

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
FACULTAD DE MEDICINA**

**ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS
EN LAS TROMBOPENIAS PERIFERICAS**

**TESIS DOCTORAL
ISABEL LOPEZ VALERO
MADRID 1993**

FE de ERRATAS

pag.	DICE	DEBE DECIR
4	"los anticuerpos anti-fosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos de isotipos IgG o IgA.....IgG, IgA o IgM adquiridos de forma espontánea o secundaria a un estímulo antigénico infeccioso farmacológico o tumoral en un terreno genéticamente abonado.
10	síndrome fosfolípido	síndrome antifosfolípido
29	tiempo de sangría prolongado.	tiempo de sangría normal.
47	el 2º párrafo está repetido.	
54	leucocitos= 1.247	leucocitos 3.247
65	Curación Asociadas: 0/5 = 0% Resistencia Asociadas: 5/5 = 100%	Curación Asociadas: 3/10 = 30% Resistencia Asoc. 7/10 =70% p<0.001

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

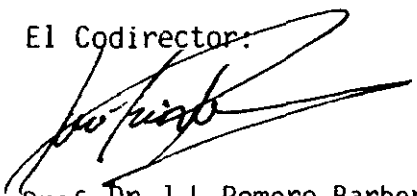
D.CARLOS PEREZ DE OTEYZA, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA (Hospital Universitario "Gómez Ulla") DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE,

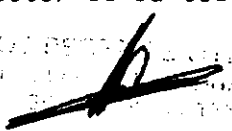
CERTIFICA: que el presente trabajo de investigación clínica, titulado: "ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS EN LAS TROMBOPENIAS PERIFERICAS" ha sido realizado por D^a ISABEL LOPEZ VALERO, bajo mi dirección y con la codirección del Prof.Asociado Dr.D.JOSE LUIS ROMERO BARBERO, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Gómez Ulla" de Madrid, y que a mi juicio cumple los requisitos exigibles para optar al Grado de Doctor, por lo cual autorizo su presentación como Tesis Doctoral.

En Madrid a 12 de Abril de 1993

El Codirector:

El Director de la tesis


Prof .Dr. J.L.Romero Barbero


Prof.Dr. C.Pérez de Oteyza
DNI 51042824 M

DNI 7794756

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:


INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA. U.C.M.

INFORMO: Que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. Isabel López Valero, titulado: "Anticuerpos antifosfolípidos en las trombopenias periféricas", dirigido por el Prof. Dr. D. Carlos Pérez de Oteyza, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público en vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento
23 de Abril de 1993

El Director del Departamento
23 de Abril de 1993


Fdo. Prof. Dr. C-Pérezagua
(fecha y firma)

A MI ESPOSO, por la paciencia, el respeto a mis ausencias, el haberme suplido con cariño en las tareas de madre con nuestros hijos y apoyarme en los momentos de desánimo.

A MIS HIJOS por el tiempo que les he quitado y no obstante recompensarme con su amor y ser el coraje que me impulsa a seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Elías Marcos Herrero, Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Militar Central Gómez Ulla, y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la U.C.M, por su participación en ésta tesis y haberme brindado la posibilidad de trabajar en su Servicio para el desarrollo de la misma.

Al Dr. Carlos Pérez de Oteyza, Profesor Titular de Medicina Interna del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid , director de ésta tesis, por su confianza, inestimable ayuda, constante estímulo, tiempo dedicado y apoyo, sin los cuales no hubiera podido terminarla.

Al Dr. Jose Luis Romero Barbero, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la U.C.M. codirector y promotor de este trabajo, por inculcar en mí la constancia y disciplina necesarias para realizarlo.

Al Dr. Ricardo Muro García, Jefe del Servicio de Inmunología del Hospital Militar Central Gómez Ulla Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la U.C.M , por su colaboración en ésta tesis.

A Dña Mª Victoria González Gutiérrez, Dña Mª del Carmen González Haro y Dña Sonsoles Martínez Hernández, Diplomadas en

enfermería del Servicio de Hematología del Hospital Militar Central Gómez Ulla, por su amistad, y desinteresada colaboración en éste trabajo

Finalmente quiero hacer constar mi gratitud a todo el personal del Servicio de Hematología del Hospital Militar Central Gómez Ulla, por su valiosa ayuda en la realización de técnicas de laboratorio necesarias para éste trabajo.

INDICE

Pag.

1. INTRODUCCION.....	4
1.1. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.....	4
1.1.1. ORIGEN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.....	5
1.2. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO.....	10
1.2.1. CONCEPTO.....	10
1.2.2. MANIFESTACIONES DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.....	11
1.2.3. DIAGNOSTICO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.....	13
1.2.4. TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO.....	15
1.3. TROMBOPENIA.....	19
1.3.1. CONCEPTO Y CLASIFICACION.....	19
1.3.2. TIPOS DE TROMBOPENIA.....	20
1.3.3. ASPECTOS DIAGNOSTICOS DE LAS TROMBOPENIAS.....	29
1.3.4. TRATAMIENTO DE LAS TROMBOPENIAS.....	33
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	42
3. MATERIAL Y METODO.....	43
3.1. MATERIAL.....	43
3.1.1. AMBITO DEL ESTUDIO.....	43
3.1.2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	43
3.1.3. VALORACION CLINICA.....	43
3.1.4. VALORACION ANALITICA.....	44
3.2. METODO.....	44
3.2.1. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS. DETERMINACION.....	45
3.2.2. ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS. DETERMINACION.....	45
3.2.3. MEDULOGRAMA.....	45
3.2.4. OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS.....	45
3.2.5. VALORACION ESTADISTICA.....	46

3.2.6.HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES.....	
TROMBOPENICOS	
3.2.7.DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESTRUCTURA DEL FICHERO R SIGMA PARA ANALISIS ESTADISTICO.....	
4.RESULTADOS.....	49
4.1.CARACTERISTICAS DE LAS TROMBOPENIAS ESTUDIADAS.....	49
4.2.DIFERENCIAS SEGUN LOS TIPOS DE TROMBOPENIAS:PTI/TROMBOPENIAS ASOCIADAS A OTROS PROCESOS.....	58
4.3.DIFERENCIAS SEGUN ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS.....	66
4.4.CORRELACIONES DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS (APA) CON DIVERSOSPARAMETROS.....	81
4.5.ANALISIS ESTADISTICO MULTIVARIANTE.....	91
4.6.ANALISIS ESTADISTICO DISCRIMINANTE.....	95
5.DISCUSION.....	98
6.CONCLUSIONES.....	104
7.BIBLIOGRAFIA	106

II: INTRODUCCION

1.1. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos, de isotipos IgG o IgA, adquiridos de forma espontánea y dirigidos contra estructuras fosfolipídicas de las membranas celulares ¹. Dichos anticuerpos son responsables de la serología luética reagínica falsamente positiva (SLFP), del anticoagulante lúpico (AL) ², y de la positividad, por técnicas de radioinmunoensayo (RIA) ³ o enzimoimmunoensayo (ELISA) ⁴, de los anticuerpos anticardiolipina (ACL) y contra otros fosfolípidos ⁵.

Este tipo de anticuerpos juegan un papel importante en las trombopenias, en particular en las púrpuras trombopénicas autoinmunes crónicas (PTA) ⁶, así como en el desarrollo de trombosis arteriales y venosas, y complicaciones obstétricas en forma de abortos o muertes fetales de repetición ^{7,8}.

Estas manifestaciones clínicas (trombopenia, trombosis, abortos) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en una persona, sin ninguna enfermedad que lo explique, se tiende a denominar Síndrome Antifosfolípido Primario (SALP) y es considerado por muchos como una nueva entidad clínica ⁹.

La SLFP o serología luética falsamente positiva, es un término utilizado cuando no existe evidencia clínica de sífilis, las pruebas treponémicas son negativas y la serología VDRL o RPR es positiva. Pangborn ¹⁰ identificó el antígeno que se fijaba a la

reagina como un fosfolípido extraído del corazón de buey, por lo que le denominó cardiolipina (CL).

El anticoagulante lúpico es un anticuerpo antifosfolipídico con actividad anticoagulante in vitro que actúa a nivel del componente fosfolipídico del complejo protrombínico de la coagulación sanguínea. Se manifiesta por la prolongación de los tiempos de coagulación fosfolípido-dependientes (tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de activación con caolin, tiempo de protrombina y test de inhibición de la tromboplastina).

La denominación de anticoagulante lúpico (AL) no es adecuada y confunde, ya que se puede encontrar en otras entidades no relacionadas con el lupus eritematoso sistémico (LES) y además sólo tiene actividad anticoagulante en el laboratorio. En efecto, paradójicamente, el AL, que se asocia in vitro a la prolongación del tiempo de coagulación, se relaciona in vivo con la presencia de trombosis en diversos territorios, tanto a nivel venoso como arterial.

En 1983, Harris et al, usando cardiolipina (CL) purificada y un anticuerpo anti-Ig humana marcado, desarrollan los métodos más sensibles para detectar AAFL. Estas técnicas que permiten cuantificar el anticuerpo (IgG, IgM, o IgA), son 200 a 400 veces más sensibles que el VDRL y se correlacionan bien con el AL en la mayoría de los estudios. Además, dichas técnicas, se han podido estandarizar en los últimos años.

1.1.1.ORIGEN DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS:

El origen de los AAFL es desconocido. Se describieron

inicialmente en pacientes con LES, que sigue siendo la enfermedad en la que se detectan con más frecuencia y a títulos más elevados¹¹. No obstante, también se han detectado en pacientes con infecciones: síndrome de inmunodeficiencia adquirida¹², rickettsiosis, lepra, tuberculosis, paludismo, mononucleosis infecciosa¹³, neoplasias sólidas y hematológicas¹⁴, fármacos* (procainamida, clorpromacina, hidralacina, quinina y en general los que pueden producir lupus inducido por fármacos), insuficiencia renal crónica, enfermos con edad avanzada, inmunodeficiencias primarias y otras colagenosis.

Es posible que un estímulo antigénico infeccioso, farmacológico o tumoral, en un terreno genéticamente abonado, desencadene la formación de AAFL. El hallazgo de AAFL en varios miembros de una familia sin LES orienta hacia esta hipótesis. Algunos autores piensan que los AAFL podrían ser la consecuencia de un fenómeno de reactividad cruzada frente a fosfolípidos bacterianos.

La técnica del hibridoma¹⁵ ha demostrado que el AL puede reaccionar con ADN bicatenario, cardiolipina (CL) y fosfatidiletanolamina hexagonal. El epítipo responsable de esta múltiple reactividad cruzada no se conoce, pero podría no ser único. Algunos estudios realizados con anticuerpos monoclonales anti-ADN han demostrado reactividad cruzada con la CL, mientras los anticuerpos monoclonales contra la CL reaccionan con el ADN¹⁶. Ello se ha intentado explicar por la similitud estructural del enlace fosfodiéster de los nucleótidos del ADN con la región polar de la CL.

Tanto los trabajos clínicos como los de laboratorio muestran que los pacientes con AAFL sin otra enfermedad autoinmune pueden

presentar anticuerpos antimitocondria, antiplaqueta, anti-ADN, o antimúsculo esquelético.

Los anticuerpos antifosfolípidos se han relacionado con un conjunto de manifestaciones clínicas (Tabla I1). Las más conocidas y aceptadas son la trombosis arterial y/o venosa, la trombocitopenia generalmente inmune y las pérdidas fetales en forma de abortos de repetición ¹⁷. Las otras manifestaciones relacionadas con los AAFL se han descrito de forma puntual y no todos los autores coinciden en que sean atribuibles a éstos. En el caso del anticoagulante lúpico observado en pacientes con infección por VIH no suelen ocurrir complicaciones hemorrágicas salvo cuando existe trombopenia o hipoprotrombinemia asociadas ¹⁸.

Tabla I1: ENFERMEDADES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Inmunológicas:

Lupus eritematoso sistémico. Síndrome Lúpico inducido por fármacos (quinidina, fenotiazidas, hidralacina).

Enfermedad mixta del tejido conectivo. Dermatomiositis.

Enfermedad de Behcet. Síndrome de Sjögren.

Anemia hemolítica autoinmune. Tiroiditis de Hashimoto.

Púrpura trombocitopénica Idiopática.

Miastenia grave. Vasculitis.

Infecciosas:

Mononucleosis Infecciosa.

Lepra. Tuberculosis. Sífilis.

Rickettsiosis. SIDA.

Neoplásicas:

Mieloma múltiple. Enfermedad de Hodgkin. Linfoma no hodgkiniano.

Carcinomas (colon, cervix, próstata).

Otras Enfermedades:

Aterosclerosis. Mielofibrosis. Diabetes mellitus.

Linfedema congénito. Condromalacia. Enfermedad de Degos.

Enfermedad de Von Willebrand. Síndrome de Guillain-Barré.

Embarazo y personas aparentemente sanas.

Manifestaciones clínicas relacionadas con anticuerpos antifosfolípidos.

Manifestaciones sistémicas.

Trombosis arterial y/o venosa recurrente.

Abortos o muertes fetales de repetición.

trombocitopenia autoinmune.

Anemia hemolítica Coombs positiva.

Manifestaciones neurológicas no trombóticas.

Corea

Epilepsia

Neuropatía de Jamaica

Mielitis transversa

Migraña

Hipertensión arterial por embolismos de repetición o trombosis

Manifestaciones cutáneas

Lívido reticularis

Primaria

Secundaria: lupus eritematoso sistémico o síndrome de Snedon

Enfermedad de Behcet

Ulceras cutáneas isquémicas

Enfermedad de Degos

Síndrome postparto

Eclampsia

Demencia multiinfártica

Endocarditis.

1.2.SINDROME FOSFOLIPIDO PRIMARIO:

1.2.1. Concepto:

El conjunto de manifestaciones descritas anteriormente (tabla I1) , especialmente trombosis arterial y/o venosa, trombocitopenia y abortos de repetición, en personas con AAFL positivos sin ninguna enfermedad que lo explique se tiende a denominar síndrome antifosfolípido primario (SAFP), que para muchos autores es considerado una nueva entidad clínica ¹⁹.

Harris ha sido el primer autor en establecer criterios diagnosticos para esta nueva entidad, que ha denominado anecdóticamente "síndrome del cisne negro". El síndrome contempla aquellos aspectos clínicos claramente relacionados con los AAFL: presencia de trombosis arterial y/o venosa, pérdidas fetales de repetición y trombocitopenia así como parámetros de laboratorio: existencia de AAFL de clase IgG o de AL demostrado mediante técnicas de inhibición con FL y AAFL de clase IgM ²⁰.

Para considerar que un paciente tiene este síndrome debe reunir un dato clínico y otro de laboratorio demostrados de forma repetida en un mínimo de dos ocasiones con un intervalo de dos meses.

Antes de establecer el diagnóstico de SAFL debería descartarse un LES según los criterios de la American Rheumatism Association ARA ²¹ Así, parte de los pacientes con SAFP presentan otros fenómenos autoinmunes como: anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN, prueba de Coombs positiva, anticuerpos anti-ENA o trombocitopenia autoinmune, habituales en el LES, por lo que suelen ser etiquetados de LES incompletos o colagenosis indeterminadas.

Por otra parte, algunos de los pacientes con LES presentan manifestaciones clínicas atribuibles a los AAFL²². Además, algún paciente con AAFL ha desarrollado un LES y es posible que un cambio en los criterios de la ARA pueda cambiar la tipificación de los pacientes con SAFL o LES.

1.2.2.MANIFESTACIONES DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO:

Trombosis: para explicar este fenómeno²³ se ha involucrado una disminución de la actividad prostaciclina, aumento de la agregabilidad plaquetaria, inhibición de la fibrinólisis y más recientemente se intenta explicar a través de un déficit de proteína C²⁴. No obstante, los niveles plasmáticos de dicha proteína no siempre son tan bajos como para explicar las trombosis.

Abortos y Muertes Fetales de Repetición: Hughes y col.²⁵ estudiaron 21 pacientes con abortos y encontraron que 16 de ellas presentaban AL o niveles elevados de AAFL. Las muertes intrauterinas se producen en cualquier periodo del embarazo, aunque con más frecuencia en el segundo y tercer trimestre.

Muchas de estas pacientes no tienen ninguna enfermedad autoinmune demostrable y a menudo se presentan solamente con abortos o muertes fetales intrauterinas y escasos síntomas o signos de afección inmunológica que no llegan a definir ninguna enfermedad concreta.

De cualquier modo estas complicaciones obstétricas²⁶ se quieren relacionar con trombosis placentarias, que no siempre pueden demostrarse histológicamente. Otra posibilidad sería la hipotética acción de los AAFL sobre FL de la membrana

trofoblástica, que bloquearía el anclaje del receptor para el factor de crecimiento trofoblastico.

Trombocitopenia: La relación entre trombocitopenia y AAFL sigue siendo una incognita.No obstante recientemente Infante Rivard et al en un estudio sobre 116 enfermos con LES y otras enfermedades inmunológicas, encontraron unos niveles elevados de AAFL del isotipo IgG en 30 de 43 enfermos con trombocitopenia ²⁷.

En dicho estudio existía también una fuerte correlación entre los niveles elevados de AAFL-IgG y el grado de trombocitopenia ²⁸ Así de los 20 pacientes con los niveles más elevados de AAFL-IgG, el 80% tenía trombocitopenia. Otros estudios posteriores han confirmado también estos hallazgos.

Es interesante saber que en estos pacientes la plaquetopenia severa no protege de la trombosis, habiéndose descrito un mayor riesgo trombotico cuando las cifras de plaquetas se sitúan entre 50.000 y 150.000 por ml. Por otra parte, se han descrito casos aislados de PTI con anticuerpos antifosfolípidos elevados.

Afección del Sistema Nervioso Central:

La afección del sistema nervioso central producida por la alteración vascular secundaria a las trombosis (accidentes vasculares cerebrales y demencia multiinfartica) es la más frecuentemente observada ²⁹. Es posible que los AAFL reaccionen directamente con el tejido cerebral y estén implicados en la patogenia de algunas de las manifestaciones neurológicas que presentan los pacientes con síndrome antifosfolípido.

Las manifestaciones neurológicas que se han asociado con la presencia de AAFL son: amnesia global transitoria, migraña, epilepsia, corea, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré ³⁰ ³¹. Sin embargo en otros estudios no se han corroborado algunas de estas asociaciones.

Otras manifestaciones clínicas:

En algunas series de enfermos ha sido descrita la asociación de AAFL con livedo reticularis y accidente vascular cerebral (Síndrome de Snedon) ³², lesiones valvulares cardiacas (endocarditis de Libman-Sacks, insuficiencia mitral), anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans, neutropenia, hipertensión arterial toxemia gravídica y un síndrome postparto ³³ caracterizado por la asociación de fiebre, neumonitis, pleuritis, infartos pulmonares y miocarditis.

1.2.3. DIAGNOSTICO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO:

La serología lúetica falsamente positiva (SLFP), el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina ³⁴ son tres métodos para detectar anticuerpos antifosfolípidos, pero desconocemos si los tres métodos determinan los mismos anticuerpos con diferente sensibilidad, o cada uno tiene una especificidad distinta. En todos ellos se utilizan antígenos comerciales más o menos purificados pero de composición diferente.

En el caso de SLFP de tipo reagínico se utiliza como antígeno un compuesto fosfolipídico formado por cardiolipina, colesterol y fosfatidilcolina. Tanto el colesterol como la CL son antigénicos pero dada la composición es de suponer que la positividad manifieste la presencia de AAFL. Algunos trabajos demuestran una

buena correlación entre SLFP, AL y AACL, pero no todos.

No obstante, si se practicaran técnicas de ELISA utilizando el mismo antígeno la correlación aumentaría. Aunque la serología luética falsamente positiva no se considera criterio de laboratorio para el diagnóstico de Síndrome antifosfolípido, su hallazgo de forma reiterada en un enfermo nos debe poner en la pista de que el paciente es portador de Anticuerpo Antifosfolípido (AAFL o APA).

El punto crucial es la relación entre el anticoagulante lúpico (AL) y el anticuerpo antifosfolípido (AAFL o APA) ³⁵, así como la necesidad de determinar ambos.

