

Función Plaquetaria y Transfusión

Dr. Jaime Pereira G.
Departamento de Hematología-Oncología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Objetivos

- Fisiología de las plaquetas
- Disfunciones plaquetarias
 - Clasificación
 - Fisiopatología
 - Diagnóstico
- Transfusión de plaquetas
 - Indicaciones
 - Criterios generales
 - En disfunciones plaquetarias

Funciones de las plaquetas

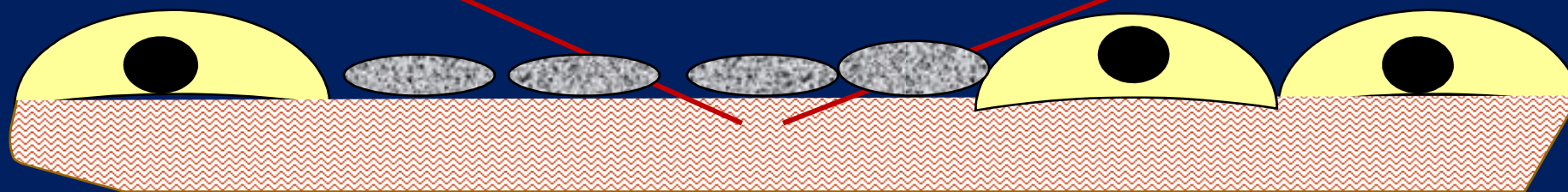
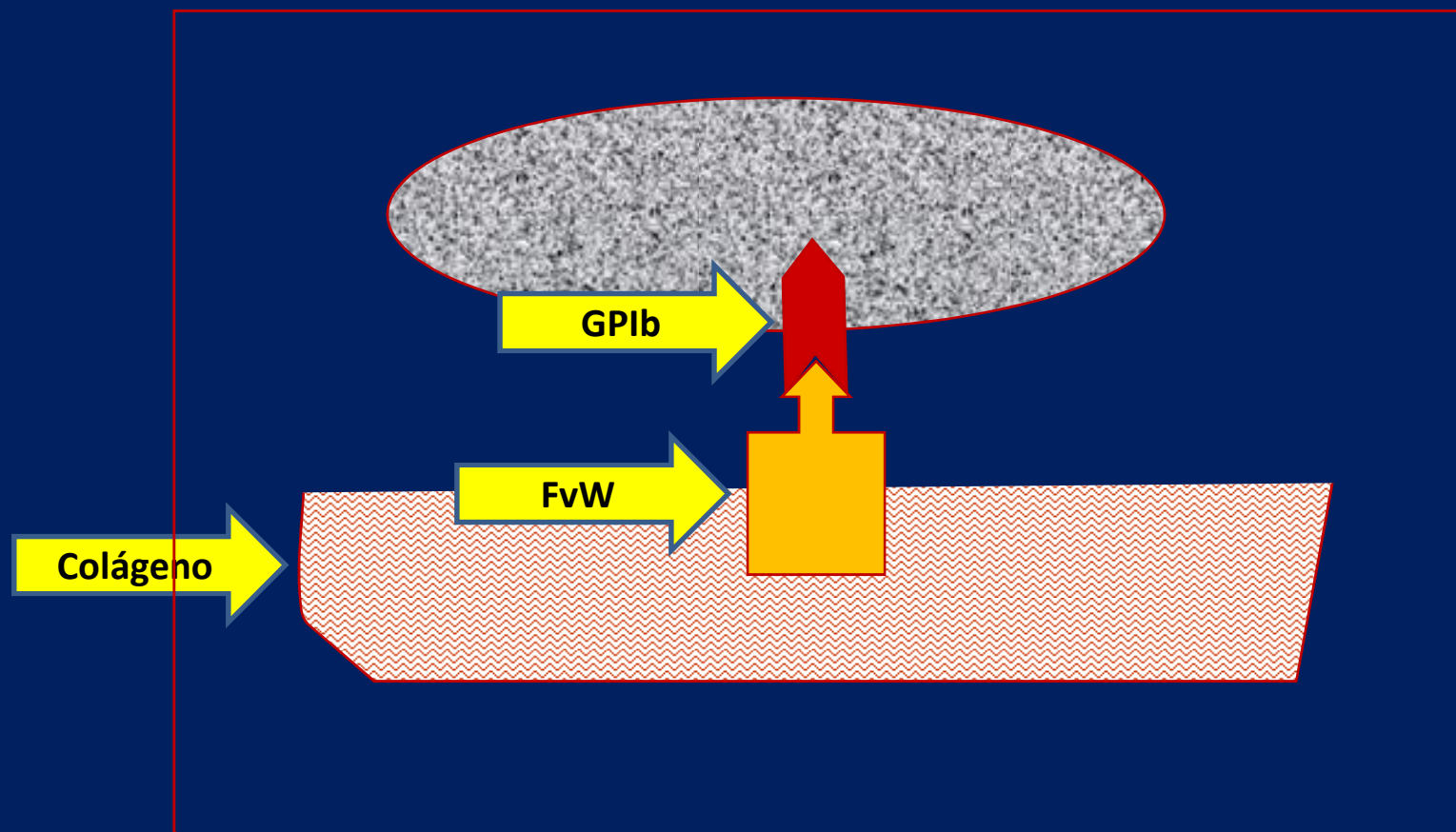
Adhesión

