitos T citotóxicos participen en la destrucción plaquetaria. El gatillo, probablemente una infección viral o una toxina, lleva a la producción de complejos inmunes/anticuerpos que atacan a las plaquetas. Las plaquetas cubiertas de anticuerpos se unen a la célula presentadora de antígeno a través de receptores de baja afinidad, son internalizadas y degradadas. La célula presentadora de antígeno activada, expresa nuevos péptidos en la superficie celular y con ayuda coestimuladora facilita la proliferación de antígenos plaquetarios específicos (CD 4 positivos, clones de células T). Estos clones de células T dirigen la producción de

anticuerpos por clones de células B antígeno-plaquetario específicas. Como parte del proceso de destrucción de plaquetas en el PTI, son expuestos epítopes crípticos de los antígenos plaquetarios, llevando a la producción de clones secundarios de células T, con la estimulación de nuevos clones de células B y la ampliación de la respuesta inmunológica.

La presentación clínica de la PTI es heterogénea y puede variar desde pacientes asintomáticos o con mínimas lesiones cutáneas (petequias, equimosis sin trauma precedente) hasta sangrados severos como hemorragias gastrointestinales, intracraneanas y otras que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Cabe mencionar que no existe una relación directa entre el nivel de plaquetas y la severidad de los síntomas; aunque por lo general las hemorragias de mayor riesgo ocurren a niveles plaquetarios menores a  $20-30 \times 10^9/L$  y predominantemente menores a  $10 \times 10^9/L$ . Estudios prospectivos demuestran que los niños tienen un muy bajo riesgo este tipo de sangrados severos mientras que en los adultos existen factores adicionales que aumentan el riesgo de los mismos, por ejemplo la edad, comorbilidades y medicación.

El diagnóstico de PTI primaria se define por presentar trombocitopenia ( $<100.000$  plaquetas/ $\mu l$  de sangre) en ausencia de otras causas asociadas. No existe ninguna prueba específica para su diagnóstico, por tanto, se tendrá que llegar a él tras haber excluido otras causas de trombocitopenia, como infecciones (hepatitis C, VIH...), uso de medicamentos, otras enfermedades autoinmunes, etcétera. Por este motivo, la historia clínica junto con los parámetros de laboratorio son fundamentales para realizar el diagnóstico de PTI. Las cifras en la sangre de glóbulos rojos (hematíes) y de glóbulos blancos (leucocitos) suelen ser normales. Si se observa la sangre al microscopio, prueba que se denomina frotis de sangre periférica, se ven plaquetas más grandes de lo normal pero en un número reducido. Los estudios que evalúan la coagulación de la sangre no suelen mostrar anormalidades. En ocasiones se realiza una biopsia de la médula ósea, que es el órgano donde se produce la sangre, para descartar otras enfermedades que pudieran explicar el descenso de las plaquetas. Se suele realizar en caso de PTI de presentación atípica, como en personas mayores de 40 años, cuando existen alteraciones asociadas de glóbulos blancos o rojos, o cuando no hay una buena respuesta al tratamiento.

El tratamiento debe ser iniciado frente a la presencia de síntomas de sangramiento y no en base al recuento plaquetario. La conducta expectante es el tratamiento de elección en pacientes asintomáticos, ya que el recuento plaquetario no necesariamente se correlaciona con el riesgo de sangrar. Es muy importante la buena relación médico paciente para calmar la angustia de los padres.

El objetivo de tratar es lograr un recuento plaquetario hemostáticamente seguro, más que una corrección del recuento plaquetario. Se debe hospitalizar aquellos

pacientes que al diagnóstico tenga menos de 20 000 plaquetas y/o presencia de sangramiento, hasta que sea evaluado por hematólogo o pediatra dedicado a la hematología, paciente con sangrado incoercible y paciente que estén cursando alguna emergencia, urgencia o evento traumático.

Se debe tratar a quienes presenten sangrado profuso, sangrado persistente en sitios no compresibles, pacientes con actividad y estilo de vida de riesgo, aquellos que serán sometidos a intervenciones que potencialmente provoquen sangrado y los con dificultades para acceder a servicios de salud.