Para detectar el AL también se utilizan diversos preparados comerciales. En general se obtienen de cerebro animal o de veneno de serpiente según los métodos de coagulación empleados, pero en la actualidad se tiende a realizar el tiempo de caolin, el tiempo de tromboplastina hística diluida o el tiempo de veneno de vívora de Russell diluido bien sea juntos o por separado ³⁶. Parece conveniente realizar el primero y uno de los otros dos para determinar el AL.

Recientemente ha vuelto a cobrar importancia el tiempo de incubación en la detección del AL, que pondría de manifiesto AL de poca actividad, y se obtendría así mayor sensibilidad diagnóstica y clínica.

Harris ha propuesto unos criterios para el diagnóstico del síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos. Estos criterios agrupan una serie de manifestaciones clínicas que con mayor frecuencia se asocian a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (trombosis arterial y/o venosa, abortos de repetición y trombocitopenia), junto a parámetros de laboratorio (AL

y AAC). Para el diagnóstico de este síndrome se requerirá como hemos expuesto con anterioridad un criterio clínico y otro analítico como mínimo, con la condición de que los AAF sean positivos en más de una ocasión, separados por un intervalo superior a 8 semanas.

1.2.4. TRATAMIENTO DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO PRIMARIO.

No existe en este momento una terapéutica capaz de eliminar o curar la presencia de AAFL en estos pacientes. Como es lógico se han ensayado tratamientos inmunosupresores con corticoides, citostáticos ³⁷ y/o plamaféresis, pero la mejoría sólo ha sido transitoria, y aunque se ha descrito la desaparición espontánea de AAFL, este fenómeno no se ha podido documentar hasta ahora en ningún paciente con Síndrome antifosfolípido primario (SAAFP).

En el tratamiento de las trombosis nos encontramos con la dificultad de no conocer bien el mecanismo, con que pueden ser arteriales y/o venosas, a veces de repetición y porqué persiste de forma constante el factor de riesgo trombótico o los AAFL.

En algunos trabajos se ha intentado establecer criterios para definir aquellos pacientes con mayor riesgo trombótico, pero siempre existe un grupo de pacientes asintomáticos que reúne las mismas características. Esto hace que el tratamiento preventivo o profiláctico de las trombosis no se realice habitualmente.

La fase aguda de la trombosis venosa se suele tratar con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales ³⁸, como

cualquier tipo de trombosis.No es habitual asociar fármacos inmunosupresores en esta fase aunque podría ser de utilidad en ciertos casos.

Las trombosis arteriales, como los AVC, el infarto de miocardio o la gangrena periférica, se suelen tratar con antiagregantes y/o anticoagulantes ³⁹, sin tampoco asociar fármacos para disminuir las cifras de AAFL.

El tratamiento aislado con antiagregantes plaquetarios es poco utilizado y se han descrito casos con recidivas trombóticas al dejar la anticoagulación a pesar de seguir con el tratamiento antiagregante.

El siguiente problema que se plantea es el tiempo con que debe mantenerse el tratamiento en pacientes con AAFL y trombosis, dado el riesgo de padecer nuevos episodios de trombosis. En la actualidad muchos pacientes se mantienen con anticoagulación y antiagregación de forma continuada.

Las pérdidas fetales de repetición y sobre todo las que ocurren en fases avanzadas de la gestación (muerte fetal intrauterina) son una importante complicación para las mujeres con AAFL ⁴⁰. Lubbe ⁴¹ Branch ⁴² consiguen gestaciones a término tras tratamiento con 40 mg al día de prednisona y 75 mg al día de ácido acetilsalicílico durante la gestación. En su experiencia de 8 casos tratados, pueden conseguirse buenos resultados con dosis inferiores de ambos fármacos. Estas tres experiencias anteriores tuvieron en

conjunto una supervivencia fetal del 80%. Para otros autores el uso de prednisona y aspirina no siempre ha resultado eficaz.

En estas pacientes se han observado efectos secundarios de los corticoides como acné, cambios faciales cushingoides, candidiasis oral, absceso facial, neumonía, insuficiencia adrenal postparto, aplastamiento vertebral o infección por micobacterias. Para evitar estos efectos algunos grupos han ensayado la aspirina sola a dosis de 100 mg/día en tres casos y la heparina o ambas, con buen resultado ⁴³.

Otra terapéutica posible para evitar los abortos de repetición es el uso de altas dosis de gammaglobulina intravenosa ⁴⁴. La falta de efectos secundarios hace muy atractivo dicho tratamiento aunque posee un precio muy elevado. No obstante su rápida acción la hace aconsejable en situaciones de sufrimiento fetal.

Para valorar la eficacia de los distintos tratamientos se ha iniciado un estudio multicéntrico en mujeres con AAFL y pérdidas fetales de repetición ⁴⁵, que se clasifican en dos grupos. El primero está compuesto por pacientes con antecedentes de al menos tres muertes fetales o abortos, y el segundo por mujeres con AAFL sin antecedentes de muertes fetales o abortos de repetición. A las pacientes del grupo primero les será asignado aleatoriamente un tratamiento con prednisona y a dosis bajas de aspirina o anticoagulación, mientras que a las del segundo grupo les será asignada aspirina a dosis bajas o placebo.

En las mujeres con AAFL se aconseja hacer control obstétrico por medio de ecografía, Doppler ⁴⁶, ya que es el método más eficaz para el seguimiento. La trombopenia puede llegar a ser intensa, y entonces debe tratarse como una púrpura trombocitopénica idiopática.

En general estos pacientes responden bien a los corticoides pero algunos desarrollan trombocitopenias cíclicas al dejar la medicación. Ante esta situación se ha ensayado el tratamiento con inmunosupresores no esteroideos, la esplenectomía o las gammaglobulinas a altas dosis ⁴⁷.

1.3.TROMBOCITOPENIA

1.3.1.CONCEPTO Y CLASIFICACION.

Se consideran trombocitopenias los estados que evolucionan con cifras de plaquetas inferiores a 100.000/ml de sangre.

Las trombopenias pueden deberse a una alteración de la producción de los megacariocitos en la médula ósea: Trombocitopenias Centrales o a una afectación de las plaquetas circulantes: Trombopenias Periféricas ⁴⁸. Estas últimas, a su vez, pueden subdividirse en las ocasionadas por alteraciones de la distribución normal entre el torrente sanguíneo y el bazo: Trombopenias Periféricas por Hiperesplenismo y en las producidas por destrucción, tanto generalizada dentro del torrente circulatorio como en el interior de algún órgano en particular: Trombocitopenias por Trombocitolísis.

Las trombocitopenias periféricas siempre cursan con un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula ósea. Por el contrario, las trombocitopenias centrales habitualmente cursan con una disminución o ausencia de megacariocitos en la punción medular. Aunque en ocasiones pueden observarse casos de trombocitopenias centrales con cifras normales de megacariocitos que presentan alteraciones morfológicas (plaquetopenias con trombopoyesis ineficaz) o sin ellas (macrotrombocitopenias).

El estudio de la vida media de las plaquetas marcadas con Cr-51 ó In-111 ha permitido una mayor precisión del mecanismo de producción de los variados y múltiples estados trombocitopénicos,

de tal modo que las trombocitopenias megacariocíticas pueden dividirse según que la vida media plaquetaria sea normal o acortada, lo que ocurre en la mayoría de ellas. Entre éstas últimas se distinguen las debidas a mecanismos inmunológicos o a otros motivos. La clasificación patogénica (ver tabla I2) se basa fundamentalmente en el examen de la médula ósea.

Con este criterio se distinguen los siguientes grupos ^{4o}:

1.3.2. TIPOS DE TROMBOPENIA:

TROMBOCITOPENIAS AMEGACARIOCITICAS:

Cursan con reducción o ausencia de megacariocitos en la médula ósea debido a:

a) Depresión medular por infecciones, agentes tóxicos de tipo profesional o medicamentoso o sustancias radiactivas.

b) Invasión de la médula por células anormales (leucemia leucosarcoma, cancer metastásico).

c) Insuficiencias medulares (aplasias, hipoplasias idiopáticas, mieloesclerosis). En este grupo procede también incluir la trombopenia congénita que existe en el síndrome de Fanconi.

TROMBOPENIAS MEGACARIOCITICAS:

En este grupo hemos de distinguir las que cursan con vida media plaquetaria normal y las que se acompañan de una vida plaquetaria acortada.

Las trombocitopenias megacariocíticas con vida plaquetaria normal aparecen en casos de anemia perniciosa y síndrome de

Wiskott-Aldrich, aunque la forma que se observa con mayor frecuencia en nuestro medio es la macrotrombocitopenia estructural, caracterizada por la presencia de una trombopenia moderada y ligero aumento de la silueta esplénica en la gammagrafía.

Probablemente también se puede incluir en este grupo las trombocitopenias inducidas por alcohol y el raro déficit de trombopoyetina.

Trombopenias con vida media acortada:

El acortamiento de la vida de las plaquetas a menos de 5 días (normal de 6-10 días) puede deberse a causas inmunológicas o no inmunológicas. Desde nuestro punto de vista tienen mayor interés las trombopenias inmunológicas, que son aquellas en las que se detecta un aumento de inmunoglobulinas (G ó M) sobre su superficie.

Las trombopenias de causa inmune pueden aparecer de forma aguda o crónica. Generalmente, las trombopenias agudas inmunes son secundarias a infección o medicamentos, aunque en ocasiones resulta difícil determinar el proceso desencadenante. Por el contrario, en las trombopenias inmunológicas crónicas con frecuencia no se halla el proceso causal, denominándose por este motivo púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) ⁵⁰.

En otros casos, las trombopenias crónicas secundarias se presentan asociadas a enfermedades de patogenia inmunológica, como lupus eritematoso, inmunodeficiencias adquiridas, leucemia linfática crónica, sarcoidosis, etc.

Tabla I2: Clasificación de las Trombopenias.

I.- TROMBOPENIAS AMEGACARIOCITICAS

1.-Depresión de la médula ósea por diversos agentes.

2.-Invasión de la médula ósea por células anormales (neoplásicas).

3.-Insuficiencias medulares de otro orden.

II.-TROMBOPENIAS MEGACARIOCITICAS.

1.-Con vida media plaquetaria normal, que aparece en casos de:

-Anemia Perniciosa.

-Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

-Síndrome de Wiskott-Aldrich.

2.-Con vida media plaquetaria acortada:

A) De Mecanismo Inmunológico

-Formas agudas:

-Infecciones.

-Medicamentos.

-Neonatal:

-Madre trombopénica.

-Incompatibilidad plaquetaria materno-fetal.

-Formas crónicas:

-Púrpura Trombopénica Idiopática (PTI)

-Sintomática (Lupus eritematoso sistémico y

Síndromes Linfoproliferativos)

B)De mecanismo no Inmunológico.

-Septicemia.

-Hiperesplenismo.

-Asociada a Hemangioma Cavernoso.

-Cuadros Microangiopáticos y Síndromes de CID.

TROMBOPENIAS INMUNOLOGICAS AGUDAS:

Las trombopenias inmunológicas agudas son secundarias a medicamentos o procesos víricos y lo más probable es que se deban a inmunocomplejos, al igual que la observada en varones homosexuales con infección por VIH ⁵¹.

Se caracterizan por la aparición brusca de púrpura, especialmente en forma de petequias o flictenas en las mucosas; trombopenia muy acentuada; plaquetas con vida muy corta y, sobre todo, duración autolimitada del proceso, que en general no supera los tres meses.

Las trombopenias inmunológicas agudas asociadas a infecciones generalmente ocurren en niños ⁵² después de sufrir procesos víricos o recibir vacunaciones antivíricas. El periodo intermedio entre la púrpura y la infección precedente es de 1 a 2 semanas, por lo que frecuentemente el proceso causal pasa inadvertido y se diagnostican de trombopenia idiopática. Suelen durar de uno a dos meses.

Los medicamentos que con más frecuencia ocasionan púrpura trombopénica aguda por mecanismo inmunológico son entre otros la apronalida, la quinina y la quinidina, pero también pueden provocarla la digitoxina, la clorpromacina, los derivados de la clorotiazida, el meprobamato, la fenilbutazona, las sulfamidas, el oro, los antihistamínicos y la heparina ⁵³.

Las manifestaciones hemorrágicas de las púrpuras trombopénicas inmunológicas inducidas por fármacos son de tipo agudo y de gran intensidad, pero transitorias, ya que el medicamento es eliminado rápidamente en la mayoría de los casos. Las plaquetas prácticamente desaparecen, pero vuelven a los valores normales 4 o 5 días después de suspender la medicación.

Consideración especial merece la trombocitopenia secundaria a heparina ⁵⁴, cuya frecuencia se ha incrementado al generalizarse el tratamiento con este medicamento anticoagulante. Esta trombopenia inmune difiere de la inducida por otros medicamentos, en que se acompaña de más signos trombóticos que hemorrágicos. Esto se ha atribuido a un factor de agregación plaquetaria dependiente de la heparina que se ha hallado en la fracción IgG del suero. Los anticuerpos parecen dirigidos contra un complejo plaqueta-heparina, pero es posible que exista alguna interacción heparina-anticuerpo, con la posibilidad de que estos últimos complejos puedan directamente agregar plaquetas circulantes.

También pueden producirse por inmunización trombopenias neonatales, cuya duración es breve ⁵⁵. Así mismo debe considerarse la trombopenia por isosensibilización postnansfusional.

TROMBOPENIAS INMUNOLOGICAS CRONICAS:

Dentro de este grupo hay que considerar las secundarias y la idiopática o enfermedad de Werhof. Las formas crónicas secundarias aparecen frecuentemente asociadas como manifestación sintomática de algunos procesos autoinmunitarios, especialmente el lupus

eritematoso sistémico ⁵⁶ y también en los síndromes linfoproliferativos ⁵⁷.

La púrpura trombopénica asociada a lupus eritematoso, que ocurre en el 10 al 15% de los casos, puede manifestarse durante años como forma pura o monosintomática del lupus. Una alta incidencia familiar y la frecuencia compartida de los antígenos de los sistemas HLA y DRw2 relaciona ambas enfermedades.

A menudo se comprueba la aparición de trombopenias de tipo inmune en enfermos afectos de cirrosis hepática. También pueden producirse trombopenias inmunes secundarias a hipertiroidismo ⁵⁸, sarcoidosis, trasplante de médula ósea, como un mecanismo de enfermedad del injerto contra el huesped, y en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Actualmente es obligado incluir en este grupo la trombopenia asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ⁵⁹, tan frecuente en pacientes con drogadicción por vía intravenosa y varones homosexuales ⁶⁰.

En estos pacientes la trombocitopenia puede manifestarse en el momento de la infección aguda o aparecer en cualquier fase de la infección por VIH.

Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes asintomáticos con infección VIH tienen unas plaquetas inferiores a 150.000 /mm³, mientras que en el 25-45% de los pacientes con SIDA puede presentarse trombocitopenia ⁶¹.

La trombocitopenia asociada a VIH puede estar condicionada por alcohol, adulterantes de drogas, hepatitis, HTP e hiperesplenismo,

purpura inducida por drogas, CID, PTT e invasión medular por neoplasias o infecciones oportunistas. Sin embargo, dicha trombopenia no se asocia a los anteriores factores y cursa con características de PTI clásica, hablándose de PTI asociada a VIH.

La patogenia de la PTI-VIH no es bien conocida. Se han aceptado dos hipótesis: 1-Existencia de anticuerpos plaquetarios específicos y 2-Acción de complejos inmunes y complemento sobre la membrana plaquetaria ⁶².

Sin embargo, recientemente BALLEM y col.⁶³ han podido comprobar que en la trombocitopenia asociada a infección VIH el acortamiento de la supervivencia plaquetaria es menor que el existente en los pacientes con PTI y trombopenia de igual magnitud, demostrándose además que en la infección por el VIH está disminuida la producción de plaquetas por acción vírica directa sobre el megacariocito: "megacariocito descuidado", como ha sido denominado ⁶⁴.

PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA:

La púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune es la púrpura trombocitopénica más frecuente, la más común de las citopenias inmunes y una de las enfermedades hematológicas no malignas más habituales en la consulta de un servicio de hematología.

La PTI se define, por exclusión como una trombopenia aislada, con número normal o aumentado de megacariocitos en la médula, sin

otra enfermedad o alteración subyacente, no atribuible a afección vírica o bacteriana ni a la acción de tóxicos químicos o medicamentosos ⁶⁵.

El mecanismo patogénico fundamental se debe a la eliminación prematura y seleccionada, por las células del sistema mononuclear fagocítico, de las plaquetas cubiertas por anticuerpos ⁶⁶. En aquellos enfermos cuyas plaquetas tienen sólo pequeñas cantidades de IgG en su superficie, el principal lugar de eliminación probablemente es el bazo.

No se conocen los antígenos plaquetarios frente a los cuales se forman los anticuerpos en la PTI, lo más probable es que se trate de antígenos presentes en la glucoproteína IIb de prácticamente todas las plaquetas normales, y también del sistema actina-miosina, lo que revela su verdadero carácter autoinmune ⁶⁷.

Según CASTILLO y CASALS (ya citados y a quienes estamos glosando en este apartado), existe una relación directa entre la cifra de plaquetas y su grado de viabilidad. Asimismo, hay una razonable buena relación con la respuesta terapéutica.

La principal función del bazo en la PTI es secuestrar y/o destruir las plaquetas sensibilizadas por los autoanticuerpos (de donde deriva el efecto terapéutico inmediato de la esplenectomía en la PTI) ⁶⁸.

Por lo general, en los brotes de la enfermedad las plaquetas descienden a menos de 50.000/ml, y en ocasiones son tan escasas que se hallan por debajo de 6.000/ml elementos, o incluso prácticamente ausentes. A veces oscilan entre 50.000/ml y 100.000/ml (trombopenias moderadas), o entre 100.000/ml y 150.000/ml (trombopenias discretas), con escasa o nula manifestación hemorrágica; estos episodios constituyen los periodos de remisión de la enfermedad. Sin embargo, con frecuencia aparecen trombopenias intensas sin signos purpúricos.

La morfología de las plaquetas revela abundancia de megatrombocitos coincidiendo con microtrombocitos (anisocitosis plaquetaria).

El acortamiento de la vida de las plaquetas y la presencia de anticuerpos antiplaquetas son característicos de la enfermedad y se manifiestan en la mayoría de los enfermos. El acortamiento de la vida plaquetaria se advierte mediante la transfusión de plaquetas marcadas con Cr-51 o In-111 y la observación de su supervivencia en el enfermo.

TROMBOPENIAS CON ACORTAMIENTO DE LA VIDA MEDIA PLAQUETARIA DE MECANISMO NO INMUNOLOGICO:

Este tipo de trombopenias ocurren principalmente en casos de sepsis, en síndromes hiperesplénicos, en asociación con hemangiomas cavernosos, en procesos microangiopáticos y en los síndromes de coagulación intravascular diseminada.

1.3.3.ASPECTOS DIAGNOSTICOS DE LAS TROMBOPENIAS:

Son manifestaciones clínicas características de las trombocitopenias la púrpura petequial y/o equimótica, las epistaxis, las gingivorragias y las metrorragias. Menos frecuentes son las hemorragias retinianas o del humor vítreo y las hemorragias en las meninges. Estas últimas son de graves consecuencias por su localización y ocurren especialmente en las trombocitopenias por aplasia o leucemia. La hematuria es poco frecuente, al igual que las hemorragias digestivas ⁶⁶ .

Desde el punto de vista clínico la PTI se puede dividir en dos entidades: la forma aguda infantil, y la forma crónica del adulto que afecta preferentemente a mujeres entre 15 y 45 años, de la que puede segregarse el subgrupo recientemente identificado de adultos mayores de 45 años con una forma más grave de PTI que es refractario al tratamiento.

Datos de Laboratorio: el descenso de las cifras de plaquetas se acompaña de la alteración de las siguientes pruebas de la hemostasia: fragilidad capilar, tiempo de sangría prolongado y retracción deficiente del coágulo.