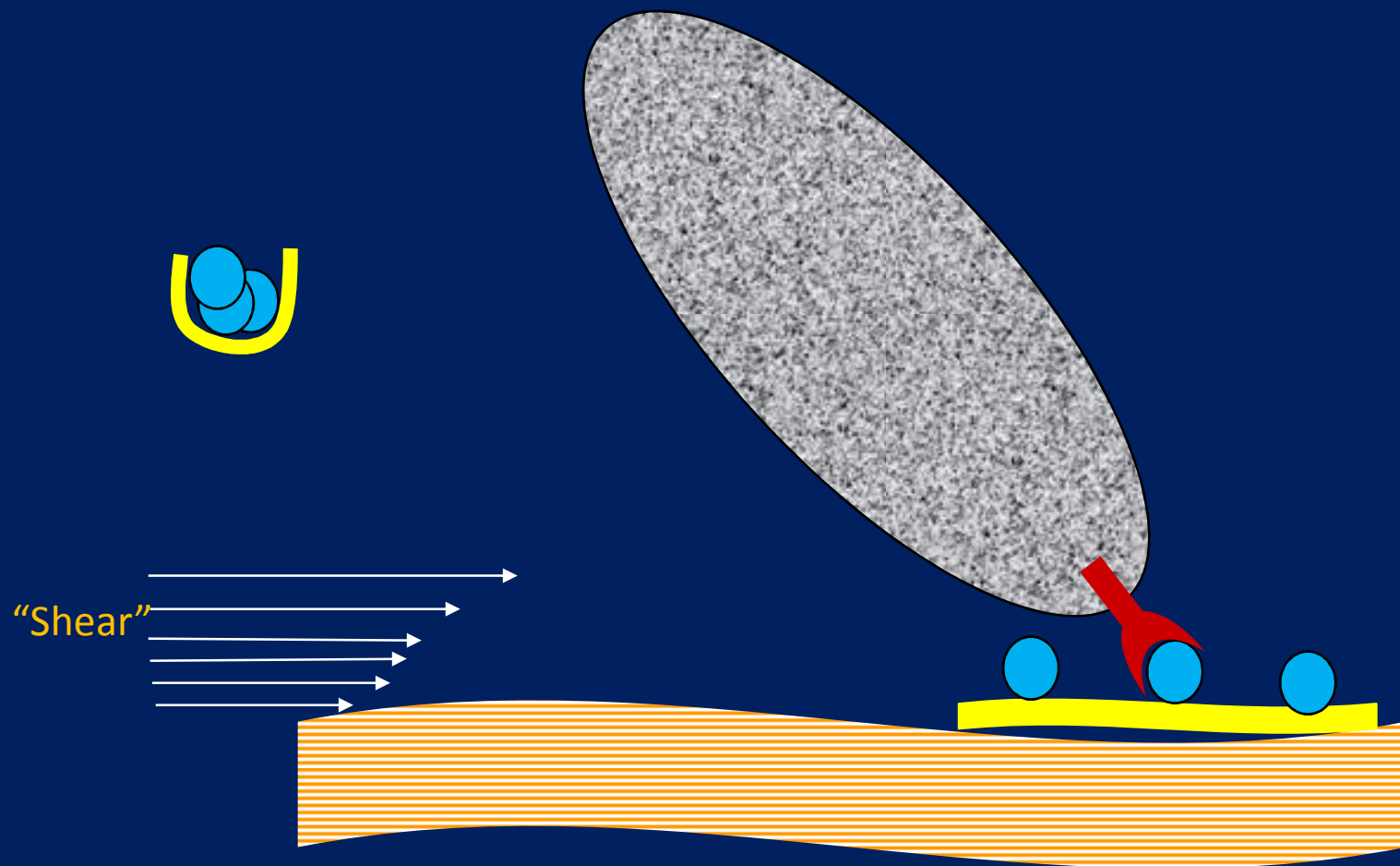
Secreción

Agregación

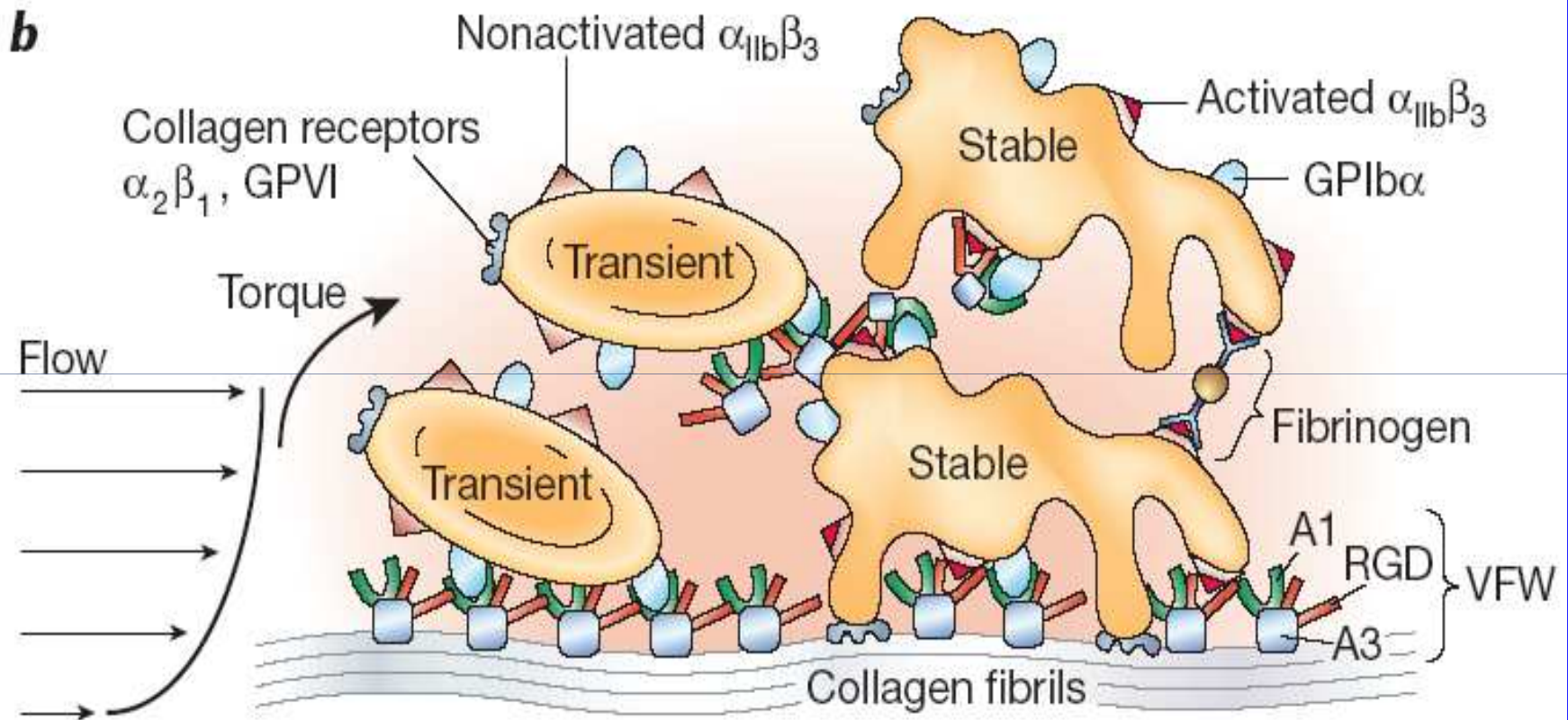
Actividad procoagulante