Las recomendaciones generales contemplan en pacientes con recuento plaquetario sobre 20 000 x mm<sup>3</sup>, sin compromiso de las otras series hematológicas, sin factores de riesgo social y asintomático, derivarlos a policlínico de hematología; no administrar fármacos por vía intramuscular, no usar ácido acetilsalicílico, sus derivados, ni otros fármacos que afecten la agregación plaquetaria (AINES), restricción de actividad física hasta lograr nivel hemostático seguro, utilizar protección gástrica frente al uso de corticoides y terapia hormonal y un régimen hiposódico en caso de uso de cortico-esteroides.

## Hemofilia

**Definición:** La hemofilia es un trastorno de la coagulación, al cual se le atribuye un origen genético, con un patrón hereditario recesivo ligado al cromosoma X, en donde se encuentran alterados los factores de la coagulación viii y ix, ocasionando un déficit funcional y cuantitativo que se denomina, respectivamente, hemofilia A y B. Estas patologías tienen manifestaciones clínicas muy similares. Además, únicamente la pueden presentar los hombres; las mujeres son portadoras de la enfermedad. Dependiendo de los niveles del factor, se clasifica como severa (< 1 % del valor normal), moderada (1-5 % del valor normal) o leve (> 5 % del valor normal). Se caracteriza por sangrado espontáneo o provocado en articulaciones, músculos u otros tejidos blandos, causando dolor significativo, inflamación y, de no ser tratada, daño permanente. El tratamiento de esta condición se basa en la administración del factor de coagulación cuando hay episodios de sangrado (tratamiento a demanda) o de forma regular (tratamiento profiláctico).



En términos generales, existen tres pasos que facilitan la coagulación de un vaso sanguíneo después de una lesión: 1. Vasoconstricción del vaso lesionado. 2. Activación y agregación plaquetaria para formar coágulo primario. 3. Coagulación sanguínea. Para que se dé este último paso deben activarse de manera secuencial una serie de factores, entre ellos el viii y el ix, que ayudan a la formación de una matriz de fibrina que permite la estabilización del coágulo y favorece la regeneración del vaso lesionado. Como se mencionó anteriormente, la hemofilia es una enfermedad de origen genético de carácter recesivo, ligada al cromosoma X, en donde diferentes mutaciones en los genes que codifican para los factores viii y ix, para la hemofilia A y B respectivamente, producen un déficit cuantitativo o funcional de los mismos. Sin embargo, este patrón hereditario se observa en el 70 % de los pacientes, mientras que el 30 % restante se produce por una mutación de novo; en este último caso, la descendencia del individuo heredará dicha mutación con el mismo patrón recesivo ligado al cromosoma X. Debido a este patrón de herencia, las manifestaciones hemorrágicas suelen darse casi de manera exclusiva en individuos de sexo masculino. Las mujeres también pueden manifestar la enfermedad en casos excepcionales: fenómenos de inactivación desfavorable del cromosoma X, isodisomía o la concomitancia con un síndrome Turner, entre otras situaciones.

La principal manifestación clínica de la hemofilia es la hemorragia, cuyo grado depende del nivel del factor viii o ix presente en el plasma, usualmente secundaria a traumas en sitios de localización profunda, como articulaciones, músculos y sistema nervioso central (snc), a diferencia de otras coagulopatías, como la enfermedad de von Willebrand y disfunciones plaquetarias donde el sangrado predomina en mucosas. La manifestación hemorrágica más frecuente es la hemartrosis, que afecta principalmente articulaciones grandes como rodilla, codo, tobillo, hombro y cadera; de igual forma, cuando se producen sangrados articulares recurrentes en una misma articulación, se generan cambios atróficos en la misma condición, conocida como "artropatía hemofílica". Otras fuentes de sangrado menos comunes incluyen: snc, sistema gastrointestinal, sistema genitourinario, mucosas nasal y oral (especialmente después de procedimientos dentales) y hematomas en vías aéreas.