El examen de la médula ósea permite distinguir entre trombopenias megacariocíticas y trombopenias amegacariocíticas.

En las trombopenias megacariocíticas, la investigación de la vida media de las plaquetas marcadas con Cr-51 o In-111 permite comprobar el acortamiento de la supervivencia y constatarlo por medio de la detección de la radiactividad externa, el lugar de su

secuestro ⁷⁰.

La determinación de Anticuerpos Antifosfolípidos es otro parámetro importante a tener en cuenta, ya que está descrita su asociación a las trombopenias, siendo éstas la tercera manifestación más frecuente en los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos ⁷¹. Al principio se reconoció en los pacientes con AL ⁷² y posteriormente en los enfermos con concentraciones elevadas de anticuerpos anticardiolipina (AAFL) de clase IgG ⁷³. En estos casos la trombocitopenia puede ser grave y explicaría, junto al déficit adquirido de factores de la coagulación, los escasos fenómenos hemorrágicos que se han visto en estos pacientes, incluso en los casos sometidos a cirugía mayor ⁷⁴. La mayor parte de pacientes con AAFL y trombopenia presentan cifras de plaquetas entre 50.000 y 150.000 cel/ml, y en lugar de cursar con hemorragias, precisamente por las características de los anticuerpos antifosfolípidos, están expuestos a trombosis.

Para la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos empleamos el TTI (Test de inhibición de tromboplastina) que de ser positivo nos indica la existencia de anticoagulante lúpico circulante y que es una forma indirecta de evaluar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales han sido evaluados* mediante ELISA. También empleamos en su detección el tiempo de activación con caolin, que resulta alargado.

También tiene interés la dosificación de anticuerpos antiplaquetarios: PAIgG, que puede confirmar el origen inmunológico de la trombocitopenia, y la determinación del volumen plaquetario, cuyo aumento refleja un recambio aumentado como consecuencia de la

mayor destrucción de las plaquetas ⁷⁵.

En cualquier caso, frente a un brote agudo de trombopenia, incluso sin causa aparente, nunca podremos afirmar, si no es después de observar su evolución posterior, si se trata de un proceso agudo autolimitado, del primer brote de una PTI, o de la primera manifestación de una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico.

Las pruebas diagnósticas del carácter inmunológico de la trombopenia pueden medir dos fenómenos diferentes:

a) la fijación de los anticuerpos a las plaquetas y

b) acontecimientos secundarios al proceso inmune, como agregación, lisis, activación del complemento o fagocitosis.

El acontecimiento inicial en la mayoría de las formas de trombopenia inmune es la unión de inmunoglobulinas o complejos inmunes sobre las plaquetas ⁷⁶, es por ello por lo que la medición de las inmunoglobulinas fijadas a aquellas constituye el método de diagnóstico más sensible. No obstante se requiere el uso de pruebas cuantitativas ya que es habitual la presencia de niveles relativamente elevados de IgG asociados a plaquetas normales ⁷⁷.

Existen varios métodos para determinar los anticuerpos antiplaquetarios IgG (PAIgG), pueden dividirse en cuatro grandes grupos ⁷⁸:

a) Pruebas de inhibición, que dependen de del bloqueo de una reacción que implica determinantes antigénicos de IgG.

b) Pruebas de fijación directa en las que se emplea antisuero de inmunoglobulina antihumana heteróloga o derivada del hibridoma, marcado con I-125, fluoresceína o enzimas.

c) Pruebas de inmunoprecipitación.

d) Pruebas que utilizan proteína A estafilocócica marcada con enzima o I-125 que fija el fragmento Fc de IgG.

Con todas estas pruebas pueden demostrarse niveles aumentados de IgG en las plaquetas de practicamente todos los enfermos con signos evidentes de trombocitopenia inmunológica ⁷⁹, cualquiera que sea la causa y la prueba empleada. En cambio se detecta un porcentaje más bajo de resultados positivos (alrededor de 60%) si se evalúan anticuerpos en el suero.

Los test útiles que miden fenómenos secundarios al efecto inmune son menos sensibles que los ensayos de fijación directos. Sin embargo, sirven en el estudio de aloanticuerpos y anticuerpos relacionados con fármacos.

Aunque las técnicas corrientes empleadas para la detección de anticuerpos antiplaquetarios en el suero o fijados a las plaquetas no distinguen entre IgG y complejos de IgG unidos a un antígeno, en las trombopenias autoinmunes crónicas existen distintas evidencias de que los complejos inmunes no son los responsables del proceso

80.

1.3.4. TRATAMIENTO DE LAS TROMBOPENIAS:

El tratamiento sintomático incluye una serie de medidas terapéuticas que, no influyen sobre la patogenia de la enfermedad y que tienen un efecto hemostático variable.

Glucocorticoides: ejercen un efecto hemostático comprobado por una disminución de la fragilidad capilar, además actúan aumentando las cifras de plaquetas. El efecto densificador capilar se logra con pequeñas dosis diarias de prednisona de 0'25 mgr/kgr de peso o aún menores. Con frecuencia el efecto se consigue precozmente, después de algunas horas de la administración del medicamento. No hay pruebas de que otros preparados de esteroides suprarrenales aventajen a la prednisona ⁸¹.

Antifibrinolíticos Sintéticos: se emplean el ácido epsilon-aminocaproico(EACA) y el ácido Tranexámico: 1-aminometilciclohexano-4-carboxílico(AMCHA). Ambos pueden administrarse por vía oral o intravenosa. El primero a la dosis diaria de 100 mg/kg de peso, repartida cada 4 horas. El segundo posee un efecto superior, por lo que son suficientes dosis diarias de 10 mg/kg de peso.

El mecanismo de acción del efecto hemostático sintomático de esta medicación en los estados trombopénicos aún no se ha podido aclarar con certeza, pero en principio está contraindicado cuando existe un síndrome de coagulación intravascular.

Transfusión de Plaquetas: el aporte de plaquetas es un recurso terapéutico de urgencia para yugular o prevenir hemorragias en los casos de trombocitopenias muy graves, en particular

amegacariocíticas ⁸².

El tratamiento etiopatogénico de las trombopenias amegacariocíticas, y el de las megacariocíticas con vida plaquetaria normal (distrombopoyéticas), sólo procede cuando se conoce el agente etiológico y existe un remedio específico para el mismo.

En las trombopenias inmunológicas secundarias a medicamentos e infecciones, además de suprimir el medicamento o realizar, si es posible, el tratamiento antiinfeccioso, se debe iniciar terapéutica con glucocorticoides a dosis de prednisona equivalentes a 1 mg/kg de peso.

Hay que señalar que, en las trombopenias medicamentosas, con frecuencia la cifra de plaquetas se normaliza súbitamente, en cuyo caso se puede cesar la administración de corticoides.

En las trombopenias neonatales por transferencia de anticuerpos de la madre, lógicamente el tratamiento de elección es la exanguinotransfusión ⁸³. En los casos de transmisión de autoanticuerpos la curación por lo general sobreviene espontáneamente en la primera quincena de vida sin dejar secuelas y sin que se produzcan recaídas.

En la púrpura postransfusión, la administración de plaquetas es ineficaz y hasta peligrosa ⁸⁴. La exanguinotransfusión parece ser útil y aún mejor la plasmaféresis. En la púrpura trombótica trombopénica y síndrome hemolítico urémico, aparte del tratamiento clásico con glucocorticoides, se ha introducido recientemente la

terapéutica con fármacos antifuncionalismo plaquetario, aunque no existen pruebas convincentes de su utilidad.

TRATAMIENTO DE LA PURPURA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA:

Al no disponer de terapéutica específica podemos emplear las tres medidas siguientes:

- a) Administración de glucocorticoides a dosis altas ⁸⁵.
- b) Esplenectomía ⁸⁶.
- c) Quimioterapia Inmunosupresora ⁸⁷.

Estas medidas sólo se deben aplicar en los brotes hemorrágicos de la enfermedad pues la enfermedad de Werhof es un proceso crónico que evoluciona por brotes. Además, no existe una relación estrecha entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas. Por otra parte, la normalización de la cifra de plaquetas es prácticamente imposible de mantener de modo continuado.

La norma es iniciar el tratamiento con glucocorticoides, y si éstos no consiguen el efecto requerido o existe contraindicación para su empleo, se recurre a la esplenectomía; la terapéutica citostática inmunosupresora suele utilizarse ante la ineficacia o contraindicación de los procederes anteriores

Glucocorticoides en la PTI: Se inicia el tratamiento con dosis altas de prednisona de 1'5 a 2 mgr/kgr de peso diarios durante 15 días; como norma, durante la tercera semana de tratamiento se suprime gradualmente la medicación. Con esta pauta la

sintomatología hemorrágica cesa o disminuye notablemente en la mayoría de los casos y con menor frecuencia (40-50%) se corrige la cifra de plaquetas **. En menos del 20% de los casos no hay respuesta a las dosis de ataque indicadas, en cuyo caso no deben continuarse mas de 3 semanas; pues de lo contrario aparece un síndrome de Cushing yatrogénico, con diabetes, psicosis, necrosis aseptica de las epífisis óseas, infecciones intercurrentes, etc.

Tras el tratamiento de ataque, como terapéutica de mantenimiento sintomática pueden administrarse pequeñas dosis de corticoides (como máximo 0.25 mgr/kgr día de prednisona), que administradas a periodos discontinuos pueden mantener al enfermo en estado de remisión clínica. Esta medicación puede simultanearse o asociarse con fibrinolíticos sintéticos por vía oral.

Si después de un periodo de remisión clínica aparece un nuevo brote hemorrágico, se puede repetir el tratamiento intensivo inicial, pero ante un tercer brote aparecido después de un corto periodo de remisión, procede la indicación de esplenectomía o quimioterapia inmunosupresora.

Esplenectomía en la PTI: está indicada en las circunstancias siguientes:

a) Falta de respuesta clínica tras administrar los corticoides.

b) Repetición de los brotes hemorrágicos, en un plazo inferior a 6 meses, después de dos curas con dosis de ataque de prednisona.

c) Insuficiente efecto de las dosis de mantenimiento de esteroides.

Sin embargo, existen circunstancias en las que la esplenectomía debe indicarse incluso antes: enfermos diabéticos y con úlcera gástrica, en los que el tratamiento con corticoides está contraindicado; personas mayores de 50 años e hipertensos arteriales en quienes los peligros de hemorragia cerebral por hipertensión, arterioesclerosis, etc. son mayores, además de su tendencia aumentada a la osteoporosis.

La remisión de la PTI, con normalización completa de la cifra de plaquetas tras la esplenectomía se consigue en el 50 al 60% de los pacientes; pero una remisión clínica más o menos duradera se logra en el 90% de los casos ** .

Se debe señalar el riesgo de infección grave, generalmente neumocócica tras la esplenectomía, especialmente en los niños, incluso asociada con coagulación intravascular diseminada y síndrome de Waterhouse-Friderichsen, por lo que esta conducta terapéutica debe ser excepcional en menores de 14 años. Por ello se recomienda la vacunación antineumocócica previa esplenectomía y asimismo el tratamiento profiláctico mediante penicilina.

Quimioterapia Inmunosupresora en la PTI: En los casos de fracaso de la terapéutica con corticoides y de la esplenectomía, se recurre a los medicamentos que deprimen la multiplicación y las funciones de las células inmunológicamente competentes.

Se han utilizado la 6-mercaptopurina, o mejor aún la azatioprina ⁹⁰, ambos a la dosis diaria de 2.5 mgr/kg de peso, así como la ciclofosfamida (2-3 mg/Kg), vincristina (1.5 mg/m²) y vimblastina ⁹¹, que han proporcionado algún resultado. Se ha empleado también la ciclosporina en casos muy graves de PTI refractaria al tratamiento ⁹².

El tratamiento citostático debe durar varios meses y requiere una esmerada vigilancia, debido al riesgo de aplasia medular.

En caso de leucopenia acentuada (inferior a 2.000 leucocitos por microlitro) se interrumpirá la medicación, para reemprenderla cuando aquella se haya recuperado.

Otras Terapéuticas de la PTI:

Inmunoglobulinas por vía intravenosa a altas dosis (0.4 gr/kg/día durante 5 días), han producido incrementos bruscos aunque transitorios, de la cifra de plaquetas en un número considerable de casos. La respuesta más significativa se produce en niños y en enfermos esplenectomizados ⁹³.

Su mecanismo de acción se basa en la eliminación de partículas recubiertas de anticuerpos, bloqueando los receptores de células fagocíticas que se fijan a la porción Fc de la IgG. En la actualidad se piensa que intervienen además mecanismos más complejos.

Se recurre a esta terapéutica para el control de los brotes hemorrágicos agudos o graves ⁹⁴ que no responden a los corticoides y para la preparación de intervenciones quirúrgicas en enfermos de

PTI en los que están contraindicadas las opciones terapéuticas clásicas o en los que se consideran que son resistentes a ellas.

Danazol: es un potente inhibidor gonadotrópico con actividad antigestágena anabólica y andrógena, ha proporcionado elevaciones de la cifra de plaquetas en algunos pacientes por vía oral, y puede ser útil como sustituto del tratamiento prolongado con corticoides o, incluso asociado a ellos ³⁴.

La dosis de 200 a 400 mgr diarios parece que es la adecuada. Los efectos secundarios del danazol son cefaleas, aumento de peso, mialgias y calambres musculares, hirsutismo y piel grasosa. Está contraindicado en el embarazo ya que conduce a anomalías congénitas.

El mecanismo de acción de este fármaco se ejerce en primer lugar, como los esteroides, disminuyendo la expresión del receptor del fragmento Fc de los macrófagos, y por tanto disminuye la posibilidad de unión del complejo anticuerpo-plaqueta con su posterior retirada de la circulación ³⁵.

En segundo lugar, el danazol probablemente actúa produciendo una modificación de las subpoblaciones linfocitarias T, con aumento de las células CD4+ CD45R+ CDw29- (población inductora supresora), que potencia la actividad supresora TCD8+, y de este modo disminuye la secreción de anticuerpos por las células B.

La correcta valoración del papel de las inmunoglobulinas, del recambio plasmático y del danazol en el tratamiento de la PTI está dificultada por la heterogeneidad de los enfermos tratados, las múltiples terapéuticas asociadas y la caprichosa forma de evolución de la PTI.

Interferón Alfa: Puede ejercer su acción en la PTI actuando directamente sobre la población linfocitaria B efectora, inhibiendo la formación de anticuerpos antiplaquetarios.

Se emplea a dosis de 3 MU por vía subcutánea, 3 días a la semana y con una duración de 4 semanas. La respuesta máxima se produce sobre las 2 semanas y siempre es transitoria, no confirmándose los efectos retardados tras la supresión de la terapéutica ⁹⁶.

La disminución en la cifra plaquetaria descrita en algunos casos obliga a ser muy cautos en su administración manteniendo un estrecho control.

Inmunoadsorción con proteína A estafilocócica: La inmunoadsorción extracorpórea del plasma por procedimientos de aféresis con columnas conteniendo proteína A estafilocócica tiene como función retirar anticuerpos o complejos inmunes, basada en su afinidad por la proteína A ⁹⁷.

Se realiza aféresis 1 o 2 veces por semana, necesitando entre 2 y 10 sesiones para obtener la respuesta. Han limitado su uso su elevado coste y la presencia ocasional de reacciones severas con fiebre, hipotensión, edemas, vómitos, etc. Por ello es necesario realizar más estudios para valorar su eficacia.

Anticuerpos Monoclonales: Su infusión intravenosa produce un marcado incremento transitorio de la cifra plaquetaria. En la actualidad no está disponible para su utilización considerándolo todavía un tratamiento experimental.***

Transfusión de plaquetas: Se transfunde 1-1.5 U/10 kg cada 4-6 horas como soporte transitorio de la hemostasia. La infusión previa de gammaglobulina a dosis altas iv de 0.4 g/kg en 3 horas, prolonga la supervivencia de plaquetas transfundidas **.

Plasmaféresis: Sólo en casos con urgencia relativa y refractariedad a dosis altas de gammaglobulina y metil-prednisona está justificado combinar plasmaféresis durante 3 días seguida de infusión de gammaglobulina a dosis de 1g/kg/día durante 2 días, comenzando al finalizar la tercera plasmaféresis **.

2: OBJETIVOS

1º Averiguar la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos AAFL (APA) en la trombopenias megacariocíticas.

2º Establecer el significado clínico, valor pronóstico e implicaciones terapéuticas de la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos en las trombopenias estudiadas.

3º Correlacionar los AAFL con otros parámetros, clínico-biológicos e inmunopatológicos, que nos permitan diferenciar los distintos grupos etiopatogénicos de las trombopenias megacariocíticas.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1.MATERIAL

3.1.1.Ambito de estudio: el trabajo se ha realizado en el HOSPITAL MILITAR UNIVERSITARIO "GOMEZ ULLA" de Madrid, en el Servicio de Hematología: Dr. E.Marcos Herrero y Dr. J.L.Romero Barbero, con la colaboración del Servicio de Inmunología del mismo centro: Dr. R.Muro García, todos ellos Profesores Asociados del DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

3.1.2.Sujetos del estudio: Hemos estudiado 82 pacientes con trombopenia periférica, exigiendo para su inclusión en el estudio:

1) que tuvieran una cifra de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³, comprobada en tres recuentos seriados de sangre periférica recogida en EDTA y en citrato

2) que en el estudio de médula ósea los megacariocitos estuvieran representados en número normal o aumentado.

De estos 82 pacientes 44 eran hombres (53.6%) y 38 mujeres (46.4%), siendo la edad media del total de la muestra estudiada de 56.29 ±21.

Las características etiopatogénicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados se exponen en el capítulo de resultados, especialmente en las tablas R1-R5.

3.1.3.Valoración clínica: en todos los casos se realizó una historia clínica detallada, con especial referencia a los

antecedentes familiares, transfusionales, trombosis, infecciones, procesos

reumatológicos, medicamentos recibidos, abortos de repetición y cirugía extracorpórea; asimismo en todos los casos se hizo una exploración física general, buscando especialmente púrpura, adenopatías y organomegalias.

3.1.4.Valoración analítica: en todos los pacientes se hizo un estudio hematológico de sangre periférica y médula ósea, con hematimetría: recuento de hematíes; leucocitos; plaquetas; hematocrito; hemoglobina; volumen corpuscular medio; hemoglobina corpuscular media; concentración de hemoglobina corpuscular media; fórmula leucocitaria; volumen plaquetario medio y determinación de la velocidad de sedimentación globular. Test de Coombs (directo e indirecto), estudio de coagulación (TTPA, TP, Fib, PDF), y el test de inhibición de la tromboplastina (TTI) para detectar la existencia de anticoagulante circulante "tipo lupus".

Así mismo en todos los casos estudiados se hicieron determinaciones de bioquímica elemental (autoanalizador DAX 1,2,3,4) y proteinograma electroforético; proteína C, ASLO, factor reumatoide, inmunoglobulinas, complemento, crioglobulinas y crioaglutininas, anticuerpos antinucleares; serología luética y vírica: hepatitis, VIH, rubeola, citomegalovirus.

3.2.METODO

3.2.1.ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS: en todos los pacientes con trombopenia se determinó la existencia de anticuerpos

antifosfolípidos por el método ELISA: Asserachrom APA Diagnostica Stago (8).

Esta técnica se basa en utilizar un equipo provisto de una placa de microtitulación de 96 pocillos, recubierta y saturada con fosfolípidos. Los plasmas diluidos se introducen en los pocillos. Si hay anticuerpos antifosfolípidos en los plasmas problema se unirán a los de la placa, de forma que la utilización de un segundo anticuerpo anti IgGAM humana unida a alfa peroxidasa, y la posterior adicción de sustrato OPD, nos pondrá de manifiesto la presencia o no de estos anticuerpos antifosfolípidos en la muestra.

3.2.2.ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS. DETERMINACION: se han determinado en los casos seleccionados de trombopenia megacariocítica, mediante el Citómetro de flujo FACSCAN, Becton-Dickinson, aunque en los casos estudiados entre octubre 90 y Diciembre 91 la determinación se hizo por método de "inmunocaptured".