ADHESION

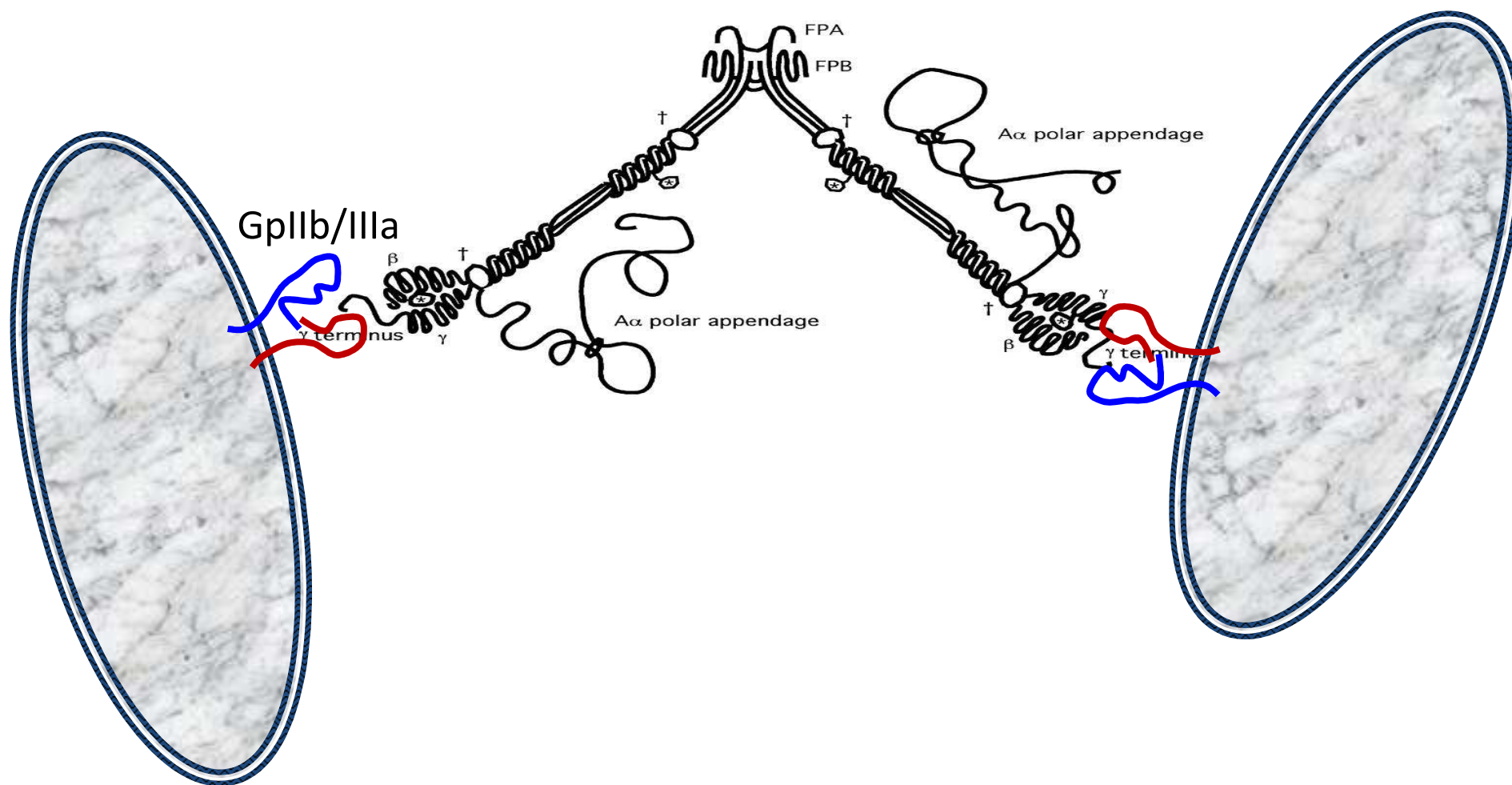




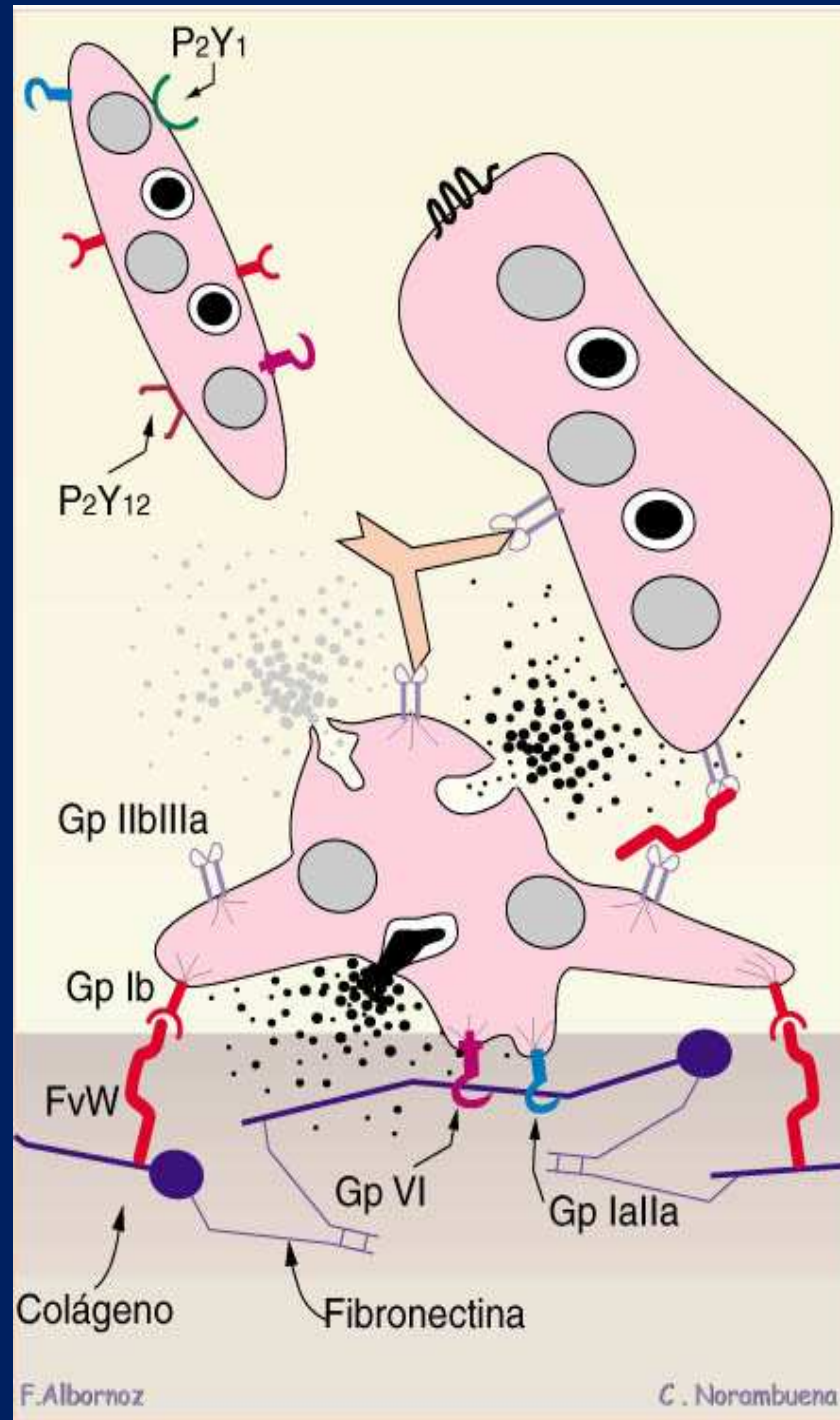
b



AGREGACION



SECRECIÓN