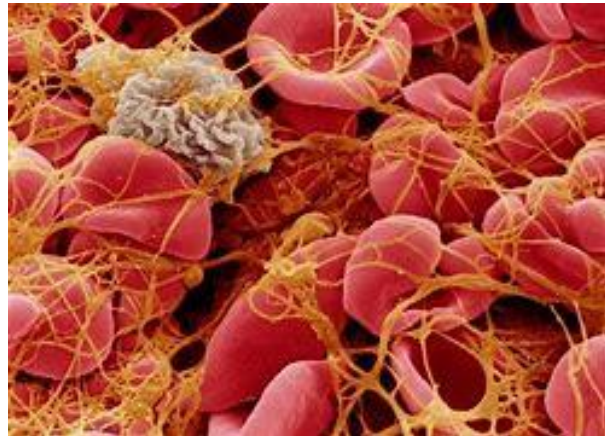
Para el abordaje diagnóstico del paciente se tienen, como aspectos claves, la elaboración de una historia clínica completa, con énfasis en antecedentes familiares y semiología del sangrado, examen físico adecuado y algunos exámenes de laboratorio confirmatorios. Como pruebas de tamización se cuenta con: hemoleucograma, que permite determinar el tamaño y número de eritrocitos y plaquetas; el tiempo parcial de tromboplastina activado (tpta); el tiempo de

protrombina (tp) y el fibrinógeno. Los test de coagulación revelan comúnmente un tpta prolongado con un tp normal.

Es importante comprender que el objetivo principal sobre el cual se enfoca el tratamiento es evitar el daño articular a largo plazo y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Adicionalmente, el tratamiento está enfocado en prevenir y tratar las hemorragias con el factor de coagulación deficiente. Para esto, en la actualidad se dispone de productos liofilizados, tanto recombinantes como derivados plasmáticos del factor viii para hemofilia A, los factores ix y vii para hemofilia B, además de complejos activados y adyuvantes, como los antifibrinolíticos. El estándar de oro para el manejo actual de la hemofilia grave se basa en la reposición, de manera profiláctica, del factor faltante, o como tratamiento oportuno ante una situación que lo demande. De acuerdo con la gravedad de la lesión, la dosis calculada del factor viii se infunde cada 8-12 h, y el factor ix, cada 12-24 h. La profilaxis primaria requiere la infusión de concentrado de factor deficiente entre 2 a 3 veces por semana, iniciando a los dos años de edad, o al presentar el primer sangrado articular; mientras que la profilaxis secundaria se da luego de manifestar compromiso articular.

### Coagulación Intravascular diseminada

**Definición:** La coagulación intravascular diseminada (CID) consiste en la generación excesiva y anormal de trombina y fibrina en la sangre circulante. Durante el proceso, hay aumento de la agregación plaquetaria y del consumo de factores de coagulación. La CID que evoluciona lentamente (en semanas o meses) tiene manifestaciones trombóticas y embólicas venosas, mientras que la CID que evoluciona rápidamente (en horas o días) causa sobre todo hemorragia. La CID grave de rápida evolución se diagnostica confirmando la trombocitopenia, el aumento del TTP y el TP, el incremento de los niveles plasmáticos de dímero-D (o productos de degradación de la fibrina séricos) y niveles decrecientes de fibrinógeno plasmático. El tratamiento consiste en la corrección de la causa y la reposición de plaquetas, factores de la coagulación (en plasma fresco congelado) y fibrinógeno (en crioprecipitado) para controlar la hemorragia grave. La heparina se usa como tratamiento (o profilaxis) en



pacientes con CID de lenta evolución que presentan tromboembolia venosa (o tienen riesgo de ésta).