3.2.3.MEDULOGRAMA: A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó estudio de médula ósea por punción esternal, aceptando sólo aquellos que presentaban un número normal o aumentado de megacariocitos.

3.2.4.OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS: en los casos seleccionados se hizo una ecografía abdominal para establecer la existencia de hepato o esplenomegalia.

Recogida de Datos: se empleó una hoja para la recogida de datos

clínicos, evolutivos y analíticos de cada paciente, cuyo modelo figura al final de este capítulo.

3.2.5. VALORACION ESTADISTICA: Con el conjunto de datos clínicos, hematométricos, bioquímicos y evolutivos se diseñó una base de datos bioestadística, de 48 variables (numéricas y cualitativas), cuya estructura y definición de variables también queda recogida al final de este capítulo.

Variables Cuantitativas: edad; TTPA; TP; fibrinógeno; diferencia de TTI (TTIDIF); leucocitos; linfocitos; hematíes; velocidad de sedimentación globular; plaquetas recogidas en EDTA; plaquetas recogidas en Citrato; IgG; IgM; IgA; C3; C4.

Variables Cualitativas: sexo; sangrado; bazo; adenopatía; aborto; trombosis; PDF; Anticuerpo lúpico circulante (AC LUPICO); Anticuerpo antifosfolípido (APA); Síndrome Antifosfolípido (SAFOSFOL); Anticuerpos antiplaquetarios (AC Plaquetarios); Plaquetas Gigantes; Función Hepática; Función Renal; Función Tiroidea; Anticuerpo VIH (ACVIH); Marcadores Hepatitis; Protein C Reactiva; Factor Reumatoidre; Anticuerpos Antinucleares; Anticuerpos Antitiroglobulina; Crioglobulinas; Crioaglutininas; Diagnostico (Asociadas, Consumo, PTI); Tratamiento (Médico, Quirúrgico); Evolución (Curación, Resistencia).

Con todos estos datos se pudieron separar dos grupos de trombopenias a la vista de su positividad o negatividad respecto al TTI (determina la existencia de anticoagulante Lúpico circulante) y/o positividad o negatividad de Anticuerpos

Antifosfolípidos, con el fin de investigar que características analíticas, clínicas, y evolutivas respecto al tratamiento presentaban, y si el hecho de poseer un tipo específico de anticuerpos (Anticuerpos Antifosfolípidos) las diferencia frente al resto de las trombopenias periféricas.

Para incluir en uno u otro grupo a los pacientes se estudió la positividad de Anticuerpos Antifosfolípidos mediante determinación por ELISA y la positividad del Test de inhibición de la tromboplastina, considerando la positividad de una y/o las dos pruebas efectuadas como datos de inclusión en un grupo u otro de trombopenias.

Los datos fueron analizados con un ordenador INVES PC-X-30 turbo, mediante el paquete estadístico R-SIGMA 1990 de HORUS HARDWARE S.A., para establecer las diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los pacientes AAFL positivos y AAFL negativos.

Igualmente se compararon los pacientes que cumplían los criterios de HARRIS para el síndrome antifosfolípido frente a aquellos en que dicho síndrome antifosfolípido era negativo.

También se realizaron comparaciones entre las trombopenias agrupadas según su etiología: idiopáticas (PTI) frente a aquellas otras que eran secundarias (asociadas) a procesos inmunológicos conocidos: infecciones (VIH, Hepatitis), enfermedades reumáticas, colagenosis, etc.

Finalmente se han buscado correlaciones entre la positividad de

los AAFL y los diversos parámetros inmunológicos, clínicos y evolutivos estudiados.

En general, para el análisis estadístico, hemos empleado las pruebas paramétricas del programa RSIGMA, al nivel de significación $p < 0.05$, según el manual de referencia del mismo y "El Método Estadístico en la Investigación Médica" de J.L.CARRASCO¹⁰⁰

A continuación figuran la hoja de recogida de datos de los pacientes y la definición de las variables de la base de datos bioestadística RSIGMA.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES TROMBOPENICOS

NOMBRE

Nº HISTORIA

Resumen de historia:

Antecedentes:

Transfusiones:

Familiares (Hª Familiar)

Infecciones:

Intervenciones:

Medicamentos y motivo:

Exploración:

Hemangiomas:

Bazo:

Higado:

Adenopatias:

Purpura:

ANALITICA:

Hematimetria.-

Htes.	Htº.	Hb.	VCM.	HCM.			
Leucocitos.-		S.-	C.-	M.-	L.-	E.-	B.-
Plaquetas EDTA			Citrato.-				
Test Sacarosa.-							

Coagulación:

TTPA.-	C.-	T.P.-	Fib.-	PDF.-
Anticuerpos Antifosfolipidos.-				

INMUNOHEMATOLOGIA:

Crioaglobulinas:

Crioaglutininas:

Coombs Directo:

Coombs Indirecto:

BIOQUIMICA:

SMAC II	T. BIL	Mg/dl	GLUH	mg/dl	PO4	Mg/dl
	CA	mg/dl	GGT	U/l	K	MEQ/L
	CHOL	Mg/dl	SGOT	U/L	NA	MEQ/L
	CPK	U/L	SGPT	U/L	PRO	G/dl
	CREA	Mg/dl	IRON	MCG/dl	TRIG	Mg/dl
			LDH	U/L	BUN	Mg/dl
			AP	U/L	UA	Mg/dl

Proteinograma: PT.- ALB.- L₁.- L₂.-

Pruebas Reumaticas: PCK.- ASLO.- FR.-

INMUNOLOGIA:

Imunoglobulinas: IgG.- IgA.- IgM.-

Complemento.- C₃ C₄

AUTOINMUNIDAD:

MED. NUCLEAR:

JgE.-

Hormonas Tiroideas.-

MED. PREVENTIVA:

Marcadores de Hepatitis.-

V.I.H.-

Otros.-

OTRAS:

Eco Hepato Esplenica.-

Scanner.-

Hemangiomas y aneurismas

ANTICUERPOS ANTIPLAQUETARIOS:

DEFINICION DE LAS VARIABLES Y ESTRUCTURA DEL FICHERO RSIGMA PARA ANALISIS
ESTADISTICO DE LA BASE DE DATOS: "APA-TROMBOPENIAS"

- * 1.- NOMBRE: TEXTO Long. máxima=8
- 2.- EDAD: NUMERO
- 3.- SEXO: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
 - 1.- HOMBRE
 - 2.- MUJER
- 4.- SANGRADO: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
 - 1.- SI
 - 2.- NO
- 5.- BAZO: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
 - 1.- SI
 - 2.- NO
- 6.- ADENOPATIA: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como SANGRADO
- 7.- ABORTO: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como SANGRADO
- 8.- TROMBOSIS: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como SANGRADO
- 9.- TTPA: NUMERO
- 10.- TP: NUMERO
- 11.- FIBRINOGEN: NUMERO
- 12.- PDF: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 13.- TTI: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 14.- TTIDIF: NUMERO
- 15.- ALUPCIR: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 16.- APA: GRUPO Categorías=2 Respuestas=1
 - 1.- POSITIVO
 - 2.- NEGATIVO

17.- SAFOSFOL: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
18.- ACPLAQUET: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
19.- LEUCOCITOS:	NUMERO		
20.- LINFOCITOS:	NUMERO		
21.- HEMATIES:	NUMERO		
22.- VELOCIDAD:	NUMERO		
23.- PLAQE:	NUMERO		
24.- PLAQC:	NUMERO		
25.- VOLPLAQMED: 2.- GIGANTE	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
26.- FHEPATICA: 1.- NORMAL 2.- ALTERADA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
27.- FRENAL: Como FHEPATICA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
28.- FTIROIDEA: Como FHEPATICA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
29.- ACVIH: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
30.- HEPATITIS: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
31.- PCREACTIVA: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1
32.- FACREUMATOIDE: Como APA	CUALITATIVA	Categorías=2	Respuestas=1

- 33.- ANUCLEARES: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 34.- TIROGLOBUL: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 35.- IGG: NUMERO
- 36.- IGA: NUMERO
- 37.- IGM: NUMERO
- 38.- IGE: NUMERO
- 39.- C3: NUMERO
- 40.- C4: NUMERO
- 41.- CRIOGLOBUL: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
- 42.- CRIOAGLUT: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 43.- COOMBSDIR: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 44.- COOMBSIND: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
Como APA
- 45.- DIAGNOSTIC: CUALITATIVA Categorías=3 Respuestas=1
1.- INMUNOLOG
2.- CONSUMO
3.- IDIOPATICA
- 46.- TRATAM: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
1.- MEDICO
2.- QUIRURGICO
- 47.- EVOLUCION: CUALITATIVA Categorías=2 Respuestas=1
1.- CURACION
2.- RESISTENCIA
- 48.- COMENTARIO: TEXTO Long. máxima=205

4. RESULTADOS

En este capítulo exponemos los resultados agrupados mediante tablas, realizando simultáneamente un comentario explicativo sobre los aspectos más importantes.

4.1-CARACTERISTICAS DE LAS TROMBOPENIAS ESTUDIADAS.

En las tablas R1 y R2 expresamos la estadística básica (media \pm desviación típica) de todas las variables cuantitativas en el conjunto de la muestra de trombopenias estudiadas, mientras que en las tablas R3, R4 y R5 recogemos los datos cualitativos globales del total de la muestra de pacientes trombopénicos.

EDAD Y SEXO:

Hemos estudiado un total de 82 pacientes con trombopenia periférica (megacariocítica) (tabla R1) con edades comprendidas entre 17 y 91 años: media 56.29 y desviación típica 21.03, de los cuales 38 (46%) eran mujeres y 44 (54%) varones (tabla R3).

HEMATIMETRIA Y HEMOSTASIA:

El rango de la trombopenia fué de 99, con un valor mínimo de 1.000 y un máximo de 100.000 cel/ml, siendo el valor medio 64.000 para EDTA y 62.000 para Citrato. Con respecto al volumen medio plaquetario, en la tabla R4 se expresa el porcentaje de casos en que se detectaron plaquetas gigantes (13%). En la tabla R1 se muestra la estadística básica de los datos cuantitativos (media \pm

DT) relativos a hematies, leucocitos y plaquetas, determinadas éstas últimas con EDTA y Citrato.

Desde el punto de vista de las pruebas de hemostasia (tabla R1), el tiempo parcial de la tromboplastina activada (TTPA) mostró un rango de 2.77, con un valor mínimo de 0.63 y un máximo de 3.4. El índice de protrombina (TP) varió entre 40 y 100% (rango = 60). El fibrinógeno presentó un valor mínimo de 125 mg/ml y máximo de 500mg/ml. Se detectaron productos de degradación del fibrinógeno en 5% de los casos estudiados (tabla R4).

ASPECTOS CLINICOS:

Como puede apreciarse en la tabla R2, presentaron hemorragia un tercio (33%) de nuestros pacientes trombopénicos. Mientras que sólo dos de las 38 mujeres estudiadas tenían antecedente de aborto (5%). Hubo un 6% de trombosis y un 2% de casos con adenopatías en el conjunto de la muestra estudiada.

Debemos mencionar que algunos de nuestros pacientes trombopénicos presentaban alteraciones bioquímicas de la función renal (16%) o hepática (14%), estos últimos con positividad de los marcadores de la hepatitis por virus B. Dos pacientes tenían anticuerpos contra el VIH y diez casos (14%), mostraban alteraciones de la función tiroidea (ver tabla R3).

ASPECTOS INMUNOLOGICOS:

Los valores de las inmunoglobulinas y fracciones del

complemento (media \pm DT), figuran en la tabla R2.

El anticoagulante lúpico circulante detectado mediante el test de inhibición de la tromboplastina (TTI) fué positivo en 27 casos (33%), como puede apreciarse en la tabla R4. Sin embargo, los anticuerpos antifosfolípidos detectados por ELISA fueron menos frecuentes, pués sólo los encontramos en 17 de nuestros pacientes (21%). Los anticuerpos antiplaquetarios sólo pudimos determinarlos en 22 trombopenias, pero fueron positivos en casi la mitad (45%) de los pacientes estudiados en tal sentido.

Así mismo, en la tabla R4 tambien figura la incidencia de positividad de proteina C reactiva, factor Rematoide, etc. Merece la pena resaltar que un 16% de nuestras trombopenias mostraron positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA). Con respecto a otros datos es llamativo que las crioaglutininas eran positivas en la cuarta parte (25%) de los pacientes en que se determinaron.

EVOLUCION Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

*** De los 41 casos de trombopenia que presentaron cifras de plaquetas inferiores a 40.000 o sangraron, 35 recibieron medicación (Corticoides y Danazol), mientras que se efectuó la esplenectomía en 6 casos (15%). Con el mencionado tratamiento** (fármacos o esplenectomía) se obtuvo una buena respuesta logrando la curación de 19 de los 41 casos tratados (66%). Por el contrario 10 casos fueron resistentes al tratamiento empleado y por tanto de mal pronóstico (34%). En el resto de nuestros pacientes la cifra de plaquetas, aunque disminuida, fué suficiente para mantener una

adecuada hemostasia (ver tabla R5).

DIAGNOSTICO ETIOLOGICO:

Desde el punto de vista etiopatogénico, hemos separado las trombopenias periféricas estudiadas en tres grupos:

PTI: trombocitopenias crónicas autoinmunes sin causa demostrada y que encontramos en un número de 61 casos (74%)

ASOCIADAS: trombocitopenias inmunitarias secundarias o asociadas a procesos víricos, reumáticos o colagenósicos, de las que encontramos en nuestro estudio 16 casos (20%): Rubeola (1), VIH (2), Vitíligo (1), Hepatitis B (3), Lupus Eritematoso Sistémico (1), Artritis Reumatoide (2), Cirrosis Biliar Primaria (1), TB (1), Síndrome de Sjögren (1), Miastenia Gravis (1), Hipertiroidismo (2).

CONSUMO: secuestro esplénico o hipertensión portal secundaria a hepatopatía crónica, con una incidencia total de 5 casos (6%).

Con este último grupo etiológico, por su pequeño tamaño, no hemos realizado comparación estadística de medias y porcentajes frente a los otros dos grupos etiológicos de trombopenias; no obstante se ha efectuado al final el análisis discriminante lineal frente a las Asociadas.

Tabla R1
ESTADISTICA BASICA DEL CONJUNTO

VARIABLE	MEDIA	DESV.TIP.
EDAD (años)	56.29	21.03
<u>HEMATIMETRIA:</u>		
Leucocitos (cel/ml)	1247.67	2623.30
Linfocitos (cel/ml)	1855.49	895.52
Hematías (mill/ul)	4.45	0.54
Velocidad	13.78	12.63
Plaquetas EDTA (cel/ml)	64229.3	29443
Plaquetas Citrato (cel/ml)	62146.7	28910.2
<u>HEMOSTASIA:</u>		
TTPA	1.13	0.33
TP (%)	86.69	14.82
Fibrinógeno mgr%	303.88	86.71
TTIDIF	0.13	0.13

Tabla R2

ESTADISTICA BASICA DEL CONJUNTO

VARIABLE	MEDIA	DESV.TIP.
<u>INMUNOGLOBULINAS:</u>		
IGG (mgr/dl)	1348.73	495.70
IGA (mgr/dl)	273.50	169.97
IGM (mgr/dl)	151.21	196.55
<u>COMPLEMENTO:</u>		
C3 (mgr/dl)	96.83	25.21
C4 (mgr/dl)	22.92	7.97

Tabla R3
DATOS GLOBALES DEL CONJUNTO

VARIABLE	FREC.	PORCENT. %
<u>SEXO:</u>		
-Hombre	44/82	53.65
-Mujer	38/82	46.34
<u>SIGNOS CLINICOS:</u>		
-Sangrado	27/79	34.17
-Esplenomegalia	7/79	8.86
-Adenopatía	2/78	2.56
-Aborto	2/38	5.25
-Trombosis	5/78	6.41
<u>PATOLOGIA ASOCIADA:</u>		
-F.Hepática Alterada	11/80	13.75
-F.Renal Alterada	13/80	16.25
-F.Tiroidea Alterada	10/73	13.69
<u>MARCADORES VIRICOS:</u>		
VIH	2/79	2.53
Hepatitis B	10/77	12.98

Tabla R4

DATOS GLOBALES DEL CONJUNTO

VARIABLE	FREC.	PORCENT. %
DATOS INMUNOLOGICOS		
Prot.C Reactiva	6/73	8.21
Fact. Reumatoide	5/73	6.84
AC. Antinucleares	12/76	15.78
AC. Antitiroglobulina	8/70	11.42
AC. LUPICO	27/82	32.92
AC.ANTIFOSFOLIPIDO	17/82	20.73
AC.PLAQUETARIO	10/22	45.45
<u>S.A.FOSFOLIPIDO</u>	32/82	39.02
<u>OTROS DATOS:</u>		
Crioglobulinas	4/55	7.27
Crioaglutininas	14/55	25.45
Coombs Directo	0	0
Coombs Indirecto	2/55	3.63
PDF +	4/73	5.47
PLAQUETAS GIGANTES	10/74	13.51

Tabla R5

DATOS GLOBALES DEL CONJUNTO

VARIABLE	FREC.	PORCENT. %
<u>DIAGNOSTICO:</u>		
-Asociadas	16/82	19.51
-Consumo	5/82	6.09
-Idiopática	61/82	74.39
<u>TRATAMIENTO:</u>		
-Médico	35/41	85.36
-Quirúrgico	6/41	14.63
<u>RESPUESTA:</u>		
-Curación	17/32	53.12
-Resistencia	15/32	46.87

4.2.DIFERENCIAS ENTRE PTI Y TROMBOPENIAS ASOCIADAS A OTROS PROCESOS:

En las páginas siguientes se muestran de forma resumida los resultados de comparar medias y porcentajes entre el grupo de PTI y el de las Trombopenias Asociadas.

Las tablas R6 y R7 contienen los resultados de las variables cuantitativas: edad; hematimetría; velocidad de sedimentación globular; hemostasia; inmunoglobulinas y complemento (media \pm desviación típica), correspondientes a los grupos etiopatogénicos de trombopenias: ASOCIADAS y PTI. Asimismo, en dicha tabla expresamos la significación estadística de las diferencias observadas entre las medias de cada grupo, al compararlas con el criterio "t de Student".

Comparadas de este modo, es interesante observar que en las Trombopenias Asociadas, están disminuidos de forma estadísticamente significativa las cifras de: hematíes; leucocitos; linfocitos y C4. con respecto a las PTI.

En cambio, en las Trombopenias Asociadas, de forma estadísticamente significativa, se encuentran incrementados: la velocidad de sedimentación globular y IgG con respecto a las PTI.

Aunque la diferencia no es significativa, encontramos más frecuentemente alteradas la función hepática, renal y tiroidea en las Trombopenias Asociadas, lo cual podría estar en relación con la patología subyacente a la trombopenia.

Del mismo modo es también más frecuente (56%) que cumplan los criterios del síndrome antifosfolípido las trombopenias Asociadas que las PTI, en las cuales sólo aparece en el 38% de nuestros casos.

También es importante destacar en las Trombopenias Asociadas observar no aparece ningún caso con positividad de la Proteína C Reactiva, PDF, o de plaquetas gigantes.

La mala evolución en los casos de trombopenia Asociada se puede deber a la presencia en las mismas de anticuerpos antifosfolípidos o ser la consecuencia de la patología subyacente.

En las tablas R8, R9 y R10 se muestran las diferencias entre los porcentajes de los datos cualitativos de ambos grupos de trombopenias, Asociadas y PTI comparados estadísticamente con el criterio "Chi cuadrado". Las variables cualitativas que se han comparado entre ambos grupos son las siguientes: sexo; datos clínicos; patología asociada; marcadores víricos; datos inmunológicos; anticuerpo lúpico circulante; anticuerpo antifosfolípido; anticuerpo antiplaquetario; síndrome antifosfolípido; crioglobulinas; crioaglutininas; PDF; plaquetas gigantes; tratamiento y evolución.