Contenido granular de las plaquetas

Gránulos densos

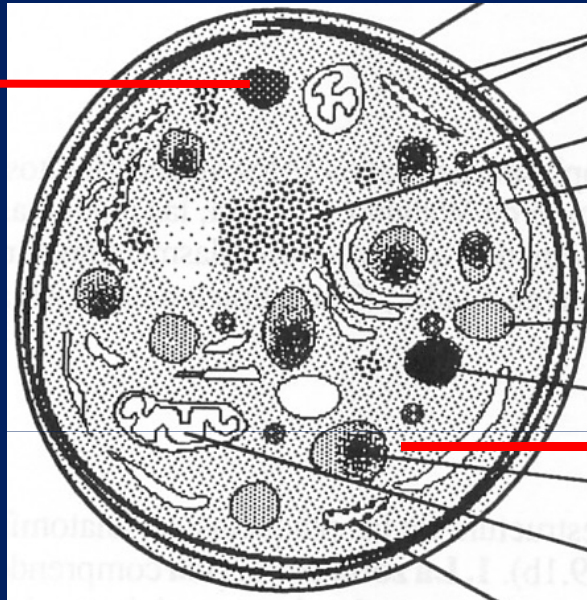
Agonistas

ADP

ATP

Serotonina

Calcio



Gránulos alfa

Proteínas adhesivas

Fibrinógeno

Fibronectina

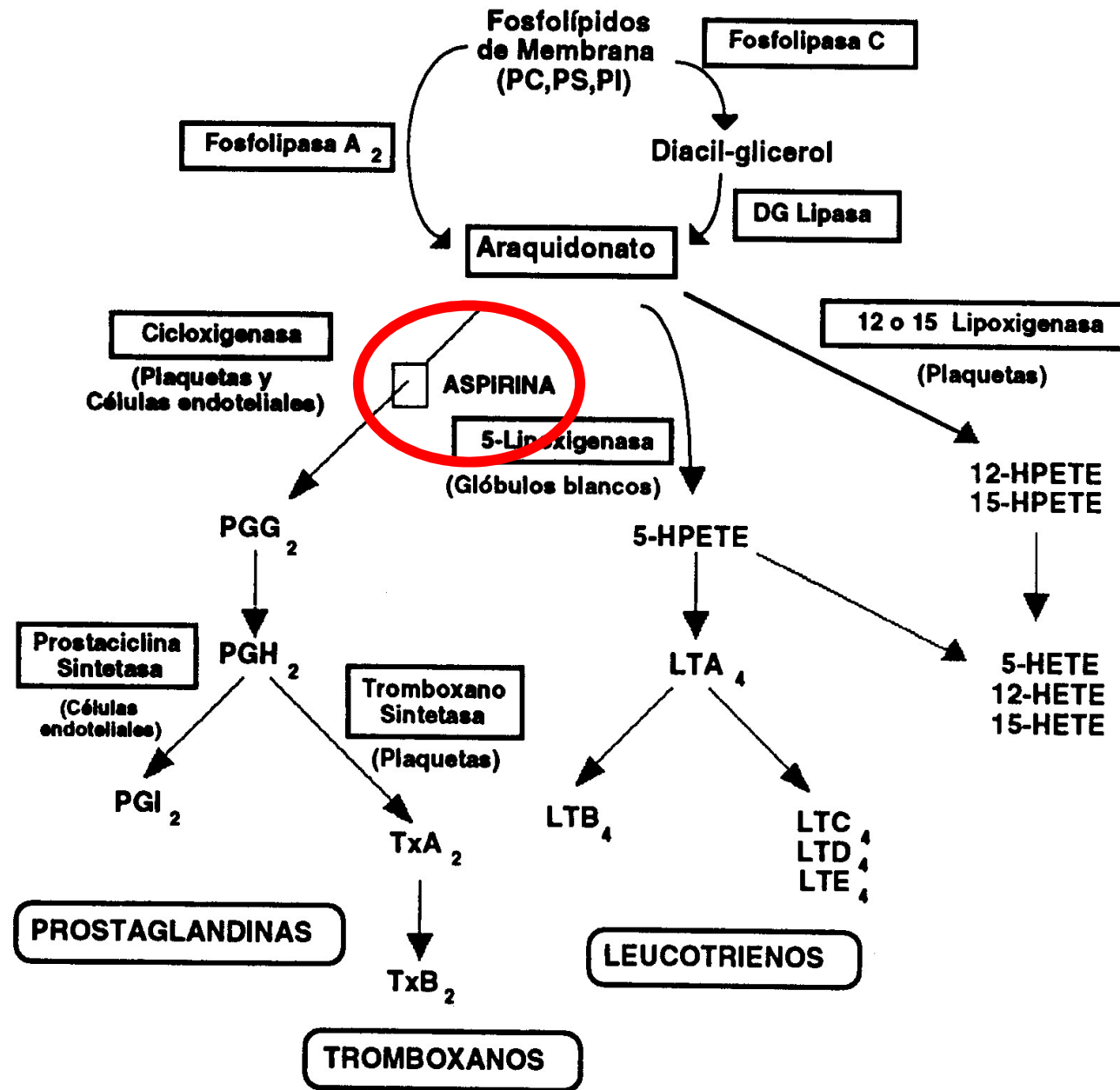
FvW

Reguladores de crecimiento

