

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 15:
HEMATOLOGÍA

Tema 15.8:
GENERALIDADES DE SÍNDROMES HEMORRAGÍPAROS

Dr. Alvaro Pizarro.



GENERALIDADES DE SÍNDROMES HEMORRAGÍPAROS, SÍNDROME PURPÚRICO Y TROMBOCITOPENIA

ALVARO PIZARRO

Síndromes Hemorrágicos: Los fenómenos hemorrágicos pueden ser resultado de un proceso patológico localizado o de un trastorno de la hemostasia que puede involucrar una etapa primaria o endotelio-plaquetaria, una etapa plasmática que involucra factores de la coagulación o una etapa de resolución que involucra el proceso de fibrinólisis. (tabla 1)

TABLA 1

Enfermedades hemorrágicas

1.-Hemostasia primaria

- Alteraciones cuantitativas de las plaquetas
 - Trombocitopenias ejemplo PTI
- Alteraciones funcionales de las plaquetas
 - Defectos extrínsecos
 - Enfermedad de Von Willebrand
 - Defectos intrínsecos
 - Alteraciones de agregación-secreción
- Púrpuras vasculares
- Patología no purpúrica que simula púrpura
 - Enfermedad de Rendu-Osle Weber
 - Esclerodermia
 - Síndrome de CREST
 - Sarcoma de kaposi
 - Daño hepático cónico
 - Otros

2.-Hemostasia secundaria

- Déficit de síntesis factores de la coagulación
 - Hemofilias
- Consumo excesivo
 - Coagulación intravascular diseminada
- Presencia de Inhibidor
 - Síndrome antifosfolípidos
 - Hemofílicos usuarios de terapias sustitutivas.

3.- Trastornos de la Fibrinólisis

La aproximación inicial al paciente que sangra se inicia con una cuidadosa historia clínica, considerando la variabilidad que existe en la percepción de

hemorragia que existe en los seres humanos. Algunas características clínicas nos pueden orientar a trastornos de la hemostasia primaria o secundaria. La presencia de hemorragias en piel (petequias, equimosis), región gingival (gingivorragia), nasal (epistaxis), tracto gastrointestinal y genitourinario, además de presentar hemorragias leves e inmediatas post eventos quirúrgicos nos orienta hacia un defecto plaquetario, en cambio hemorragias profundas como en articulaciones (hemartrosis), hemorragias con compromiso visceral y músculos (hematomas musculares ejemplo hematoma del psoas) nos orienta hacia un trastorno o déficit de factores de la coagulación.

En la historia clínica se debe interrogar sobre la fecha de inicio de eventos hemorrágicos, comportamiento hemorrágico post extracciones dentales o cirugías, en la mujer las características de cantidad y duración de sus ciclos menstruales. En relación con sus antecedentes mórbidos consultar por enfermedades hepáticas, tiroideas y renales así como antecedentes de anemia ferropriva. Un elemento a destacar es sobre el antecedente de consumo de drogas y medicamentos especialmente el uso de AINES que pueden explicar la causa de la hemorragia. La presencia de Melena, hematuria y menometrorragia obliga a descartar inicialmente causas orgánicas estructurales y luego pensar en un trastorno de la hemostasia.

Una enfermedad congénita de la hemostasia es sospechada cuando existe historia precoz de hemorragias y antecedentes familiares dado su patrón hereditario.(Tabla 2)

La prevalencia es conocida para algunas enfermedades hemorrágíparas, siendo la enfermedad de von Willebrand la más frecuente alteración congénita de la hemostasia con un 1 %, así mismo los defectos congénitos de factores de la coagulación tienen estudios de prevalencia conocidos como se observa en la tabla 2. Un estudio reciente realizado en un grupo de 280 pacientes con hemorragias muco cutáneas congénitas, se logra determinar por alteraciones del laboratorio a un 40% con alguna patología reconocida de la hemostasia, siendo el 60% restante una enfermedad hemorrágica de causa desconocida pese a realizar un estudio de laboratorio completo.