Por lo general, la coagulación intravascular diseminada se debe a la exposición del factor tisular a la sangre, que desencadena la cascada de la coagulación. Además, en la CID se activa la vía fibrinolítica. La estimulación de las células endoteliales por citocinas y la alteración del flujo sanguíneo microvascular provoca la liberación de activador del plasminógeno tisular (tPA) en las células endoteliales. Tanto el tPA como el plasminógeno se unen a polímeros de fibrina y la plasmina (generada por la degradación del tPA del plasminógeno) escinde la fibrina en dímeros D y otros productos de degradación de la fibrina. Por lo tanto, la CID puede causar tanto trombosis como hemorragia.

La CID de lenta evolución causa fundamentalmente manifestaciones tromboembólicas venosas, aunque en ocasiones se observan vegetaciones en las válvulas cardíacas; la hemorragia anormal es infrecuente.

En cambio, la CID grave, de rápida evolución, causa trombocitopenia, depleción de los factores de coagulación y de fibrinógeno plasmáticos, y provoca hemorragia. La hemorragia en órganos, junto con trombosis microvasculares, puede provocar una disfunción y una insuficiencia de múltiples órganos. El retraso de la disolución de polímeros de fibrina por fibrinólisis puede causar la rotura mecánica de los eritrocitos, con la consiguiente formación de esquistocitos y hemólisis intravascular leve.

Los síntomas de la CID pueden incluir cualquiera de los siguientes:

- Sangrado, de muchos sitios en el cuerpo
- Coágulos de sangre
- Hematoma
- Caída de la presión arterial
- Dificultad para respirar
- Confusión, pérdida de la memoria o cambios en el comportamiento
- Fiebre

El diagnóstico de CID se basa preferentemente en el cuadro clínico, considerando la historia clínica y los factores desencadenantes, complementado con las alteraciones en pruebas específicas de laboratorio. Recuento de plaquetas, TP, TTP, fibrinógeno plasmático, dímero D plasmático. Se sospecha una coagulación intravascular diseminada en pacientes con hemorragia o tromboembolia venosa sin causa reconocida, en especial si existe un cuadro predisponente. Si se presume una CID, se debe realizar un recuento de plaquetas, y evaluar el TP, el

TTP, la concentración plasmática de fibrinógeno y la concentración plasmática de dímero-D (una indicación de la generación y degradación del polímero de fibrina in vivo).

#### *CID que evoluciona lentamente*

La CID que evoluciona lentamente produce

- Trombocitopenia leve
- TP normal a mínimamente prolongado (los resultados se informan de manera típica como razón internacional normalizada [INR]) y TTP
- Nivel de fibrinógeno normal o moderadamente reducido
- Aumento del dímero D plasmático

Como diversos trastornos estimulan el aumento de la síntesis de fibrinógeno como reactante de fase aguda, la declinación de la concentración de fibrinógeno en 2 determinaciones consecutivas puede ayudar a realizar el diagnóstico de CID. Los valores iniciales de TTP en la CID de evolución lenta pueden ser, en realidad, más cortos que los normales, probablemente por presencia de factores de coagulación activados en el plasma.

#### *CID que evoluciona con rapidez*

La CID que evoluciona con rapidez produce

- Trombocitopenia más grave
- TP y TTP más prolongados
- Disminución rápida del nivel de fibrinógeno en plasma
- Nivel plasmático alto de dímero-D

En ocasiones, la concentración de factor VIII puede ser útil si debe diferenciarse la CID aguda grave de la necrosis hepática masiva, que puede causar alteraciones similares de los estudios de coagulación. En la necrosis hepática aumenta la concentración de factor VIII, porque este es sintetizado en las células endoteliales hepáticas y liberado cuando estas son destruidas; en la CID, disminuye el factor VIII debido a la generación de proteína C activada inducida por trombina, que causa una proteólisis de la forma activada del factor VIII.

No existe un tratamiento específico para la CID. El objetivo es determinar y tratar su causa subyacente.

Los tratamientos complementarios pueden incluir:

- Transfusiones de plasma para reponer los factores de coagulación de la sangre si se está presentando una gran cantidad de sangrado.
- Anticoagulante (heparina) para prevenir la coagulación de la sangre si se está presentando una gran cantidad de coágulos.