Al comparar porcentajes entre las PTI y las trombopenias Asociadas, llama mucho la atención que en éstas últimas hay una significativa ausencia de positividad de PDF y Proteína C Reactiva ($p < 0.05$) y de la aparición de plaquetas gigantes ($p < 0.001$). En

efecto, en el grupo de las trombopenias Asociadas no se detectaron PDF, Proteína C Reactiva ni plaquetas gigantes (tabla R9).

También fueron significativas las diferencias entre ambos tipos de trombopenias en lo relativo al tratamiento y respuesta al mismo (tabla R10). En las PTI se beneficiaron de tratamiento médico el 80.64%, respondiendo al mismo el 64%, y presentaron resistencia el 36%. La esplenectomía se realizó en 19.35% de los casos en que el tratamiento con corticoides no fué efectivo.

Por el contrario, al comparar ambos grupos, hemos observado un aumento de los siguientes parámetros cualitativos en las Trombopenias Asociadas: esplenomegalia (19%), Factor Reumatoide (19%), Anticuerpos Antinucleares (56%), Anticuerpos Antitiroglobulina (25%), Anticuerpos Antifosfolípidos (44%) y Crioglobulinas (19%). La mayoría de éstos parámetros estaban aumentados de forma estadísticamente significativa (tabla R9).

Tabla R6

COMPARACION DE TROMBOPENIAS SEGUN SU ORIGEN: PTI vs ASOCIADAS. DATOS CUANTITATIVOS (Media \pm Desviación típica; "t de Student")

VARIABLE	PTI	ASOCIADAS	DIF.
EDAD	55.32 \pm 21.07	61.46 \pm 22.37	NS
<u>HEMATIMETRIA:</u>			
Leucocitos cel/ml	5610.14 \pm 2817.38	4014.37 \pm 1488.11	p < 0.01
Linfocitos cel/ml	1995.03 \pm 885.61	1305.87 \pm 700.65	p < 0.01
Hematíes 10 /ul	4.65 \pm 0.49	4.29 \pm 0.60	p < 0.05
Velocidad	10.97 \pm 9.49	24.25 \pm 17.90	p < 0.05
Plaq. EDTA cel/ml	63885 \pm 30663	65687 \pm 27841	NS
Plaq. Citrato	62839 \pm 30329	60357 \pm 27536	NS
<u>HEMOSTASIA:</u>			
TTPA	1.11 \pm 0.23	1.28 \pm 0.58	NS
TP %	88.58 \pm 14.32	82.25 \pm 16.09	NS
Fibrinógeno mgr%	312.83 \pm 82.34	284.13 \pm 107.96	NS
TTIDIF	0.1470 \pm 0.1412	0.1 \pm 0.11	NS

Tabla R7

COMPARACION DE TROMBOPENIAS SEGUN SU ORIGEN: PTI vs
 ASOCIADAS.DATOS
 CUANTITATIVOS (Media \pm Desviación típica; "t de Student")

VARIABLE	PTI	ASOCIADAS	DIF
<u>INMUNOGLOBULINAS</u>			
IGG mgr/dl	1187.15 \pm 327	1754.93 \pm 609.78	p<0.01
IGA mgr/dl	259.11 \pm 175.50	289.66 \pm 154.97	NS
IGM mgr/dl	115.58 \pm 83.94	283.99 \pm 84.81	NS
<u>COMPLEMENTO</u>			
C3	100.63 \pm 22.99	90.78 \pm 29.70	NS
C4	25.04 \pm 7.60	17.41 \pm 6.2	P<0.01

Tabla R8

COMPARACION TROMBOPENIAS SEGUN SU ORIGEN. DATOS CUALITATIVOS.

(Frecuencia, Porcentaje; "Chi cuadrado")

VARIABLE	PTI		ASOCIADAS		S.E
	FR	PORC %	FR	PORC %	
<u>SEXO:</u>					
- Hombre	33/61=54%		7/16=44%		NS
- Mujer	28/61=46%		9/16=56%		NS
<u>DATOS CLINICOS:</u>					
Sangrado	19/61=31%		6/16=38%		NS
Esplenomegalia	0/61=0%		3/16=19%		p < 0.1
Adenopatía	1/61=2%		1/16=6%		NS
Aborto	1/28=3.57%		1/16=6%		NS
Trombosis	4/61=7%		1/16=6%		NS
<u>PATOLOGIA ASOCIADA</u>					
F.Hepática Alt.	4/61=7%		4/16=25%		NS
F.Renal Alt.	10/61=16%		3/16=19%		NS
F.Tiroidea Alt.	7/61=11%		3/16=19%		NS
<u>MARCADORES VIRICOS:</u>					
VIH	0/61=0%		2/16=13%		NS
Hepatitis	6/61=10%		2/16=13%		NS

Tabla R9

VARIABLE	PTI FRE PORC %	ASOCIADAS FRE PORC %	S.E
<u>DATOS INMUNOLOGICOS:</u>			
Prot. C Reactiva	5/61=8%	0/16=0%	p < 0.05
Fact. Reumatoide	1/61=2%	3/16=19%	p < 0.1
AC Antinucleares	3/61=5%	9/16=56%	p < 0.001
AC Antitiroglobulina	4/61=7%	4/16=25%	NS
AC. LUPICO	20/61=33%	8/16=50%	NS
AC. ANTIFOSFOLIPIDO	10/61=16%	7/16=44%	p < 0.05
AC ANTIPLAQUETARIO	7/61=11%	2/16=13%	NS
<u>S.A.FOSFOLIPIDO</u>	23/61=38%	9/16=56%	NS
<u>OTROS DATOS:</u>			
Crioglobulinas	0/61=0%	3/16=19%	p < 0.1
Crioaglutininas	10/61=16%	3/16=19%	NS
PDF +	4/61=7%	0/16=0%	p < 0.05
PLAQUETAS GIGANTES	10/61=16%	0/16=0%	p < 0.001

Tabla R10

VARIABLE	PTI FRE PORC%	ASOCIADAS FRE PORC %	S.E
<u>TRATAMIENTO:</u>			
- Médico	25/31=80.64%	8/8=100%	p < 0.05
- Quirúrgico	6/31=19.35%	0/8=0%	p < 0.01
<u>RESPUESTA:</u>			
- Curación	16/25=64%	0/5=0%	p < 0.001
- Resistencia	9/25=36%	5/5=100%	NS**

4.3.-DIFERENCIAS SEGUN LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS:

En el conjunto de trombopenias hemos encontrado 17 casos (20.73%) con anticuerpos antifosfolípidos positivos, que llamaremos grupo AAFL+. Los 65 casos restantes de trombopenia (79.27%) tenían los anticuerpos antifosfolípidos negativos, por lo cual las denominamos grupo AAFL-

Las tabla R11 y R12 contiene los datos cuantitativos (media \pm desviación típica), de las trombopenias que poseen anticuerpos antifosfolípidos (Grupo AAFL+) comparadas mediante el criterio "t de Student" con los de aquellas en que dichos anticuerpos son negativos (Grupo AAFL-).

Al comparar el grupo AAFL+ frente al grupo AAFL- encontramos un incremento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de las siguientes variables cuantitativas (tablas R11 y R12): TTPA; IgG; IgM, entre los pacientes con anticuerpos AAFL positivos; mientras que están disminuidos los hematíes y el índice de protrombina (TP) en dicho grupo de trombopenias.

Al comparar los datos cualitativos de los pacientes trombopénicos agrupados según la existencia de AAFL (APA): tablas R13, R14 y R15, aplicando la prueba estadística de la "Chi cuadrado", hemos observado diferencias significativas en cuanto a la incidencia del sexo, pues predominan las mujeres (65%) en el grupo con AAFL+ (tabla R13). Así mismo llama la atención que en el grupo AAFL+ no aparece ningún caso con plaquetas gigantes ($p < 0.001$)

y que en todos los casos son negativos los anticuerpos antiplaquetarios, proteína C reactiva, factor reumatoide y anticuerpos antitiroglobulina (tabla R14). Por el contrario, aunque la incidencia de Anticuerpos Antinucleares es mayor en el grupo AAFL+, la diferencia no es significativa.

La incidencia de Trombopenias Asociadas es mayor en el grupo AAFL+ que en el grupo AAFL- con una significación $p < 0.05$. En cambio en el grupo AAFL+ no hay ningún caso de trombopenia por Consumo. La incidencia de PTI en el grupo AAFL+ sólo es del 59%, mientras que en el grupo AAFL- es del 78%, aunque la diferencia no es significativa.

En cuanto al tratamiento médico la incidencia del mismo, es prácticamente equiparable en las trombopenias AAFL+ y en las trombopenias AAFL-: 83.33% casos de trombopenias AAFL+ con tratamiento médico frente a 85.18% casos de trombopenias AAFL- igualmente con tratamiento médico. En cambio se aplicó tratamiento quirúrgico, esplenectomía, en 19.35% de casos de trombopenias AAFL+ mientras que en las trombopenias AAFL- no se presentaron casos subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

La respuesta al tratamiento en estos dos grupos de trombopenias AAFL+ y AAFL- presentó diferencias ($p < 0.05$): 14.29% de buena respuesta a tratamiento médico en las trombopenias AAFL+ frente a 66.66% en las trombopenias AAFL-. La resistencia al tratamiento en ambos grupos también ofreció diferencias ($p < 0.05$): 85.71% casos resistentes a tratamiento médico en las trombopenias AAFL+ y 33.33% de resistencias en las trombopenias AAFL-.

Tabla R11

DIFERENCIAS ENTRE TROMBOPENIAS AAFL + Y TROMBOPENIAS AAFL -
 Media \pm Desviación Típica; criterio "t de Student"

VARIABLE	MEDIA DT AAFL+	MEDIA DT AAFL-	S.E
Edad	61.56 \pm 17.88	54.86 \pm 21.72	NS
<u>HEMATIMETRIA:</u>			
Leucocitos cel/ml	4830 \pm 2129.26	5356.90 \pm 2741.86	NS
Linfocitos cel/ml	1581.66 \pm 742.91	1919.67 \pm 920.99	NS
Hematías 10 /ul	4.30 \pm 0.54	4.64 \pm 0.62	p < 0.05
Velocidad	24.66 \pm 21.01	11.75 \pm 9.38	NS
Plaq. EDTA cel/ml	65705.9 \pm 35759.2	63969.2 \pm 27871.9	NS
Plaq. Citrato	60562.5 \pm 35702.4	62576.3 \pm 27126.3	NS
<u>HEMOSTASIA:</u>			
TTPA	1.40 \pm 0.62	1.08 \pm 0.13	p < 0.1
TP %	79.78 \pm 17.65	88.49 \pm 13.57	p < 0.05
Fibrinog mgr%	299.93 \pm 89.04	304.81 \pm 86.85	NS

Tabla R12

VARIABLE	AAFL+	AAFL-	S.E
INMUNOGLOBULINAS:			
IGG mgr/dl	1570.15 ± 528.50	1300.76 ± 479.49	p < 0.1
IGA mgr/dl	287.46 ± 144.51	270.48 ± 175.94	NS
IGM mgr/dl	340.76 ± 40.62	110.14 ± 66.16	p<0.1
<u>COMPLEMENTO:</u>			
C3 mgr/dl	91.97 ± 32.26	97.98 ± 23.61	NS
C4 mgr/dl	20.09 ± 7.15	23.54 ± 8.06	NS

Tabla R13 con Variables Cualitativas

(Frecuencia, Porcentaje; "Chi cuadrado")

VARIABLE	FR	PORC %	APA +	FR	PORC %	APA-	S.E
<u>SEXO:</u>							
- Hombre	6/17	35%		38/65	58%		p < 0.1
- Mujer	11/17	65%		27/65	42%		p < 0.1
<u>DATOS CLINICOS:</u>							
Sangrado	7/17	41%		20/65	31%		NS
Esplenomegalia	1/17	6%		6/65	9%		NS
Adenopatía	0/17	0%		2/65	3%		NS
Aborto	2/17	12%		0/65	0%		NS
Trombosis	3/17	18%		2/65	3%		NS
<u>PATOLOGIA ASOCIADA</u>							
F.Hepática Alterada	4/17	24%		7/65	11%		NS
F.Renal Alterada	4/17	24%		9/65	14%		NS
F.TiroideaAlterada	3/17	18%		7/65	11%		NS
<u>MARCADORES VIRICOS:</u>							
VIH	1/17	6%		1/65	2%		NS
Hepatitis B	1/17	6%		9/65	14%		NS

Tabla R14

VARIABLE	AAFL+		AAFL-		S.E
DATOS INMUNOLOGICOS:					
Prot.C Reactiva	0/17	0%	6/65	9%	p<0.05
Fac. reumatoide	0/17	0%	5/65	8%	p<0.05
AC Antinucleares	5/17	29%	7/65	11%	NS
AC Antitiroglobul	0/17	0%	8/65	12%	p < 0.01
AC PLAQUETARIO	0/17	0%	10/65	15%	Sp<0.001
<u>OTROS DATOS:</u>					
Crioglobulinas	2/17	12%	2/65	3%	NS
Crioaglutininas	1/17	6%	13/65	20%	p < 0.1
PDF+	1/17	6%	3/65	5%	NS
PLAQUETAS GIGANTES	0/17	0%	10/65	15%	Sp<0.001

Tabla R15

VARIABLE	FRE PORC % AAFL+		FRE PORC % AAFL-		S.E
<u>DIAGNOSTICO:</u>					
- Asociadas	7/17	41%	9/65	14%	p < 0.05
- Consumo	0/17	0%	5/65	8%	p < 0.05
- Idiopática	10/17	59%	51/65	78%	NS
<u>TRATAMIENTO:</u>					
- Médico	10/12	83.33%	23/27	85.18%	NS
- Quirur	2/12	16.66%	4/27	14.81%	NS
<u>RESPUESTA:</u>					
- Curación	1/7	14.28%	14/21	66.66%	p<0.05
- Resistencia	6/7	85.71%	7/21	33.33%	p<0.05

En cuanto al anticoagulante lúpico circulante (AL), 27 trombopenias (32.92%) tenían positiva la prueba del TTI, que es otra forma de detectar anticuerpos antifosfolípidos, mientras en las 55 trombopenias restantes (67.08%) no se encontró dicho anticoagulante lúpico.

En el conjunto de las 82 trombopenias periféricas estudiadas hemos encontrado 32 casos que presentaban positividad del anticoagulante lúpico (TTI) y/o de los anticuerpos antifosfolípidos (APA por ELISA). Es decir un 39% de nuestras trombopenias cumplían los criterios de Harris ¹⁰¹ para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido (SAFL).

Por esta razón hemos agrupado también los casos de trombopenia según presentaran o no el Síndrome de los Anticuerpos Antifosfolípidos (SAFL). Recordemos que para el diagnóstico de dicho síndrome (ver introducción) se requiere como mínimo un criterio clínico y otro analítico, con la condición de que los AAF sean positivos en más de una ocasión, separados por un intervalo superior a 8 semanas.

Dichos criterios agrupan las manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que con mayor frecuencia se asocian a la presencia de AAF:

- trombosis arterial y/o venosa
- abortos de repetición
- trombopenia
- Anticuerpo Lúpico circulante Y/o (determinación mediante TTI)
- Anticuerpos Antifosfolípidos (determinados por ELISA).

Del total, pues, de 82 casos de trombopenia periférica estudiados, 32 pacientes (39.02%) cumplen los criterios de Harris anteriormente expuestos, por lo que podemos incluirlos como síndrome antifosfolípido positivo: SAFL+, mientras que los 50 pacientes restantes (60.98%) los consideramos como síndrome antifosfolípido negativo: SAFL-.

En la tabla R16 y R17 comparamos las medias de las variables cuantitativas, mediante la "t de Student", de las trombopenias que están incluidas en el síndrome antifosfolípido positivo (SAFL+) frente a las del síndrome antifosfolípido negativo (SAFL-).

En las trombopenias del grupo SAFL+ encontramos prolongación significativa ($p < 0.05$) del test de activación parcial de la tromboplastina (TTPA). Por el contrario en dicho grupo están significativamente disminuidos ($p < 0.05$) los valores medios de hematíes y de plaquetas con citrato.

En las trombopenias del grupo SAFL- no encontramos ningún dato cuantitativo alterado significativamente que permita diferenciarlas de aquellas otras que incluimos en el grupo SAFL+

En la tabla R18, R19 y R20 por último comparamos, mediante el criterio "chi-cuadrado", los datos cualitativos de las trombopenias SAFL+ frente a las SAFL-.

Como puede apreciarse en relación con los parámetros

(13%) y es significativa ($p < 0.05$) la frecuencia de alteración de la función tiroidea (22%). Por el contrario es nula o muy baja la frecuencia con que aparecen en este grupo la Proteína C Reactiva , los anticuerpos antitiroglobulina y los anticuerpos antiplaquetarios (3%), siendo la diferencia de éstos últimos significativa ($p < 0.05$) con respecto al grupo SAFL- donde aparecen en el 18%.

La indicación de tratamiento médico y quirúrgico no presentó diferencias en los grupos de trombopenias que incluimos en el síndrome antifosfolípido positivo (SAFL+) con las que incluimos como integrantes del síndrome antifosfolípido negativo (SAFL-): 80.95% casos con tratamiento médico en el grupo SAFL+, 88.88% casos con tratamiento médico en el grupo SAFL- y 19.04% pacientes esplenectomizados en el grupo SAFL+ frente a 11.11% esplenectomizados en el grupo SAFL-.

Con respecto a la respuesta terapéutica en los grupos SAFL+ y SAFL- encontramos las siguientes diferencias: buena respuesta a tratamiento médico en 35.71% de pacientes SAFL+ frente a 75% de respuestas favorables al tratamiento médico en los pacientes que incluimos en el SAFL-.

La resistencia al tratamiento fué también diferente en los grupos SAFL+ y SAFL-: 64.28% en los casos del SAFL+ frente a 25% en los casos SAFL-.

Tabla R16

DIFERENCIAS ENTRE EL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO + Y EL SIDROME
ANTIFOSFOLIPIDO -.