PF4

B-TG

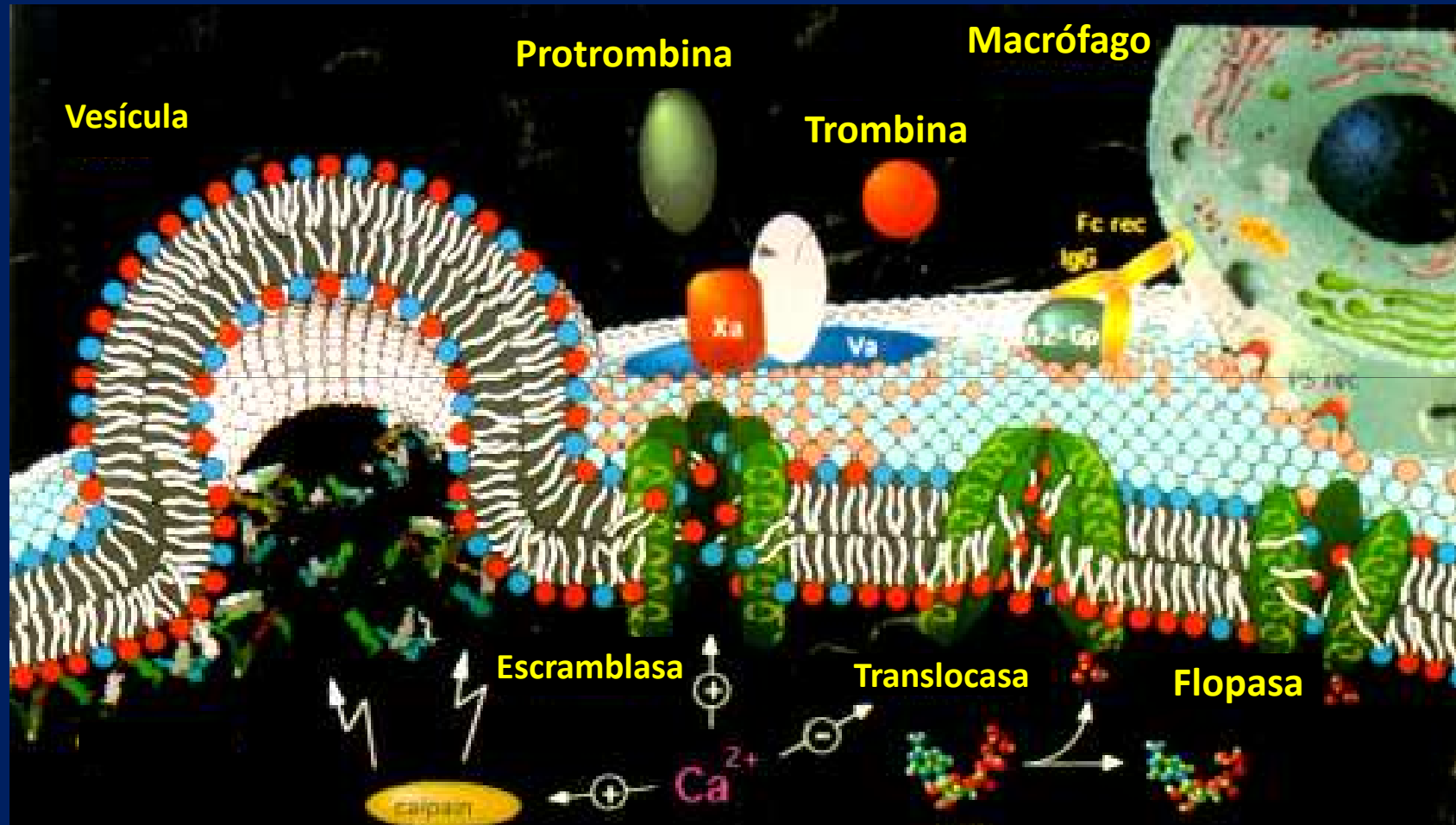
Factores de coagulación



ACTIVIDAD PROCOAGULANTE

Asimetría de fosfolípidos