TABLA 2

TABLE 1. Causes of Congenital Coagulation Factor Deficiencies*

Congenital coagulation factor deficiency	Deficient factor	PT	APTT	Prevalence	Mode of inheritance
Hemophilia A	Factor VIII	Normal	Prolonged	1:5000†	X-linked recessive
Hemophilia B	Factor IX	Normal	Prolonged	1:30,000†	X-linked recessive
Hemophilia C	Factor XI	Normal	Prolonged	Up to 4%‡	Autosomal
von Willebrand disease	von Willebrand factor	Normal	Normal/prolonged	Up to 1%	Autosomal
Factor VII		Prolonged	Normal	1:500,000	Autosomal
Rare coagulation factor deficiencies					
Factor V		Prolonged	Prolonged	1:1 million	Autosomal
Factor II		Prolonged	Normal/prolonged	Rare§	Autosomal
Factor X		Prolonged	Normal/prolonged	1:500,000	Autosomal
Factor XIII		Normal	Normal	Rare§	Autosomal
Combined factors VIII and V		Prolonged	Prolonged	Rare§	Autosomal

*APTT = activated partial thromboplastin time; PT = prothrombin time.

†Live male births.

‡Among Ashkenazi Jews.

§Case reports.

Características de enfermedades endotelio-plaquetarias (Hemostasia Primaria Tabla 1)

Son denominadas como síndromes purpúricos que pueden ser clasificadas como púrpura verdadero (por defectos de la hemostasia) ya sea cuantitativos o cualitativos, púrpura vascular como por ejemplo vasculitis y secundario a drogas y patologías no purpúrica que simula púrpura como telangiectasia hereditaria de Rendu-Osler-Weber o síndrome de CREST.

Los síndromes purpúricos se caracterizan fundamentalmente por hemorragias cutáneas como petequias que son pequeñas hemorragias capilares asintomáticas y no palpables que se ubican en zonas de presión venosa aumentada y que respetan la planta de los pies debido a protección ejercida por el tejido subcutáneo en esa zona (Figura 1), equimosis que son hemorragias superficiales, pequeñas de color morado sin relación con fenómenos traumáticos. Y de mucosas, las que se manifiestan como epistaxis, gingivorragias o hemorragias bulosas en mucosa oral (Figura 2). En mujeres es común la presencia de menorragias que es un flujo menstrual abundante con duración mayor de tres días y metrorragias que son hemorragias entre los periodos menstruales. Entre un 15 a 20 % de las mujeres con menometrorragias tienen algún tipo de enfermedad hemoragípara como por ejemplo enfermedad de Von Willebrand.

Figura 1 (Petequias en paciente con PTI)



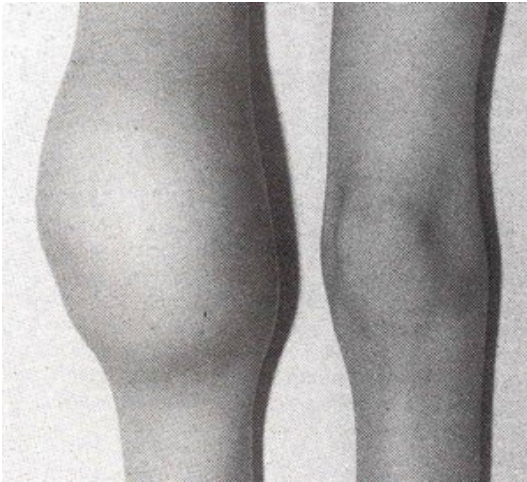
Figura 2 (hemorragias bulosas en paciente con PTI)



Características de enfermedades con trastorno de la fase plasmática o de la coagulación (Hemostasia secundaria Tabla 1)

Es la presencia de equimosis y hematomas grandes, palpables y profundos. La existencia de hemartrosis orienta claramente a un trastorno severo congénito de la coagulación como hemofilias. Las hemorragias post eventos quirúrgicos suele ser extensa y en ocasiones puede ser tardía debido a la indemnidad de la cantidad y función plaquetaria.