(Media \pm Desviación Típica; "t de Student")

VARIABLE	MEDIA DT SAFL +	Media DT SAFL -	S.E
<u>EDAD</u>	60.5 \pm 17.81	53.48 \pm 22.69	NS
<u>HEMATIMETRIA:</u>			
Leucocitos cel/ml	5883.4 \pm 3024.6	4840.7 \pm 2270.4	NS
Linfocitos cel/ml	1906.6 \pm 950.5	1824.1 \pm 668.7	NS
Hematíes 10 /ul	4.41 \pm 0.54	4.67 \pm 0.52	p < 0.05
Velocidad	18.89 \pm 16.77	11.23 \pm 9.19	p < 0.1
Plaq EDTA	58652 \pm 33326	67960 \pm 26380	NS
Plaq Citrato	54133 \pm 32424	67488 \pm 25293	p < 0.05
<u>HEMOSTASIA:</u>			
TTPA	1.28 \pm 0.47	1.06 \pm 0.12	p < 0.05
TP %	81.66 \pm 17.81	89.90 \pm 11.91	p < 0.05
Fibrinog mgr%	301.73 \pm 96.65	305.20 \pm 81.05	NS

Tabla R17

VARIABLE	MEDIA DT SAFL+	MEDIA DT SAFL-	S.E
<u>INMUNOGLOBULINAS:</u>			
IGG mgr/dl	1455.1 ± 504.98	1296.3 ± 484.82	NS
IGA mgr/dl	258.03 ± 108.82	282 ± 197.88	NS
IGM mgr/dl	223.25 ± 302.45	108.93 ± 63.36	NS
<u>COMPLEMENTO:</u>			
C3 mgr/dl	96.67 ± 26.93	96.92 ± 24.45	NS
C4 mgr/dl	21.91 ± 8.53	23.52 ± 7.66	NS

Tabla R18 Variables Cualitativas
(Frecuencias y Porcentajes;"Chi cuadrado")

VARIABLE	FR	PORC %	SAFL +	FR	PORC %	SAFL -	S.E
<u>SEXO:</u>							
-Hombre	14/32	44%		30/50	60%		NS
-Mujer	18/32	56%		20/50	40%		NS
<u>DATOS CLINICOS:</u>							
Sangrado	13/32	41%		14/50	28%		NS
Esplenomegalia	1/32	3%		6/50	12%		NS
Adenopatía	0/32	0%		2/50	4%		NS
Aborto	2/32	6%		0/50	0%		NS
Trombosis	4/32	13%		1/50	2%		p < 0.1
<u>PATOLOGIA ASOCIADA</u>							
F.Hepática Alterada	5/32	16%		6/50	12%		NS
F.Renal Alterada	7/32	22%		6/50	12%		NS
F.Tiroidea Altera	7/32	22%		3/50	6%		p < 0.05
<u>MARCADORES VIRICOS:</u>							
VIH	1/32	3%		1/50	2%		NS
Hepatitis B	2/32	6%		8/50	16%		NS

Tabla R19

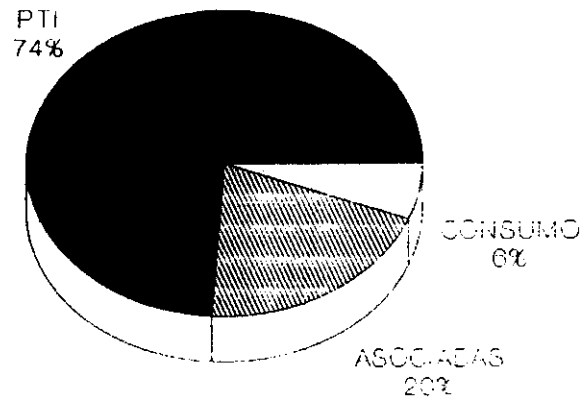
VARIABLE	FRE PORC SAFL+	FRE PORC SAFL-	S.E
<u>DATOS INMUNOLOGICOS:</u>			
Prot.C Reactiva	0/32 0%	6/50 12%	p < 0.01
Fact.Reumatoide	2/32 6%	3/50 6%	NS
AC Antinucleares	6/32 19%	6/50 12%	NS
AC Antitiroglobulina	1/32 3%	7/50 14%	p < 0.1
AC PLAQUETARIOS	1/32 3%	9/50 18%	p < 0.05
<u>OTROS DATOS:</u>			
Crioglobululina	2/32 6%	2/50 4%	NS
Crioaglutinina	4/32 13%	10/50 20%	NS
PDF +	2/32 6%	2/50 4%	NS
PLAQUETAS GIGANTES	2/32 6%	8/50 16%	NS

Tabla R20

VARIABLE	FRE PORC SAFL+		FRE PORC SAFL-		
<u>DIAGNOSTICO:</u>					
-Asociadas	9/32	28%	7/50	14%	NS
-Consumo	0/32	0%	5/50	10%	p < 0.05
-Idiopática	23/32	72%	38/50	76%	NS
<u>TRATAMIENTO:</u>					
-Médico	17/21	80.95%	16/18	88.88%	p < 0.05
-Quirúrgico	4/21	19.04%	2/18	11.11%	NS
<u>EVOLUCION:</u>					
-Curación	5/14	35.71%	12/16	75%	NS
-Resistencia	9/14	64.28%	4/16	25%	NS

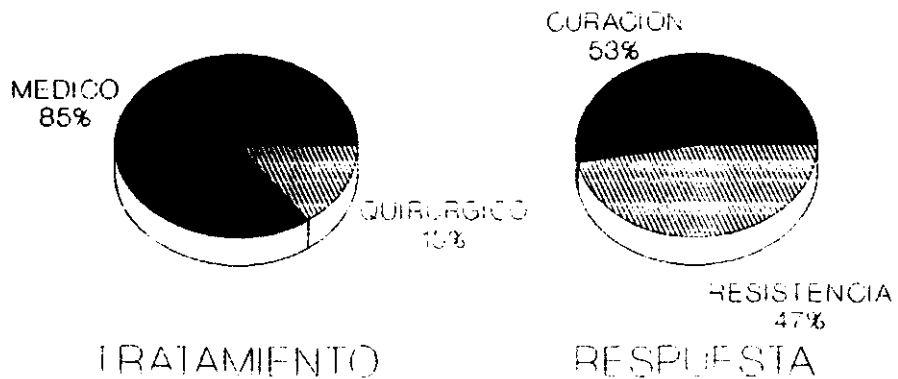
TROMBOPENIAS PERIFERICAS

Etiología



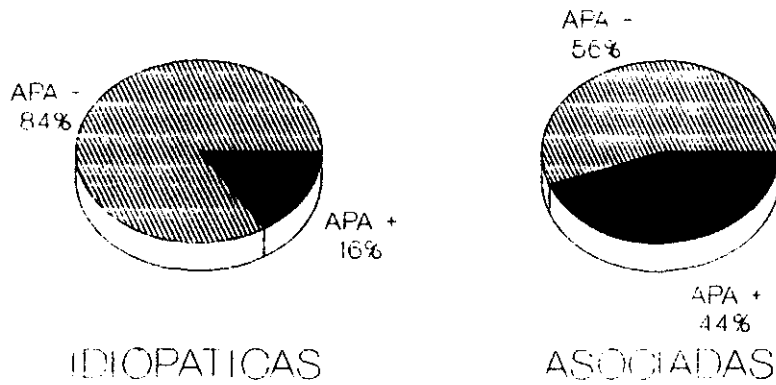
TROMBOPENIAS PERIFERICAS

Evolución



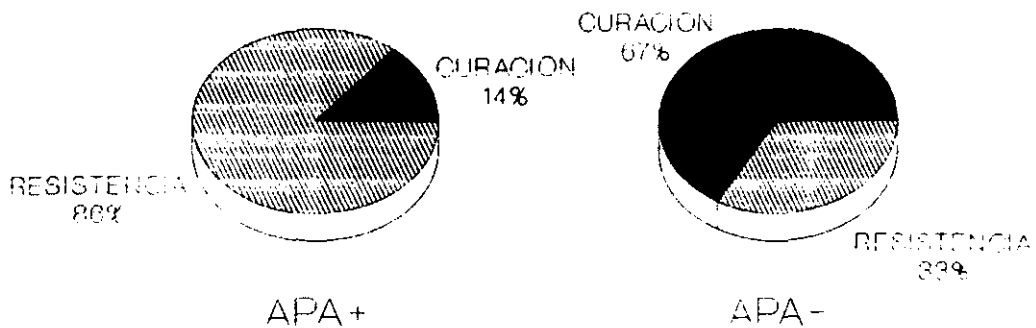
APA EN LAS TROMBOPENIAS

Incidencia según etiología



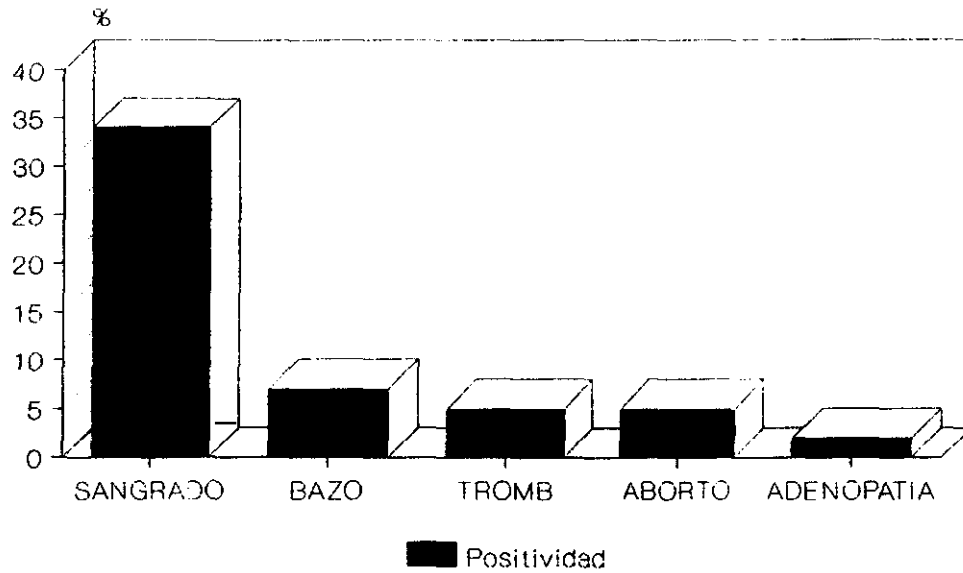
APA EN LAS TROMBOPENIAS

Respuesta al tratamiento según APA



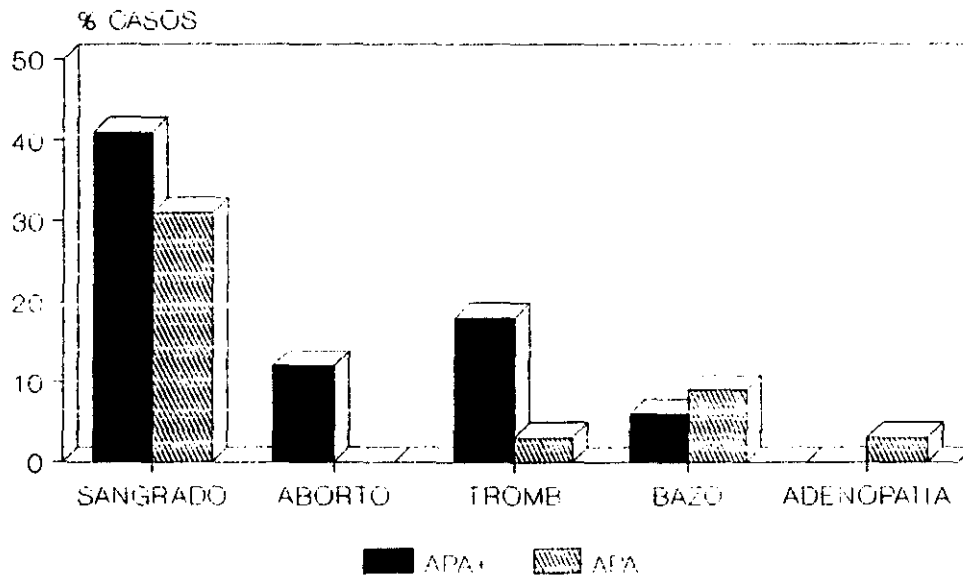
TROMBOPENIAS

Manifestaciones Clínicas



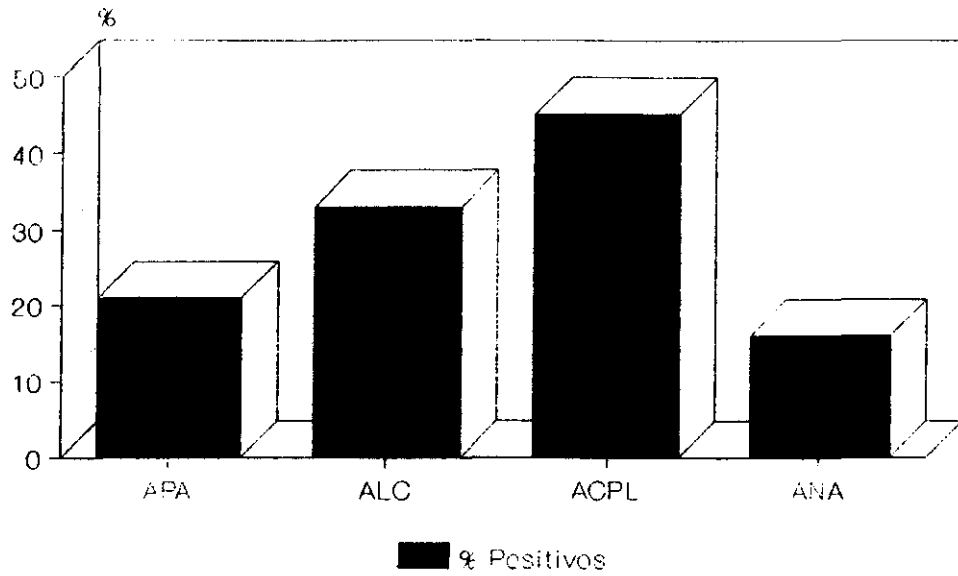
APA EN TROMBOPENIAS

MANIFESTACIONES CLINICAS



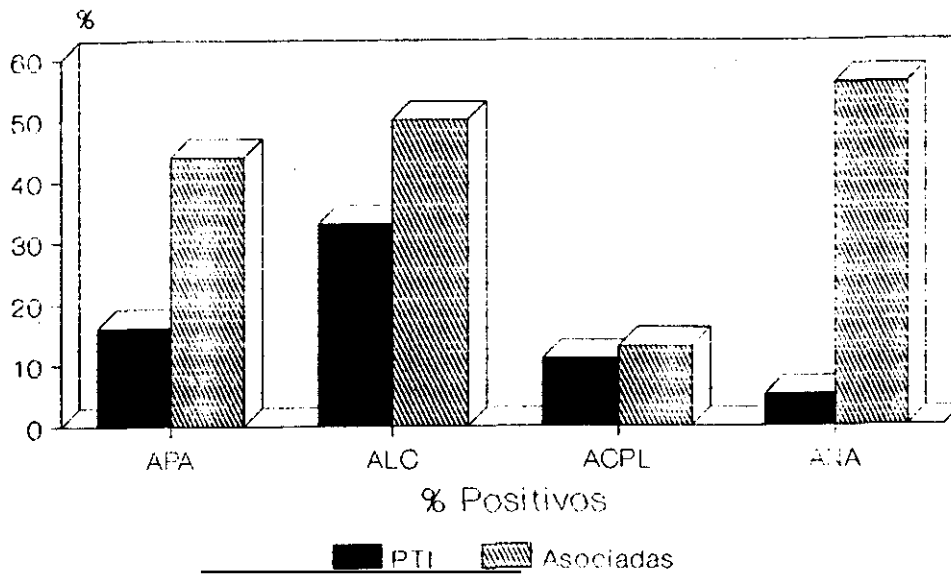
TROMBOPENIAS

Incidencia Anticuerpos



TROMBOPENIAS

PTI - Asociadas



Incidenca de Anticuerpos

4.4.CORRELACIONES DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS (APA) CON DIVERSOS PARAMETROS:

Hemos efectuado el cálculo de coeficiente de correlación lineal de los anticuerpos antifosfolípidos con la mayor parte de las variables clínicas, hematométricas, de hemostasia e inmunológicas. Los resultados se muestran en las páginas siguientes, en cada una de ellas figura en la parte superior los coeficientes significativos al nivel de $p < 0.05$, mientras que en la parte inferior de la misma página se muestran los coeficientes no significativos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, hemos encontrado que hay correlación lineal positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los APA y la aparición de aborto, trombosis y sangrado en los pacientes trombopénicos.

Al calcular el coeficiente de correlación lineal entre los anticuerpos antifosfolipidos (APA) y los diversos parámetros de laboratorio estudiados, hemos encontrado correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de los APA con anticuerpo lúpico (TTI), anticuerpos antinucleres, , índice de protrombina (TP), productos de degradación del fibrinógeno (PDF), hematíes, volumen plaquetario medio, proteína C reactiva, crioglobulinas , test de Coombs directo e indirecto y anticuerpos frente al VIH.

Por el contrario la correlación es significativa, pero inversa (coeficiente de correlación negativo), con el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), IgM y velocidad de sedimentación.

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: DATOS CLINICOS

Significativos $p < 0.05$:

COR APA;TROMBOSIS;SANGRADO;ABORTO;BAZO;ADENOPATIA

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TROMBOSIS	0.28894	0.10637	83	0.078111	0.47503
SANGRADO	0.23002	0.10813	83	0.015076	0.42465
ABORTO	0.3415	0.10443	83	0.13581	0.51897

No Significativos:

COR APA;TROMBOSIS;SANGRADO;ABORTO;BAZO;ADENOPATIA

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
BAZO	0.19403	0.109	83	-0.02261	0.39326
ADENOPATIA	0.17709	0.10935	83	-0.040135	0.37833

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: ANTICUERPOS

Significativos $p < 0.05$:

COR APA;TTI;ACPLAQUET;ANUCLEARES

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TTI	0.43703	0.099939	83	0.24437	0.59649
ANUCLEARES	0.47972	0.097492	83	0.2945	0.6302

No significativo:

COR APA;TTI;ACPLAQUET;ANUCLEARES

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ACPLAQUET	0.21348	0.10855	83	-0.0023158	0.41028

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: HEMOSTASIA

Significativos $p < 0.05$:

COR APA;TTPA;TP;FIBRINOGEN;PDF

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
TTPA	-0.398	0.10257	82	-0.56611	-0.1981
TP	0.23965	0.10855	82	0.023877	0.43408
PDF	0.38267	0.10265	83	0.182	0.55274

No significativo:

COR APA;TTPA;TP;FIBRINOGEN;PDF

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
FIBRINOGEN	0.022209	0.11393	79	-0.19989	0.24213

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: HEMATIMETRIA

Significativo $p < 0.05$:

COR APA;HEMATIES;LEUCOCITOS;LINFOCITOS

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
HEMATIES	0.25507	0.10811	82	0.040287	0.44732

No significativos:

COR APA;HEMATIES;LEUCOCITOS;LINFOCITOS

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
LEUCOCITOS	0.081925	0.11143	82	-0.13753	0.29371
LINFOCITOS	0.14898	0.11269	79	-0.074595	0.35829

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: PLAQUETAS

Significativo $p < 0.05$:

COR APA;PLAQE;PLAQC;VOLPLAQMED

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
VOLPLAQMED	0.23783	0.10792	83	0.023339	0.4314

No significativos:

COR APA;PLAQE;PLAQC;VOLPLAQMED

	COEF. COR.	ERR.ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PLAQE	-0.024058	0.11177	82	-0.23982	0.19397
PLAQC	0.028727	0.11699	75	-0.19954	0.25404

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: INMUNOGLOBULINAS

significativo $p < 0.05$:

COR APA; IGG; IGA; IGM; C3; C4

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
IGM	-0.452	0.10586	73	-0.61783	-0.24769

No significativos:

COR APA; IGG; IGA; IGM; C3; C4

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
IGG	-0.20935	0.11605	73	-0.41923	0.021772
IGA	-0.038479	0.11859	73	-0.26619	0.1933
C3	0.090265	0.11819	73	-0.14277	0.31382
C4	0.16672	0.11702	73	-0.065881	0.38213

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: COOMBS

significativos $mp < 0,05$:

COR APA; CRIOGLOBUL; CRIOAGLUT; COOMBSDIR; COOMBSIND

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
CRIOGLOBUL	0.41219	0.10123	83	0.21567	0.57662
COOMBSDIR	0.43667	0.099958	83	0.24396	0.59621
COOMBSIND	0.31366	0.1055	83	0.10508	0.49581

No significativo:

COR APA; CRIOGLOBUL; CRIOAGLUT; COOMBSDIR; COOMBSIND

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
CRIOAGLUT	0.084861	0.11071	83	-0.13327	0.29515

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: P.REUMATICAS

Significativos $p < 0.05$:

COR APA;FACREUMAT;PCREACTIVA;VELOCIDAD

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
PCREACTIVA	0.24091	0.10784	83	0.026594	0.43404
VELOCIDAD	-0.37618	0.12494	57	-0.57991	-0.12817

No significativo:

COR APA;FACREUMAT;PCREACTIVA;VELOCIDAD

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
FACREUMAT	0.17124	0.10947	83	-0.046162	0.37315

COEFICIENTES DE CORRELACION LINEAL: OTRAS ALTERACIONES

Significativo $p < 0.05$:

COR APA; FHEPATICA; FRENAL; FTIROIDEA; ACVIH; HEPATITIS

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
ACVIH	0.4013	0.10177	83	0.2032	0.56784

No significativos:

COR APA; FHEPATICA; FRENAL; FTIROIDEA; ACVIH; HEPATITIS

	COEF. COR.	ERR. ESTAN.	TAMAÑO	LIM. INF.	LIM. SUP.
FHEPATICA	-0.011365	0.1111	83	-0.2265	0.20483
FRENAL	0.082135	0.11074	83	-0.13597	0.29264
FTIROIDEA	0.1644	0.1096	83	-0.053183	0.36707
HEPATITIS	0.18303	0.10923	83	-0.034007	0.38358

4.5. ANALISIS ESTADISTICO MULTIVARIANTE:

Teniendo en cuenta las correlaciones más significativas de los anticuerpos antifosfolípidos con los diversos parámetros anteriormente calculados, hemos efectuado la comparación multivariante de los pacientes trombopénicos separados en dos grupos según la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos: muestra 1 = APA+ y muestra 2 = APA- .