de la membrana celular

Mecanismos de mantención

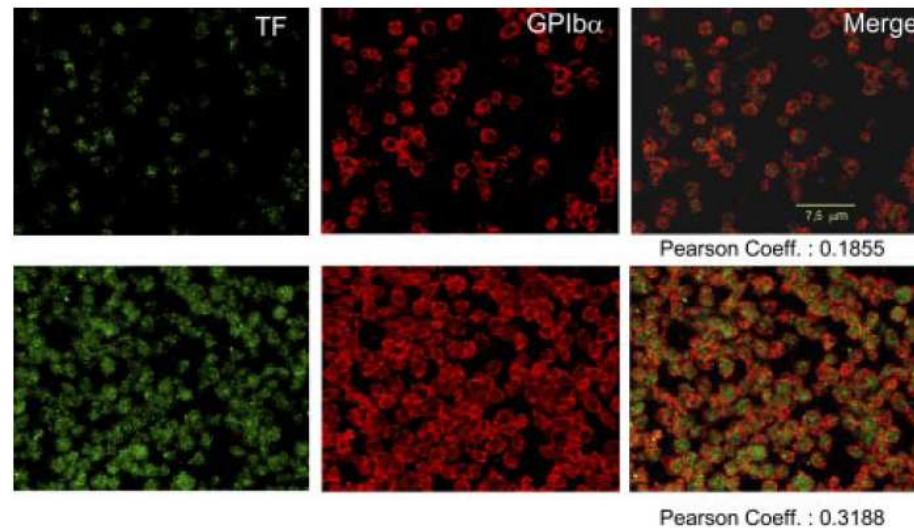
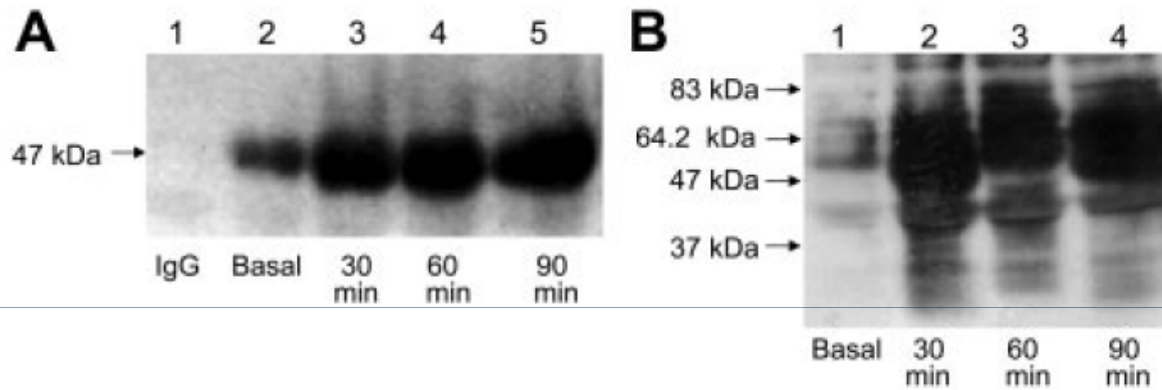