Figura 3 (Hemartrosis de rodilla derecha)



Laboratorio: una vez realizada la historia clínica, disponemos de una serie de exámenes para estudiar la hemostasia que debe ser usado con criterio clínico y dependiendo de los hallazgos en la historia clínica y en el examen físico. Generalmente la solicitud de exámenes cumple los propósitos de ser de screening general o para definir una anomalía específica de la hemostasia primaria o secundaria. (Tabla 3)

TABLA 3

Estudio básico de hemostasia para enfermedades hemorrágicas

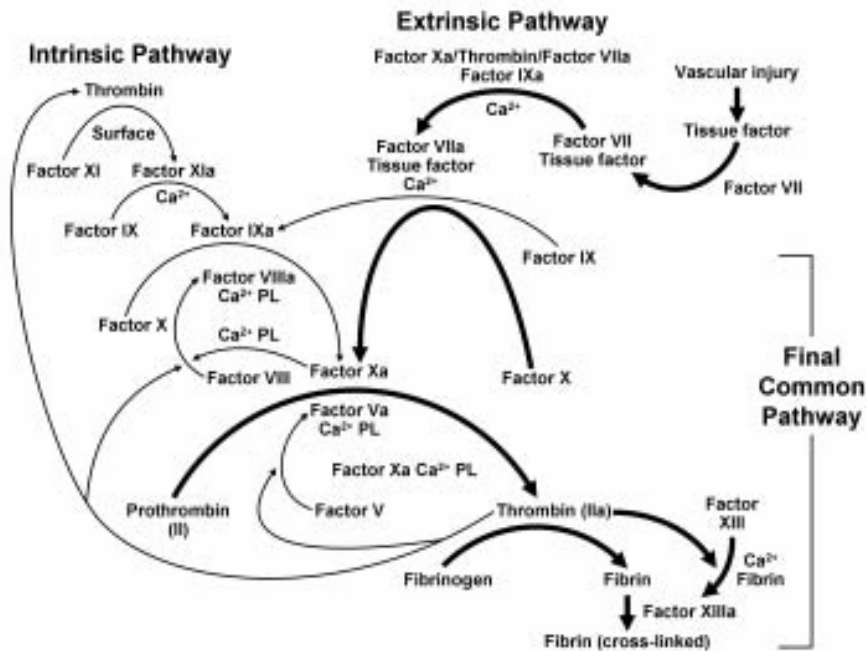
- Recuento de plaquetas
- Tiempo de sangría
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)

La solicitud de estos exámenes tiene como objetivo generalmente evaluar a un paciente que sangra, monitorizar la terapia anticoagulante y como screening preoperatorio. Para entender los resultados de estos exámenes y tomar una conducta cuando estos salen alterados se requiere un entendimiento panorámico sobre el sistema hemostático.

Generalidades sobre sistema hemostático: Cuando ocurre una injuria vascular y ocurre una rotura del endotelio se desencadena una respuesta amplia y compleja que se ha clasificado sólo con fines didácticos, ya que esto no ocurre en la realidad en etapas sino que en forma simultánea, como respuesta hemostática primaria y secundaria.

En la hemostasia primaria ocurre vaso espasmo, exposición del colágeno subendotelial llevando a adhesión plaquetaria mediado por el factor de Von Willebrand y una fase de activación y agregación plaquetaria llevando a la formación de un tapón plaquetario. En la hemostasia secundaria el factor tisular sub endotelial es expuesto y desencadena la cascada de la coagulación y la formación de coagulo hemostático de fibrina.(Figura 4)