Para ello hemos empleado la prueba "T2 de Hotelling" cuyos resultados mostramos de forma abreviada en las páginas siguientes, omitiendo las matrices de varianzas y covarianzas. Dicha prueba permite comparar un vector de medias entre dos muestras independientes y la hemos realizado en dos fases.

En la primera fase hemos incluido datos clínicos y de hemostasia, mientras que en la segunda hemos incluido sólo datos inmunológicos, en ambos casos se han seleccionado aquellas variables que mostraban un coeficiente de correlación significativo.

El resultado de la comparación multivariante ha sido muy significativo ($p < 0.01$) para los dos conjuntos de variables seleccionadas. Estos resultados nos confirman que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos justifica estadísticamente las diferencias observadas en los pacientes trombopénicos en cuanto a la aparición de aborto, trombosis, sangrado, test de tromboelastina parcial activada (TTPA), índice de protrombina (TP), productos de degradación del fibrinógeno (PDF), anticoagulante lúpico circulante

(TTI), anticuerpos antinucleares, IgM, Proteína C Reactiva y velocidad de sedimentación.

COMPARACION MULTIVARIANTE: DATOS CLINICOS Y DE HEMOSTASIA

VECTOR DE MEDIAS Y DIFERENCIAS

VARIABLE	MEDIA 1	MEDIA 2	DIFERENCIA
TTPA	1.2975	1.0759	0.22164
TP	81.5333	89.7138	-8.1805
PDF	1.9167	1.9655	-0.048851
ABORTO	1.9167	2	-0.083333
TROMBOSIS	1.75	1.9655	-0.21552
SANGRADO	1.5	1.6724	-0.17241

TTPA/APA=1;TP/APA=2;PDF;ABORTO;TROMBOSIS;SANGRADO
 COMPARACION DE 2 VECTORES DE MEDIAS - T² DE HOTELLING

Muestra 1: APA=POSITIVO

Muestra 2: APA=NEGATIVO

$\chi^2 = 21.0981$ F = 3.2578 gl = 6,63 pr = 0.0074691

SIGNIFICATIVO (p < 0.01)

! TTPA/APA=1;TP/APA=2;PDF;ABORTO;TROMBOSIS;SANGRADO

COMPARACION MULTIVARIANTE: DATOS INMUNOLOGICOS

VECTOR DE MEDIAS Y DIFERENCIAS

VARIABLE	MEDIA 1	MEDIA 2	DIFERENCIA
TTI	1.375	1.7561	-0.3811
ANUCLEARES	1.625	1.8537	-0.22866
IGM	258.625	112.0756	146.5494
PCREACTIVA	2	1.878	0.12195
VELOCIDAD	22.375	12.1951	10.1799

1 TTI/APA=1;ANUCLEARES/APA=2;IGM;PCREACTIVA;VELOCIDAD
COMPARACION DE 2 VECTORES DE MEDIAS - T² DE HOTELLING

muestra 1: APA=POSITIVO

muestra 2: APA=NEGATIVO

$\lambda^2 = 23.6094$ F = 4.32 gl = 5,43 pr = 0.0028435

SIGNIFICATIVO (p < 0.01)

2 TTI/APA=1;ANUCLEARES/APA=2;IGM;PCREACTIVA;VELOCIDAD

4.6. ANALISIS ESTADISTICO DISCRIMINANTE:

Finalmente hemos realizado el análisis discriminante de los pacientes trombopénicos estudiados en función de la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares, para calcular la probabilidad de clasificación en dos grupos según su diagnóstico etiológico.

Es decir se trata de hacer el diagnóstico diferencial etiológico entre las trombopenias realmente idiopáticas (verdaderas PTI) y aquellas otras que seguramente están asociadas a otros procesos inmunológicos. Mediante dicho análisis discriminante se puede establecer la probabilidad de clasificar erróneamente como PTI o Trombopenia Asociada a nuevos individuos trombopénicos, en virtud de la positividad de ambos anticuerpos.

Según nuestros resultados, la probabilidad de clasificación errónea es de 0.17, lo cual significa que los pacientes que muestren anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares positivos tienen una probabilidad del 93% de padecer otro trastorno inmunológico de base y no pueden considerarse simplemente como una PTI, sino que deben ser vigilados a largo plazo para detectar la aparición de un Lupus u otro proceso: hipertiroidismo, miastenia, infección VIH, etc.

Igualmente hemos realizado este análisis discriminante entre las trombopenias Asociadas a trastorno inmunológico y aquellas otras que finalmente etiquetamos como debidas a Consumo. La probabilidad de clasificación errónea entre los dos grupos

etiológicos es de 0.24, lo que significa que la probabilidad de diferenciarlas en función de la negatividad o positividad de los anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares es del 76%. Es decir, si estos anticuerpos son negativos lo más probable es que la trombopenia periférica sea debida a hiperesplenismo en vez de a un proceso inmunológico.

ANALISIS DISCRIMINANTE ENTRE PTI Y TROMBOPENIAS ASOCIADAS

ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL 2 GRUPOS

$$Z = -0.054545 \times \text{APA} + 0.14545 \times \text{ANUCLEARES}$$

Si $Z > -0.34545$ Se asigna a DIAGNOSTICO=INMUNOLOG

Si $Z < -0.34545$ Se asigna a DIAGNOSTICO=CONSUMO

Tamaño 1 = 15 Tamaño 2 = 5

Distancia generalizada = 1.4013

Estimación de probabilidad de clasificación errónea = 0.24176

S APA/DIAGNOSTICO=1;ANUCLEARES/DIAGNOSTICO=2

ANALISIS DISCRIMINANTE ENTRE TROMBOPENIAS ASOCIADAS Y POR CONSUMO

ANALISIS DISCRIMINANTE LINEAL 2 GRUPOS

$$Z = -0.019664 \times \text{APA} + 0.081729 \times \text{ANUCLEARES}$$

Si $Z > -0.17091$ Se asigna a DIAGNOSTICO=INMUNOLOG

Si $Z < -0.17091$ Se asigna a DIAGNOSTICO=IDIOPATICA

Tamaño 1 = 15 Tamaño 2 = 56

Distancia generalizada = 1.8586

Estimación de probabilidad de clasificación errónea = 0.17636

S APA/DIAGNOSTICO=1;ANUCLEARES/DIAGNOSTICO=3

5. DISCUSION

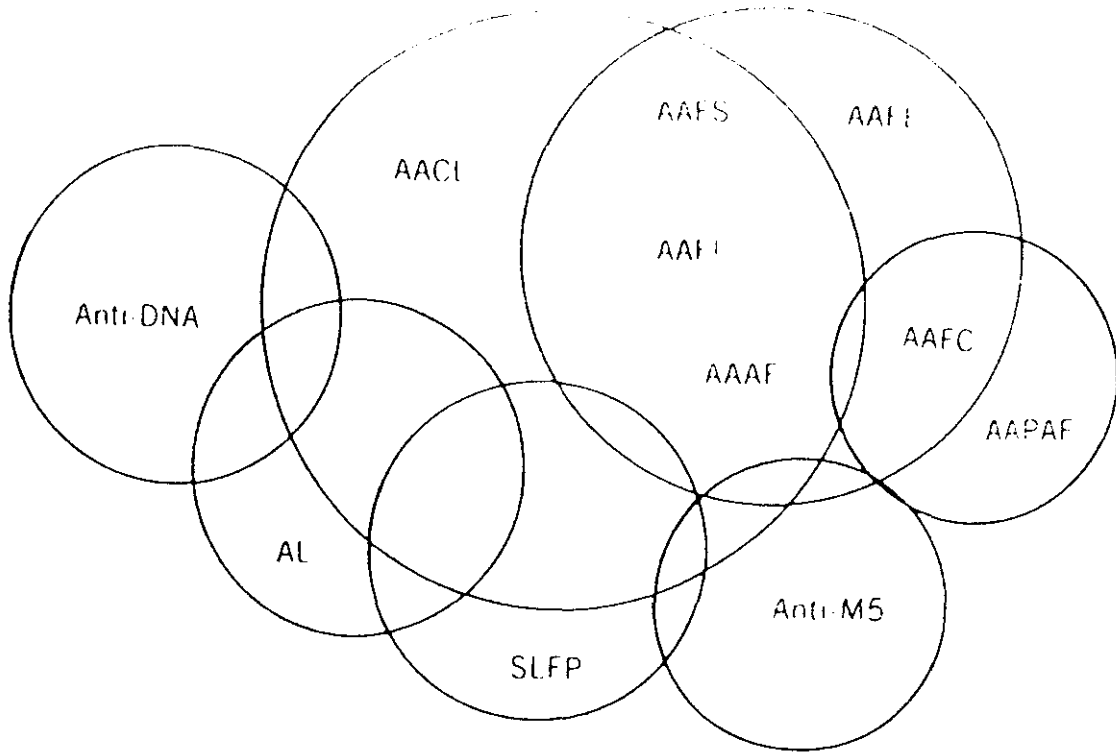
Como hemos expuesto en la introducción, la trombopenia es una complicación que aparece en los pacientes con anticoagulante lúpico (AL). Dicho anticoagulante fué descrito en 1952 por CONLEY y HARTMANN ¹⁰² en un paciente con lupus eritematoso sistémico (LES), observando que era un anticuerpo que prolongaba el tiempo de coagulación sin afectar al de trombina ¹⁰³.

Posteriormente la trombopenia también se ha asociado a la presencia de anticuerpos anticardiolipina (ACL). Ambos tipos de anticuerpos AL y ACL se engloban bajo la denominación de anticuerpos antifosfolípidos (AAFL), constituyendo su positividad un criterio diagnóstico del síndrome antifosfolípido primario (SAFL).

Los anticuerpos antifosfolípidos son una familia que posee un espectro polifuncional que los interrelaciona, aunque esto no signifique que todos ellos sean equivalentes, ya que cada uno tiene entidad propia, como puede apreciarse en la gráfica D1 tomada de Meyer ¹⁰⁴ y Rauch ¹⁰⁵.

La determinación de AAFL podría ser útil en pacientes con trombopenia inexplicada, puesto que permitiría seleccionar un subgrupo de pacientes capaces de desarrollar otras enfermedades autoinmunes. En efecto, es conocida la asociación de AAFL (AL y/o ACL) y trombopenia con el Lupus (LES), pero hay pocos estudios prospectivos sobre su aparición en otros procesos no relacionados

Anticuerpos antifosfolípidos



Gráfica D1. Espectro polifuncional de los anticuerpos antifosfolípidos. AACL=anticuerpos anticardiolípidina; AAFS = anticuerpos antifosfatidilserina; AAFL=anticuerpos antifosfatidilinositol; AAFC=anticuerpos antiácido fosfatídico; AAFL=anticuerpos antifosfatidiletanolamina; AAFC=anticuerpos antifosfatidilcolina; AAPAF=anticuerpos antifactor activador plaquetar; anti DNA=anticuerpos anti-DNA; anti-M5=anticuerpos antimitocondria tipo 5; AL=anticoagulante lúpico; SLFP=serología luética falsamente positiva.

con LES, como la PTI.

En nuestra serie aparecen los anticuerpos antifosfolípidos por el método ELISA (AAFL) en el 21% de los casos estudiados, mientras que el anticoagulante lúpico circulante (AL), determinado mediante el test de inhibición de la tromboplastina (TTI), es algo más frecuente (33%).

En el conjunto de nuestra casuística hemos detectado la aparición de AAFL+ (AL por TTI y/o AAFL por ELISA) en más de un tercio (39%) de las 82 trombopenias megacariocíticas estudiadas, y si bien dentro de éstas la incidencia de AAFL fue más alta (56%) entre las trombopenias asociadas a diversos procesos autoinmunes, también se detectaron dichos anticuerpos AAFL en el 38% de las formas idiopáticas (PTI).

Así pues, los anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) globalmente considerados juegan un importante papel en las trombopenias periféricas. Debe existir alguna implicación de los anticuerpos antifosfolípidos en la patogenia de la trombopenia. Sabemos que los anticuerpos anticardiolipina tienen reacción cruzada con los fosfolípidos de carga negativa, habiéndose observado que los fosfolípidos aniónicos de la membrana de las plaquetas, previamente estimuladas para que las mismas expongan al exterior estos fosfolípidos, se unen a los anticuerpos anticardiolipina. De esta manera se produce un aumento de la destrucción plaquetar por el sistema reticulendotelial ¹⁰⁶

Dentro de las trombopenias periféricas se considera que los AAFL tienen mayor importancia patogénica en las formas autoinmunes, sin embargo en nuestra experiencia la incidencia de AAFL+ ha sido

significativamente mayor ($p < 0.05$) entre las trombopenias secundarias o asociadas a otros procesos inmunológicos, donde lo hemos encontrado en el 44% de los casos, mientras que sólo aparecían en el 16% de nuestras trombopenias realmente idiopáticas (PTI).

En este sentido, también hemos observado entre las trombopenias asociadas a procesos diversos de naturaleza inmunológica, una mayor incidencia de positividad del factor reumatoide (19%) y de los anticuerpos antinucleares (56%), que en el caso de estos últimos es estadísticamente muy significativo ($p < 0.001$). Precisamente este grupo de trombopenias son las de peor pronóstico, pues en nuestra serie ningún caso respondió al tratamiento médico ($p < 0.001$), mientras que sí lo hicieron el 31% de las PTI.

En nuestra experiencia la incidencia de anticoagulante lúpico circulante también es mayor entre las trombopenias asociadas (50 %) que en las PTI (33 %), aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa.

De acuerdo con los criterios de Harris, un 39% de nuestros casos de trombopenias pueden catalogarse como Síndrome Antifosfolípido (SAFP), pues tienen anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) detectados por ELISA y/o anticoagulante lúpico circulante (AL) detectado mediante el test de inhibición de la tromboplastina (TTI). Dicho síndrome Antifosfolípido", en nuestra casuística, como ocurría con los AAFL, es más frecuente en las Trombopenias que hemos llamado Asociadas (56%) que en las verdaderas PTI (38%), aunque tampoco sea significativa la diferencia desde el punto de

vista estadístico.

Al buscar en nuestra serie correlaciones de los AAFL con los diversos parámetros estudiados, hemos encontrado una correlación significativa directa (positiva) con el AL (TTI), los anticuerpos antinucleares, PDF, crioglobulinas y test de Coombs, entre otros. Es decir, estos parámetros son positivos cuando también lo son los AAFL. Por el contrario la correlación ha sido inversa con el tiempo de protrombina y TTPA, es decir que la prolongación de éstas pruebas también se relaciona con la positividad de los AAFL.

Por esta razón hemos efectuado un análisis estadístico multivariante de nuestros pacientes trombopénicos, separados en dos grupos según la positividad de los AAFL. El resultado de dicha comparación multivariante ha sido muy significativo para las variables seleccionadas: aparición de aborto, trombosis, sangrado, test de tromboplastina parcial activada (TTPA), índice de protrombina (TP), productos de degradación del fibrinógeno (PDF), anticoagulante lúpico circulante (TTI), anticuerpos antinucleares, IgM, Proteína C Reactiva y velocidad de sedimentación.

Todo ésto significa que la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos justifica estadísticamente la aparición de dichos fenómenos analizados en el grupo AAFL+.

Es muy interesante destacar también que en nuestra experiencia no existe correlación entre la positividad de los AAFL y los anticuerpos antiplaquetarios, a pesar de que éstos últimos aparecen en el 45% de los pacientes en que pudimos determinarlos. Estos resultados nuestros coinciden plenamente con los de HARRIS y cols

¹⁰⁷, en uno de los pocos estudios prospectivos publicados sobre anticuerpos anticardiolipina en las trombopenias.

Por esta razón hemos efectuado el análisis estadístico discriminante de los pacientes trombopénicos estudiados, en función de la positividad de los anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares, para calcular la probabilidad de separar las trombopenias en dos grupos de significado etiológico: aquellas que están asociadas a otros procesos inmunológicos y las que podrían considerarse auténticas trombopenias idiopáticas.

Según nuestros resultados la probabilidad de padecer otro trastorno inmunológico de base asociado a la trombopenia es del 93% en los pacientes que muestran positividad de los anticuerpos antifosfolípidos y antinucleares. Por esta razón opinamos que dichos pacientes deben ser vigilados a largo plazo para detectar la aparición de un lupus u otro proceso de la misma naturaleza, en lo cual coincidimos plénamente con LOVE y cols ¹⁰⁸.

Resumiendo: en nuestra serie hemos comprobado que los anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) tienen una correlación directa con el anticoagulante lúpico (AL) y con los anticuerpos antinucleares (ANA), mientras que no hay correlación significativa con los anticuerpos antiplaquetarios. Es decir, los anticuerpos antiplaquetarios (APL) no parecen tener ninguna relación con los AFL. Así, los anticuerpos antiplaquetarios aparecen en la mitad (45%) de nuestros pacientes trombopénicos en que pudieron determinarse, pero es muy llamativo que no se detectaron en ningún caso en que hubiera positividad de los ACL determinados por ELISA.

La positividad de los anticuerpos antifosfolípidos (AL y/o ACL) en un paciente trombopénico implica mal pronóstico, por resistencia al tratamiento médico y posibilidad de que la trombopenia sea sintomática de LES u otro proceso autoinmune. Por todo ello los paciente trombopénicos con AAFL+ deben ser vigilados durante largo plazo. Por ésta razón al decidir el tratamiento hay que ser cautos antes de indicar la posibilidad de esplenectomía, ya que el beneficio que obtengamos podría ser dudoso. ***

6. CONCLUSIONES

1º Prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos:

A) Se detectan AAFL (APA) en el 20% de las trombopenias periféricas que hemos estudiado, lo que supone 1 de cada 5 casos.

B) Es más frecuente el anticuerpo lúpico circulante, que detectamos mediante el TTI, el cual aparece en un tercio de los casos (33%), de nuestros casos.

C) En conjunto los anticuerpos antifosfolípidos (AL y/o ACL) aparecen en el 39% de las trombopenias periféricas (megacariocíticas) autoinmunes.

D) El anticuerpo que se detecta con mayor frecuencia en las trombopenias es el anticuerpo antiplaquetario, que aparece en la mitad (45%) de los 22 casos en que lo hemos podido determinar.

2º Significado Clínico:

A) La positividad de los anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) en los pacientes trombopénicos se correlaciona significativamente ($p < 0.05$) con una mayor frecuencia de aborto (12%), trombosis (18%) y sangrado (41%).

B) Igualmente, los AAFL se correlacionan significativamente ($p < 0.05$) con la positividad de los anticuerpos antinucleares, pero no tienen relación con los anticuerpos antiplaquetarios.

C) Los AAFL también se correlacionan significativamente ($p < 0.05$) con la prolongación del tiempo de protrombina (TP), alargamiento del test de la tromboplastina parcial activada (TTPA), aparición de productos de degradación del fibrinógeno (PDF), plaquetas gigantes, proteína C Reactiva, crioglobulinas y positividad del test de Coombs, tanto directo como indirecto.

3º Utilidad diagnóstica y valor pronóstico:

A) La determinación de los AAFL en las trombopenias periféricas es de gran utilidad, pues su positividad junto a la de los anticuerpos antinucleares, permite seleccionar (con un 93% de seguridad) un subgrupo de pacientes trombopénicos capaces de desarrollar otras manifestaciones de autoinmunidad.

B) La positividad de los anticuerpos antifosfolípidos en un paciente trombopénico implica mal pronóstico, por resistencia al tratamiento médico y posibilidad de que la trombopenia sea sintomática de un Lupus eritematoso diseminado (LES) u otro proceso autoinmune.