Figura 4. Cascada de la coagulación

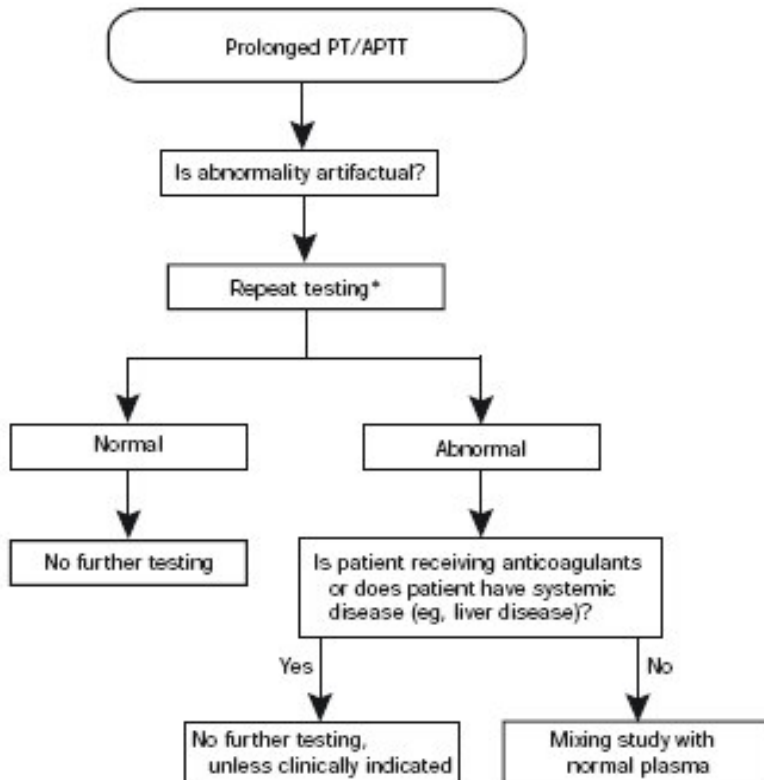


Tiempo de protrombina: es una medida de la integridad de la vía extrínseca y vía final común. Representa el tiempo en segundos en que el plasma del paciente forma el coágulo después de la adición de calcio y un activador de la vía extrínseca (tromboplastina). Deficiencia en factores que intervienen en la vía extrínseca (Factor VII) y vía final común (Factores V, X, II y Fibrinógeno) producen una prolongación del tiempo de protrombina. Para minimizar las diferencias entre los laboratorios de la sensibilidad a la tromboplastina se ha introducido el INR (Radio normalizado internacional)

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA): Es una medida de la integridad de la vía intrínseca (Kininogeno de alto peso molecular, Prekalicreína, Factores XII, XI, IX, VIII) y de la vía final común (Factores V, X, II y Fibrinógeno). Representa el tiempo en segundos en que el plasma del paciente forma el coagulo después de agregar fosfolípidos, calcio y un activador de la vía intrínseca.

Si existe una alteración de la Protrombina o del TTPA previo a la continuación de estudio, se debe descartar el uso de terapia anticoagulante y la presencia de daño hepático que conocidamente altera estos exámenes. Además se debe descartar artefactos como muestras de pacientes con eritrocitosis o sueros lipémicos e ictericos que prolongan estos tests. Si la muestra repetida permanece alterada y se ha descartado las razones anotadas previamente se procede a realizar un estudio o prueba de mezcla con plasma normal.(Figura 5)

Figura 5



Prueba de mezcla con plasma normal: En general es un examen de resorte del especialista, consiste en una mezcla 1: 1 entre el plasma del paciente y plasma normal, y se repite el test alterado ya sea Protrombina o el TTPA. Si la prueba corrige o se normaliza significa la presencia de un déficit de algún factor de la coagulación. Si la prueba no corrige significa la presencia de un inhibidor ya sea medicamentos, Inhibidores directos específicos como anti Factor VIII o inhibidores inespecíficos como anticuerpos antifosfolípidos.

En caso de pacientes con síndrome hemorrágico y TTPA prolongado que corrige con la prueba de mezcla, con protrombina normal se debe buscar algún factor deficitario de la vía intrínseca, específicamente factor VIII, IX y XI. Otros factores involucrados en la vía intrínseca como Kininogeno de alto peso molecular (HMWK), prekalicreína (PK) y Factor XII pese a su deficiencia y alteración del

TTPA no provocan hemorragias. Además algunos tipos de E de V. Willebrand pueden dar este patrón.

En caso de pacientes con síndrome hemorrágico y Tiempo protrombina prolongado que corrige con prueba de mezcla, con TTPA normal se debe buscar algún factor deficitario de la vía extrínseca, específicamente factor VII. La deficiencia de factores que son vitamina K dependientes (factores II, VII, IX y X) prolongan el Tiempo de protrombina (por déficit de factor VII sumado a déficit de factor II y X) que se observa en pacientes con baja ingesta alimentaria y en pacientes que usan anticoagulantes orales.

En caso de pacientes con síndrome hemorrágico y prolongación del tiempo de protrombina y TTPA puede deberse a deficiencia de factores en todas las vías. En la práctica clínica se observa debido a dosis supra terapéuticas de anticoagulantes, intoxicaciones con venenos anticoagulantes, enfermedad hepática severa y coagulopatías de consumo. (Tabla 4)

TABLA 4

Causes of a Prolonged Prothrombin Time (PT) and/or a Prolonged Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)		
Test result		Causes of test result pattern
PT	aPTT	
Prolonged	Normal	Inherited Factor VII deficiency Acquired Vitamin K deficiency Liver disease Coumadin administration Inhibitor of factor VII
Normal	Prolonged	Inherited Deficiency of vWf or factors VIII, IX, XI, or XII Acquired Heparin administration Inhibitor of vWf or factors VIII, IX, XI, or XII (PT may be slightly prolonged)
Prolonged	Prolonged	Inherited Deficiency of prothrombin, fibrinogen or factors V or X Combined factor deficiencies Acquired Liver disease Disseminated intravascular coagulation Heparin and coumadin administration Inhibitor of prothrombin, fibrinogen or factors V or X

Tiempo de sangría: Es un test para evaluar la integridad vascular, plaquetas y la formación del coagulo de fibrina. Tiene baja sensibilidad y especificidad debido a

su modificación por múltiples factores desde una mala técnica de realización del examen, uso de terapia antiplaquetaria o una enfermedad de la hemostasia como la enfermedad de Von Willebrand. Por lo que se ha sugerido que en ausencia de historia clínica de hemorragias, el tiempo de sangría no es predictor de hemorragias durante la cirugía, llevando a una progresiva discontinuación de este examen como evaluación preoperatoria. Se ha descrito el PFA 100 (Analizador función plaquetaria) que se prolonga en las alteraciones de la hemostasia primaria, como una alternativa al tiempo de sangría dado su mejor reproducibilidad, sin embargo, no ha demostrado una mayor sensibilidad par la detección de EvW tipo 1 aunque si para las otras variantes de la enfermedad.

Enfermedad de Von Willebrand: Es la más común de las enfermedades hemorrágicas congénitas con una prevalencia estimada de un 1 %. Es una enfermedad hereditaria de la hemostasia primaria, de tipo autosómico dominante, causada por una disminución cuantitativa o funcional del factor von Willebrand (FvW). El factor de Von Willebrand es sintetizado por las células endoteliales y megacariocitos y almacenado en los cuerpos Weibel-Palade de las células endoteliales y los gránulos alfa de las plaquetas, tiene como función participar de la unión del colágeno al receptor plaquetario GPIIb, por lo que su alteración produce un defecto de adhesión plaquetaria y cuando su déficit es severo una disminución del Factor VIII ya que el FvW une, estabiliza y transporta al factor VIII coagulante, además se une a al complejo de glicoproteínas IIb-IIIa lo que facilita la agregación plaquetaria. Se ha clasificado en tres tipos. Tipo 1 es la más frecuente con disminución cuantitativa parcial de FvW, Tipo 2 con defectos cualitativos de FvW y el tipo 3 con ausencia total de FvW. La frecuencia y gravedad de las hemorragias mucocutáneas son muy variables. La mayoría de los pacientes se presentan con un síndrome hemorrágíparo mucocutáneo leve a moderado. La epistaxis constituye el síntoma más frecuente, generalmente espontánea, que ha requerido taponamiento o cauterización. En las mujeres es frecuente las menometrorragias y hemorragias post parto. Característicamente los síntomas tienden a disminuir después de la pubertad. El laboratorio puede mostrar una prolongación del tiempo de sangría, aunque resultados normales no descartan la enfermedad. Algunos tipos de EVW pueden prolongar el TTPA debido a que el Factor VW protege de la inactivación al Factor VIII y si esta disminuido el FvW también disminuye el Factor VIII. Ante la sospecha de la enfermedad solicitar estudio complejo factor VIII para valorar alteraciones cuantitativas y cualitativas del Factor de Von Willebrand. El manejo terapéutico incluye liofilizados Factor VIII que contengan cantidades suficientes de FvW (ejemplo Humate-P®, Alphanate®), crioprecipitados o DDAVP (Desmopresina que estimula la formación endógena de FvW).