C) Por todo ello los paciente trombopénicos con Anticuerpos Antifosfolípidos positivos deben ser vigilados durante largo plazo.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Infante-Rivard C, David M, Gauthier R, Rivard GE. "Lupus Anticoagulants, Anticardiolipin Antibodies, And Fetal Loss". N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1063-1066.
2. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KT, Orr CA. "The relationship between lupus anticoagulant and antibodies to phospholipid". JAMA 1988; 259: 550-554.
3. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML et al. "Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus". Lancet 1983; 2: 1211-1214.
4. Loizou S, McCrea JD, Rudge AC et al. "Measurement of anticardiolipin antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation of results". Clin. Exp. Immunol. 1985; 62: 738-745.
5. Harris EN. "Antiphospholipid Antibodies". Br. J. Haematol. 1990; 74: 1-9.
6. Aster RH. "The immunologic Thrombocytopenias". In: Kunicki TJ, George JN, ed. "Platelet immunobiology: molecular and clinical aspect". Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989: 387-435.
7. Francois A, Freund M, Daffos F, Remy P, Aiach M, Jacquot C. "Repeated fetal losses and the lupus anticoagulant". Ann. Intern. Med. 1988; 109: 993-994.
8. Ordi J, Selva A, Vilardell M, Porcel JM, Martinez-Costa J, Castro-Salomo A, Monasterio J. "Síndrome Antifosfolípido Primario: estudio de 29 pacientes". Biol. Clin. Hematol. 1991; 13: 71-79.
9. Ordi Ros J., Selva A. "Síndrome Antifosfolípido Primario". Biol. Clin. Hematol. 1991; 13: 53-56.
10. Pangbon MC. "A new serologically active phospholipid from beef heart". Proc. Soc. Exp. Biol. 1941; 48: 484-486.
11. Weimann CH.E, Wallace D.J, Peter J.B, Knight P.J, Bear M. B, and Klineberg J.R. "Studies of IgG, IgM and IgA Antiphospholipid Antibody Isotypes in Lupus Erythematosus". The Journal of Rheumatology 1988;15: 1: 74-78.
12. Bloom EJ, Abrams DI, Rodgers G. "Lupus anticoagulant in the acquired immunodeficiency syndrome". JAMA 1986; 256: 491.
13. Selva A, Ordi J, Vilardell M. "Anticuerpos Antifosfolípidos e Infecciones". Biol Clin Hematol 1991;13:63-64.
14. Sherson RA, Block S, Houssian FA, Hughes GR. "Systemic lupus erythematosus and lymphoma: association with antiphospholipid syndrome". J-Rheumatol; 1991; 18 (2); P 277-279.

15. Rauch J, Tannenbaum M, Tannenbaum H et al. "Human hibridoma lupus anticoagulants distinguish between lamellar and hexagonal phase lipid systems. J Biol Chem 1986; 261: 9672-9677.
16. Rauch JH, Tannenbaum H, Stollar BD, Schwarz RS. "Monoclonal anticardiolipin antibodies bind DNA". Eur J Immunol 1984; 14: 529-534.
17. Mc Neil HP; Chesterman CN, Krilis SA. "Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies". Adv-Immunol; 1991; 49; P 193-280.
18. Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM. "Circulating coagulation inhibitors in the acquired immunodeficiency syndrome". Ann. Intern. Med. 1986; 104: 175.
19. Harris EN. "Syndrome of the black swan". Br J Rheumatol 1987; 26: 324-326.
20. Triplett DA. "Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies". Thromb. Haemostas. 1988; 1: 1-10.
21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. "The 1982 revisited criteria for classification of SLE. Arthritis Rheum 1982; 25: 1.271-1.272.
22. Font F, Cervera R, Bové A, Casals J. "Anticuerpos antifosfolípidos como marcadores del lúpus eritematoso sistémico". Med Clin (Bar) 1987; 89: 528.
23. García Bolso JI, Iglesias I, Fidalgo ML, Alegría E, Mejía S, Huelmos A, Garrote C. "Antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease". Rev. Med. Univ. Navarra; 1990; 34:151-155.
24. Harris EN, Pierangeli S. "The Antiphospholipid Syndrome". Biol. Clin. Hematol. 1991; 13:51-52.
25. Huges GRV, Harris EN, Gharavi AE. "The anticardiolipin Syndrome". J Rheumatol. 1986; 13:51-52.
26. Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershegold E. "Obstetric complication associated with the lupus anticoagulant". N Engl J Med 1985; 313: 1322-1326.
27. Jordana R, Ordi J, Durán-Suarez JC, Martínez-Costa J, Pérez P, Vilardell M. "Anticuerpos Antifosfolípidos en el fluido plaquetar". An. Med. Intern. 1992; 9 (Suplem. I): 58.
28. Donner M, Bekassy NA, Helderup J, Wiebe T, Garwicz S, Holmberg L. "Platelet surface-bound IgG and platelet-specific IgG in plasma in childhood thrombocytopenia. Nota Pasdiatr Scand; 1990; 79(3); P 328-334.
29. Loch H, Lindstrom FD, Herder A. "Large vessel occlusion, cerebral infarction and thrombocytopenia in the primary antiphospholipid syndrome. Response to anticoagulation". Clin. Exp. Rheumatol. 1991; 9: 167-172.

30. Montalbán J, Titus F, Ordi J, Barquinero J. "Anticardiolipin antibodies and migraine -related strokes" Arch Neurol 1988; 45: 603.
31. Khamastha MA, Gil A. "Chorea in systemic lupus erythematosus: asociation with antiphospholipid antibodies. Ann Rheum Dis 1988; 47:681-683.
32. Montalban J, Ordi J, Barquinero J, Vilardell M. "Sneddon's syndrome and anticardiolipin antibodies". Stoke 1988; 19: 785-786.
33. Ayres MA, Sulak PJ. "Pregnancy complicated by antiphospholipid antibodies". South-Med-J; 1991; 84; (2); P 266-269.
34. Amiral J, Minard F, Chambrette B. "Development of standardized immunoassays for identification, characterization and quantitation of antiphospholipid antibodies". Biol. Clin. Hematol. 1991; 13:81-88.
35. Mc Neil HP, Chesterman CN, Krilis SA. "Binding Specificity of Lupus Anticoagulant and Anticardiolipin Antibodies". Thrombosis Research 1988; 52: 609-619.
36. Saxena R, Saraya AK, Kotte VK, Singh YH, Prasad L, Malviya AN. "Evaluation of four coagulation tests to detect plasma lupus anticoagulants". Am-J-Clin-Pathol; 1991; 96 (6); 755-758.
37. Rump JA, Lang B, Engler H, Peter HH. "Primary antiphospholipid syndrome (PAPS). Two case reports and therapeutic implications". Rheumatol-Int; 1991; 10 (6); P 255-260.
38. Rosove MH, Brewer PM. "Antiphospholipid thrombosis; clinical course after the first thrombotic event in 70 patient". Ann-Intern-Med; 1992 15; 117 (4): P 303-308.
39. Levine SR, Brey RL, Joseph CL, Havstad S. "Risk of tromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group". Stroke; 1992 23 (2 Suppl); P 129-132.
40. Triplett DA. "Antiphospholipid Antibodies and recurrent pregnancy loss". Am-J-Reprod-Immunol; 1989 20(2) P 52-67.
41. Lubbe WF, Liggins GC. "Lupus anticoagulant and pregnancy". Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 153: 322-327.
42. Branch DW, Rote NS, Dostal DD, Scott JR. "Association of lupus anticoagulant with antibody against phosphatidilserine". Clin. Immunol. Immunopathol 1987; 42: 63-75.
43. Ordi J, Selva A, Martínez-Costa J, Porcel JM, Castro-Salomó A, Vilardell M, Monasterio J, Casellas M. "Tratamiento mde pacientes gestantes con anticuerpos antifosfolípidos". Biol. Clin. Hematol. 1991; 13: 95-100.
44. Carreras LO, Pérez GN, Ruda H, Casavilla F. "Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulins. Lancet 1988; 6: 207.

45. Harris EN, Hughes GRV. "Third International Antiphospholipid Conference: Ann Rheum Dis. 1988; 47: 612-614.
46. MacLachlan NA, Baguley E, Taylor RWT, Rodeck CR, Hughes GRV. "The use of Doppler ultrasound for assessment of fetal wellbeing in pregnancies associated with antiphospholipid antibodies". Clin Exp Rheumatol 1988; 6: 207.
47. McVerry BA, Spearing R, Smith A. "SLE anticoagulant: transient inhibition by high dose immunoglobulin infusions". Br J Haematol 1985; 61: 579-580.
48. Castillo Cofiño R, Ordinas Bauzá A, y Reverted Calatayud JC. "Enfermedades de la Hemostasia". En Farreras Rozman, "Medicina Interna", 12ª Ed. Doyma, Barcelona 1992, Vol 2: pp 1735-1741.
49. Castillo R, Casals FJ. "Púrpuras Trombopénicas y Trombopáticas. San-Sabrafen J. "Hematología Clínica". Ed Doyma, Barcelona 1988; Cap 45: P: 581-597.
50. Wietecnel F, Malberg K. "Immunodiagnostic of immune thrombocytopenias and their clinical significance". Wfisrg. Immunol. 1990; 36: 67-76.
51. Stoeber D, Nardi M, Travis S, Karpatkin M, Karpatkin S. "Micromethod for demonstrating increased platelet surface immunoglobulin G: rinsings in acute chronic and human immunodeficiency virus 1 related immunologic thrombocytopenias". Am J Hematol; 1990; 34 (4), P 275-282.
52. Navajas Gutierrez A, Escudero Jiménez F, Moya Calderón E, Pinan Frances MA, Oezanilla Regato JL. "Thrombocytopenic purpura in childhood: follow-up study of 133 cases and current perspectives on treatment". Mn Esp Pediatr. 1989; 30: 488-429.
53. Castaman G, Ruggeri M, Girardello R, Rodeghiero F. "An unusually prolonged case of heparin-induced thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation". Haematologica. 1992; 77(2); P 174-176.
54. Greinacher A, Michels I, Mueller-Eckhardt C. "Heparin-associated thrombocytopenia: the antibody is not heparin specific". Thromb-Haemost; 1992 4; 67(5), P 545-549.
55. Chow MP, Sun KJ, Yung CH, Hu HY, Tzeng JL, Lee TD. "Neonatal alloimmune thrombocytopenia due to HLA-A2 antibody". Acta-Haematol, 1992; 87(3) P 153-155.
56. Munther A, Kamashta Ricard Cervera Ronald A, Asherson JF, Gil A, Coltart J, Vázquez J J, Paré C, Ingelmo M, Oliver J, Hughes GRV "Asociación de anticuerpos antifosfolípidos con valvulopatía cardíaca en el lupus eritematoso sistémico" The Lancet (ED. ESP.) 1990. Vol 17 NUM.5 P(263 - 266)
57. Najean Y, Lecompte T. "Chronic pure thrombocytopenia in elderly patients. An aspect of mielodisplasic syndrome". Cancer 1989; 59: 52 -58.

58. Bizzaro N. "Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism". *Am-J-Hematol*; 1992; 39(4); P 294-298.
59. Yarchoan R, Pluda JM. "Clinical aspects of infection with AIDS retrovirus". En DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. "AIDS: etiology, diagnosis, treatment and prevention". (2ª ed). J.B. Lippincott, Philadelphia 1988, Cap 7, pp 107-120.
60. Bettaieb A, Oksenhendler E, Fromont P, Duedari N, Bierling P. "Immunochemical analysis of platelet autoantibodies in HVI related thrombocytopenic purpura: a study of 68 patients". *Br J Haematol*; 1989; 73(2); P 241-247.
61. Costa J.R, Damiano A, Rubio R. "La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento". Centro de Estudios Wellcome-España. 1991, Cap 15, pp 177-187.
62. Murphy M.F, Metcalfe P, Waters A.H. "Incidence and mechanism of neutropenia and thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection". *Br. J. Haemat.* 1987; 66: 337-40.
63. Ballen PJ, Belzberg A, Devine DV, Lyster D, Spruston B, Chambers H, Doubroff P, Mikulash K. "Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection". *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1779-84.
64. Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. "Thrombocytopenia and the Neglected Megakaryocyte". *N.Engl. J. Med.* 1992; 327: 1812-3.
65. Conley CL. "Idiopathic Thrombopenic purpura". *Arch Intern Med.* 1986; 146: 1244.
66. Mc Millan R. "Chronic ITP as a model for immunization by platelets". *Prog Clin Biol Res*; 1990; 337;P 31-39.
67. Tomiyama Y, Take H, Honda S, Furubayashi T, Mizutani H, Tsubakio T, Kurata Y, Tonezawa T, Tarui S. "Demonstration of platelet antigens that bind platelet-associated autoantibodies in chronic ITP by direct immunoprecipitation procedure". *Br J Haematol*; 1990; 75 (1) P 92-98.
68. Fabris F, Zanatta N, Casonato A, et al. "Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: prognostic value of the clinical and laboratory evaluation". *Acta Haemat* 1989; 42: 259-264.
69. Pérez A, López A, Blanquer A, Tarín F, Cerveró A, Linares M, Carbonell F.
"Caso Clínico y Respuesta a Terapéuticas alternativas en 52 pacientes con Púrpura Trombopénica Idiopática (PTI) Crónica.
Sangre 1992 Vol 37 Suplemento 4 P: 50 (151)
70. Stratton J, Ballem P, Gernsheimer T et al.
"Platelet destruction in autoimmune thrombocytopenic purpura: Kinetics and clearance of Indium 111 labeled autologous platelets"
J Nucl Med 1989; 30: 629-637.

- 71.Harris EN, Gharavi AE, Asherson RA, Hughes GRV.
"Antiphospholipid antibodies: a review".
Eur J Rheumatol Inflamm 1984; 7: 5-8.
- 72.Elias M, Eldor A.
"Thromboembolism in patients with the lupus-type anticoagulant"
Arch Intern Med 1984; 144:510-515.
- 73.Harris EN, Chan JKW, Asherson RA et al.
"Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the cardiolipin antibody test".
Arch Intern Med 1986; 146: 2. 153-2.156.
- 74.Gastineau DA, Kazmier JF, Nichols WL, Bowie EJW.
"Lupus Anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases".
Am J Hematol 1985; 19: 265-275.
- 75.Vos J.J.E, Huisman J.G, Van der Leslie, Von dem Borne A.E.G.Kr.
"Platelet-associated IgG in Thrombocytopenia: a compariso of two techniques.
Vox Sanguinis,1987;52: 162.
- 76.Ercilla MG, Ribera A, Puig LL. "Inmunoglobulinas plaquetarias en la púrpura trombopénica inmune". Med. Clin. (Barc); 1984: 33-37.
- 77.Mueller-Eckhard C. "The clinical significance of platelet associated IgG: A study of 298 patients with various disorders". Br. J. Haematol. 1980; 46: 123.
- 78.Félez J, Estivill X, de Diego I. "Anticuerpos Plaquetares. Revisión sobre las técnicas de detección". Biol. Clin. Haematol. 1982; 4: 99-114.
- 79.Donner M, Bekassy NA, Helchup J,Wiebe T, Garwicz S,Hlmborg L.
"Platelet surface-bound IgG and platelet-specific IgG in plasma in childhood thrombocytopenia". Nota Paediatr Scand; 1990; 79 (3), P 328-334.
- 80.Kiefel V, SpaethP, Mueller-Eckhardt C.
"Immune Thrombocytopenic purpura: Autoimmune or immune complex disease?
Br.J.Haematol.1986; 64: 57.
- 81.Ozsoylu S.
"Mega-dose methylprednisolone for chronic idiopathic Thrombocytopenic purpura.
Lancet 1991; 337: 1611-1612.
- 82.carr J, Kruskall M, Kaye J et al.
"Efficacy of platelet transfusions in immune thrombocytopenia"
Am J Med 1986; 104: 808-809.
- 83.Remikoff-Etievant
"Management of Alloimmune Neonatal and Antenatal thrombocytopenia"
Vox Sang. 1988; 193-201.

84. Shulrnan. N. Raphael. (1991).
"Posttransfusion Purpura: Clinical Features and the Mechanism of Platelet Destruction".
Nance SJ, ed. Clinical and Basic Science Aspects of Immunohematology, Arlington, VA: American Association of Blood Banks.
85. Ozsoylu S. "Mega-dose methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura". Lancet; 1991; 29; 337(8757); P 1611-1612.
86. Julia A, Araguas C, Rossello J, Bueno J, Domenech P, Olona M, Guardia R, Petit J, Flores A. "Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura". Br-J-Haematol; 1990; 76 (2); P 250-255.
87. Dan K, Gomi S, Kuramoto A, Maekawa T, Nomura T. "A multicenter prospective study on the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura" Int-J-Hematol; 1992; 55(3); P287-292.
88. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C et al.
"Low doses v conventional doses of corticoids in immunethrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 233 adults."
Blood 1988; 71: 1165-1169.
89. Fabris F, zanatta N, Casonato A et al.
"Response to splenectomy in idiopathic thrombocytopenic purpura: prognostic value of the clinical and laboratory evaluation".
Acta Haemat 1989; 81: 28-33.
90. Quiquandon I, Fenaux P, Caullier M, et al. "Re-evaluation of the role of azathioprine in the treatment of adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 53 cases". Br J Haematol 1990; 74: 223-228.
91. Simon M, Jouet J, Fenaux P, et al. "The treatment of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Infusion of vinblastine in ITP". Eur J Hematol 1987; 39: 193-196.
92. Kelsey P, Schofield K, Geary C.
"Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine".
Br J Haematol 1985; 60: 197-203.
93. Mazzucconi M, Ferrari A, Vignetti M, et al. "High-dose intravenous gammaglobulin (HDIVG) : therapy of refractory ITP in adults and children". Haematologica 1989 ; 74 :63-66.
94. Fenaux P, Quiquandon I, Huart J, et al. "The role of danazol in the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura". Nouv Rev Fr Haematol 1990; 32: 143-146.
95. Mylvaganam R, Ahn Y, Garcia R et al.
"Very low dose danazol in idiopathic thrombocytopenic purpura and its role as an immune modulator".
Am J Med Sci 1989; 298: 215-220.

96. Proctor S, Jackson G, Carey P et al.
"Short course alpha interferon therapy in severe unresponsive immune thrombocytopenic purpura".
Lancet 1988; I: 947.
97. Guthrie T, Oral A.
"Immune thrombocytopenia purpura: a pilot study of staphylococcal protein A immunomodulation in refractory patients".
Sem Hematol 1989; 26: 3-9.
98. Baumann M, Menitove J, Aster R et al.
"Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion".
An Intern Med 1986; 104: 808-809.
99. Bussel J, Gordon B.
"Combined plasma exchange and intravenous gammaglobulin in the treatment of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura".
Transfusion 1988; 28: 38-41.
100. Carrasco de la Peña J.L.: "El método estadístico en la investigación médica". 3ª Ed. Editorial Ciencia 3. Madrid 1986.
101. Harris EN. "Anti-phospholipid antibodies". An Overview. III Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Palma de Mallorca, 28-30 de Abril de 1987.
102. Conley CL, Hartman RD.: "A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus". J. Clin. Invest. 1952; 31: 621-622.
103. Rejas M, Escribá A, Gómez P, López de la Osa E, Pérez de Oteyza C.: "Anticoagulante tipo lupus y aborto de repetición: a propósito de dos nuevos casos". Clin. Invest. Gin. Obst. 1988; 15: 147-153.
104. Meyer O. : "Les autoanticorps anti-phospholipides". Presse. Med. 1986; 11: 505-506.
105. Rauch JH, Tannenbaum H, Senecal JL, Janoff AS, Cullis PR, Frojmovic MM. "Polifunctional properties of hybridoma lupus anticoagulant antibodies". J. Rheumatol. 1987; 14: 132-137.
106. Khamashsta MA, Harris EN, Gharavi AE et al.
"Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes".
Ann Rheum Dis 1988; 47: 849-854.
107. Harris E.N., Gharavi A.E, Hegde U, Derue G, Morgan S.H, Englert H, Chan JKH, Asherson RA, Hughes RV. : "Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. Br. J. Haematol. 1985; 59: 231-234.
108. Love PE, Santoro SA. : "Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and in Non-SLE Disorders. Prevalence and

clinical significance". Ann. Intern.Med. 1990; 112: 682-698.