Hemofilias: Enfermedad hereditaria recesiva de la coagulación, ligada al cromosoma X, si embargo, hasta un 30-40 % de los pacientes no tienen una historia familiar de hemorragias por lo que se supone una mutación espontánea,

están caracterizadas por una alteración en la hemostasia secundaria, pueden ser de tres tipos:

- Hemofilia A, que es la más frecuente, 1 de cada 10000 nacidos vivos y se debe a déficit de factor VIII;
- Hemofilia B, 1 de cada 30000 nacidos vivos, que se debe a déficit de factor IX;
- Hemofilia C, que se caracteriza por déficit de factor XI (muy rara; en Chile se han comunicado sólo dos casos).

Los síntomas de la hemofilia están dados por las hemorragias, siendo lo más característico la hemartrosis. Además se pueden producir hematomas profundos, hemorragia quirúrgica, alveolorrágica, epistaxis. Un elemento importante es la hemorragia craneana que es la principal causa de muerte en los pacientes hemofílicos. El traumatismo puede ser de bajo impacto. Se clasifican en leves, moderadas y severas dependiendo del porcentaje de déficit del factor. Ver Tabla 5. En el laboratorio se sospecha con TTPA prolongado y se confirma con la medición del factor deficitario.

TABLA 5

		F. VIIIc %	F. IXc %	Hemorragia
Hemofilia A	Grave	<1	100	+++
	Moderada	1 – 4	100	+
	Leve	5 – 25	100	(+)
Hemofilia B	Grave	100	<1	+++
	Moderada	100	1 – 4	+
	Leve	100	5 – 25	(+)

En relación con la terapia puede usarse en forma profiláctica y manejo de la hemorragia aguda. El tratamiento de elección son los liofilizados, aunque históricamente se han usado los crioprecipitados y el plasma fresco.

TROMBOCITOPENIA

Las plaquetas son definidas como fragmentos citoplasmáticos derivadas de los megacariocitos de la medula ósea. La producción y liberación de las plaquetas

es controlada por la trombopoyetina. Permanecen en circulación por 8 a 10 días. El recuento normal plaquetario varia entre 150000 y 400000 / μL . Se define trombocitopenia cuando cae el recuento plaquetario bajo 150000 / μL . Se puede enfocar el estudio de la trombocitopenia en relación con su etiología ya sea por una disminución de la producción plaquetaria como ocurre en casos de aplasia medular o infiltración leucémica o por un aumento de la destrucción plaquetaria que puede ser Inmune como en los casos de Púrpura trombocitopénico Idiopático o No inmune como en los casos de Hiperesplenismo o Púrpura trombocitopénico trombótico. TABLA 6

TABLA 6

Classification of Thrombocytopenias
<i>Decreased platelet production</i> • Marrow failure (e.g., aplastic anemia) • Marrow infiltration (e.g., leukemia, MDS) • Marrow depression—cytotoxic drugs, radiation • Selective megakaryocyte depression—drugs, ethanol, viruses, chemicals • Nutritional deficiency—megaloblastic anemia • Hereditary causes (rare)—Fanconi syndrome, amegakaryocytic hypoplasia, absent radii syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome <i>Increased platelet destruction</i> • Immune – Idiopathic thrombocytopenic purpura – Other autoimmune states—SLE, CLL, lymphoma – Drug-induced: heparin, quinidine, quinine, gold, penicilline, cimetidine – Infectious—HIV, other viruses, malaria – Posttransfusion purpura – Neonatal purpura • Nonimmune – DIC – Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome – Cavernous hemangioma – Cardiopulmonary bypass – Hypersplenism
MDS, myelodysplastic syndrome; SLE, systemic lupus erythematosus; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DIC, disseminated intravascular coagulation.

Trombocitopenias por disminución de la producción plaquetaria: En estas condiciones la medula ósea por diferentes razones es incapaz de mantener un recuento plaquetario normal. Ocurre en neoplasias hematológicas como

Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos o No hematológicas por infiltración medular. También se observa en síndromes de falla medular como la anemia aplásica. Es frecuente de observar en pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia que destruyen las stem cell. Deficiencias nutricionales que provocan anemia megaloblásticas como déficit de Vitamina B12 y ácido fólico pueden presentarse con diferentes citopenias incluida la trombocitopenia. El alcohol induce supresión medular y puede provocar directamente trombocitopenia a lo que se suma el efecto de hiperesplenismo en los pacientes con Daño hepático crónico. Causas hereditarias son raras como la trombocitopenia amegacariocítica.

Trombocitopenias por aumento de la destrucción plaquetaria de causa inmune: Debido a sensibilización de las plaquetas por autoanticuerpos IgG e IgM que reaccionan con sitios antigénicos como receptor Gp IIb/IIIa en los casos de PTI o aloantígenos en púrpura post transfusionales.

Púrpura Trombocitopénico Idiopático: Puede ser agudo (menor de 6 meses) o crónico (mayor de 6 meses) En adultos existe un peak de incidencia entre los 20 a 40 años y una relación entre mujeres y hombres de 5:1 Se presenta clínicamente en forma asintomático y descubierta como una trombocitopenia aislada en un examen de sangre de rutina o como un síndrome purpúrico. El examen físico revela signos de hemorragia (petequias, equimosis) La presencia de esplenomegalia obliga a buscar otras causas de trombocitopenia.

Laboratorio: El hemograma muestra sólo trombocitopenia, a excepción de anemia en casos de sangrado significativo, el mielograma no es necesario para el diagnóstico, aunque se sugiere realizarlo si se planea una esplenectomía o existe sospecha de otra enfermedad hematológica. La realización de anticuerpos antiplaquetarios no es recomendada debido a que carece de sensibilidad y especificidad. Lo que es muy importante es descartar causas secundarias de PTI como otras enfermedades hematológicas ya sea Leucemia linfática crónica o Linfoma No Hodgkin (Hemograma completo y análisis de extendido periférico, descartar adenopatías), Infecciosas (VIH) y Autoinmunes (ANA, FR). Además en pacientes con antecedentes de trombosis o Abortos descartar síndrome antifosfolípidos (Anticoagulante lúpico, anticardiolipinas). Mención especial merece la trombocitopenia inducida por drogas por lo que deben ser interrogadas en la anamnesis, que puede tener un efecto directo a escala medular o por mecanismos inmunológicos. Las drogas que comúnmente causan trombocitopenia incluye: Quinina y quinidina, heparina, ranitidina, sales de oro ácido valproico, penicilinas y sulfonamidas.

Tratamiento: No todos los pacientes requieren tratamiento, esto va a depender de la sintomatología hemorrágica, el recuento plaquetario y las condiciones del paciente. Es muy distinto un paciente de 20 años, atleta con un recuento de 20000 plaquetas que intentaríamos iniciar un tratamiento precoz a otro paciente de 75 años, jubilado con actividad mínima y sin síntomas hemorrágicos pese a que

tenga las mismas 20000 plaquetas. La terapia inicial usualmente son corticoides (Prednisona 1 mg/Kg), respondiendo a esta terapia un 70-80 % de los pacientes, sin embargo sólo un 10 a 20 % mantienen remisiones prolongadas lo que obliga a buscar otras alternativas de tratamiento como esplenectomía (previo vacunación antineumocócica) logrando remisiones prolongadas en la mayoría de los pacientes, sin embargo, un 20-25 % fracasa la terapia con esplenectomía y se debe recurrir a diferentes opciones terapéuticas como pulsos de dexametasona, inmunosupresores como vincristina, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A. En casos agudos con riesgo vital o hemorragia craneana o preoperatorio se puede indicar inmunoglobulina endovenosa. Recientemente se ha utilizado anticuerpo monoclonal Anti CD 20 (Rituximab) con resultados promisorios.

Trombocitopenias por aumento de la destrucción plaquetaria de causa no inmune: Incluye varias causas como Coagulación intravascular diseminada con trombocitopenia por consumo plaquetario, Hemangioma gigante cavernoso con trombocitopenia por secuestro diagnosticado en la infancia, cirugía cardíaca con perfusión extracorpórea con trombocitopenia multifactorial dada por hemodilución y daño plaquetario por sistema de circulación extracorpórea, Hiperesplenismo como ocurre en los casos de daño hepático crónico con trombocitopenia generalmente leve a moderada y sin sintomatología hemorrágica y finalmente Púrpura Trombocitopénica Trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (PTT/SHU).

PTT/SHU: Se presenta con una pentada clínica dada por anemia hemolítica microangiopática (esquizocitos y Test de Coombs negativo), Trombocitopenia, fiebre, compromiso renal y compromiso neurológico (que puede variar desde trastornos conductuales a convulsiones y coma). En su patogenia se ha descrito una deficiencia de una metaloproteasa denominada ADAMTS 13 ya sea por razones congénitas (mutaciones) o adquiridas (autoanticuerpos anti ADAMTS 13). Esta enzima es responsable del clivaje e inactivación de los multímeros largos de factor de von Willebrand. La célula endotelial y plaquetas producen monómeros y multímeros de factor de von Willebrand. Los monómeros son difusibles, mientras que los multímeros tienen una gran capacidad de unirse a plaquetas por receptores específicos y al existir una deficiencia de esta metaloproteasa se desencadenaría la adhesión y agregación plaquetaria.

Esta enfermedad es una emergencia hematológica y ante una sospecha clínica dada por esquizocitos y Trombocitopenia sin otra causa aparente se sugiere inicio precoz de tratamiento dada la alta mortalidad de esta patología y su cambio radical con el tratamiento.

Tratamiento: En adultos se requiere recambio plasmático diario (Plasmaféresis: remueve multímeros largos de factor vW y autoanticuerpos contra ADAMTS 13) e Infusión PFC o criosupernatante que aporta metaloproteasa. Corticoides : Prednisona 1 mg/ kg o Metilprednisolona 125 mg cada 12

Pronóstico: con tratamiento sobrevida cambió de 10% a un 90% y usualmente sin daño orgánico.

Enfermedades cualitativas de las plaquetas:

Un grupo de síndromes hemorrágicos pueden ser atribuidos a anomalías de la función plaquetaria en presencia de recuentos plaquetarios normales.

Síndrome de Bernard Soulier: es una enfermedad congénita transmitida en forma autosómica recesiva. Existe una trombocitopenia discreta con plaquetas gigantes en el frotis periférico. El defecto se debe a una falla en la **adhesión** plaquetaria debido a una deficiencia o ausencia GP Ib/IX lo cual dificulta la interacción entre las plaquetas y el Factor de vW y la pared del vaso, prolongando el tiempo de sangría. Se realiza un estudio de secreción y agregación plaquetaria que muestra la incapacidad de agregar plaquetas con ristocetina en presencia de un normal FVW. El tratamiento se realiza con transfusión plaquetaria en casos de hemorragias.

Enfermedad de Glazmann: Enfermedad autosómica recesiva caracterizada por hemorragia muco cutánea. En la mayoría de los pacientes presentan hemorragia severa. En el Laboratorio se observa una prolongación del tiempo de sangría y una ausencia de agregación a todos los agonistas como ADP, Colágeno, epinefrina, trombina, y ácido araquidonato. Se debe a una deficiencia o ausencia de GPIIb/IIIa lo que impide la **agregación** plaquetaria y la posterior formación del trombo plaquetario. El tratamiento se realiza con transfusión plaquetaria en casos de hemorragias.

Se describen además anomalías de la secreción plaquetaria como síndrome de la plaqueta gris y enfermedades de pool de depósito. Requieren estudio específico en laboratorios de coagulación con tiempo de sangría y estudios de secreción y agregación plaquetaria.