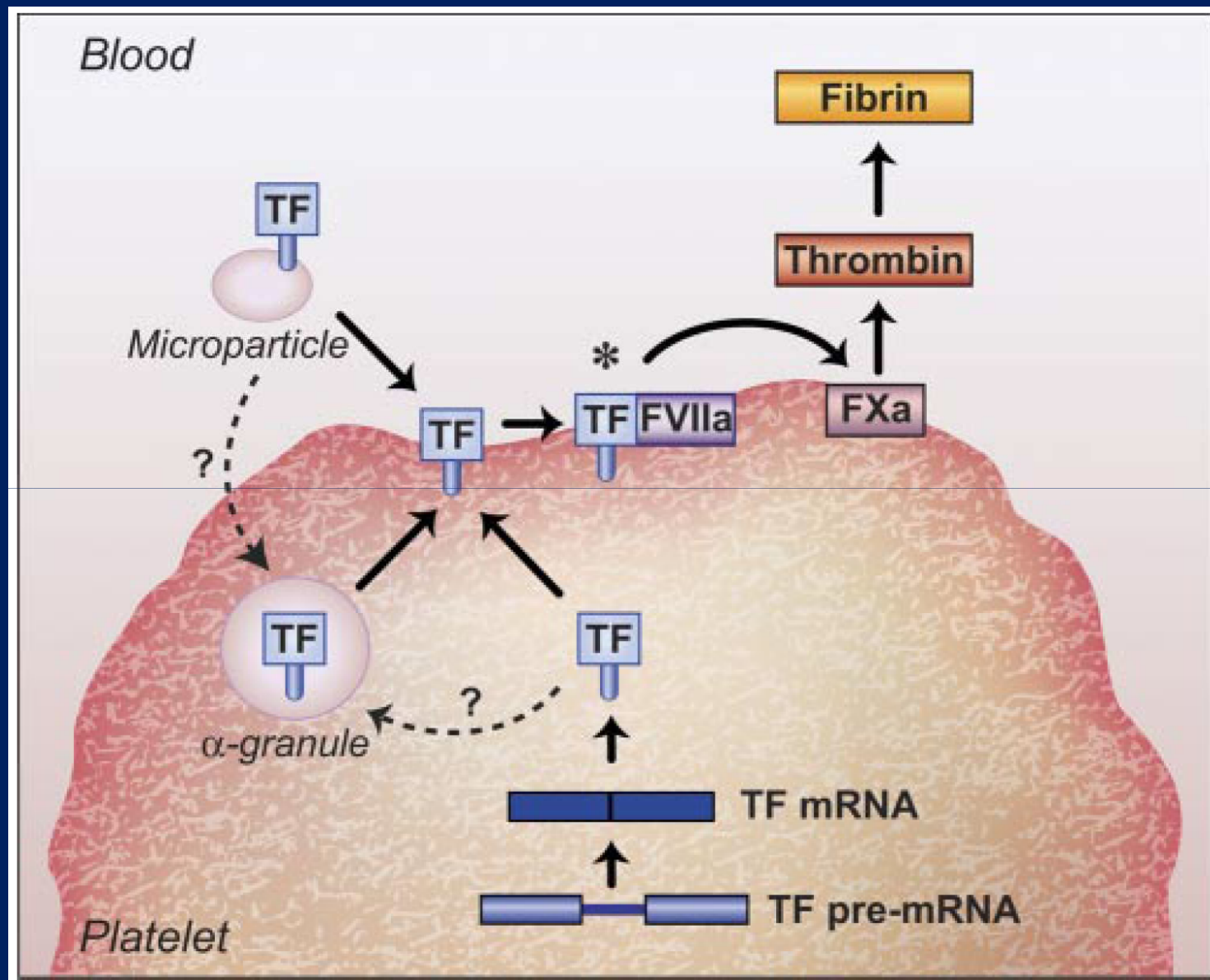
Human platelets synthesize and express functional tissue factor

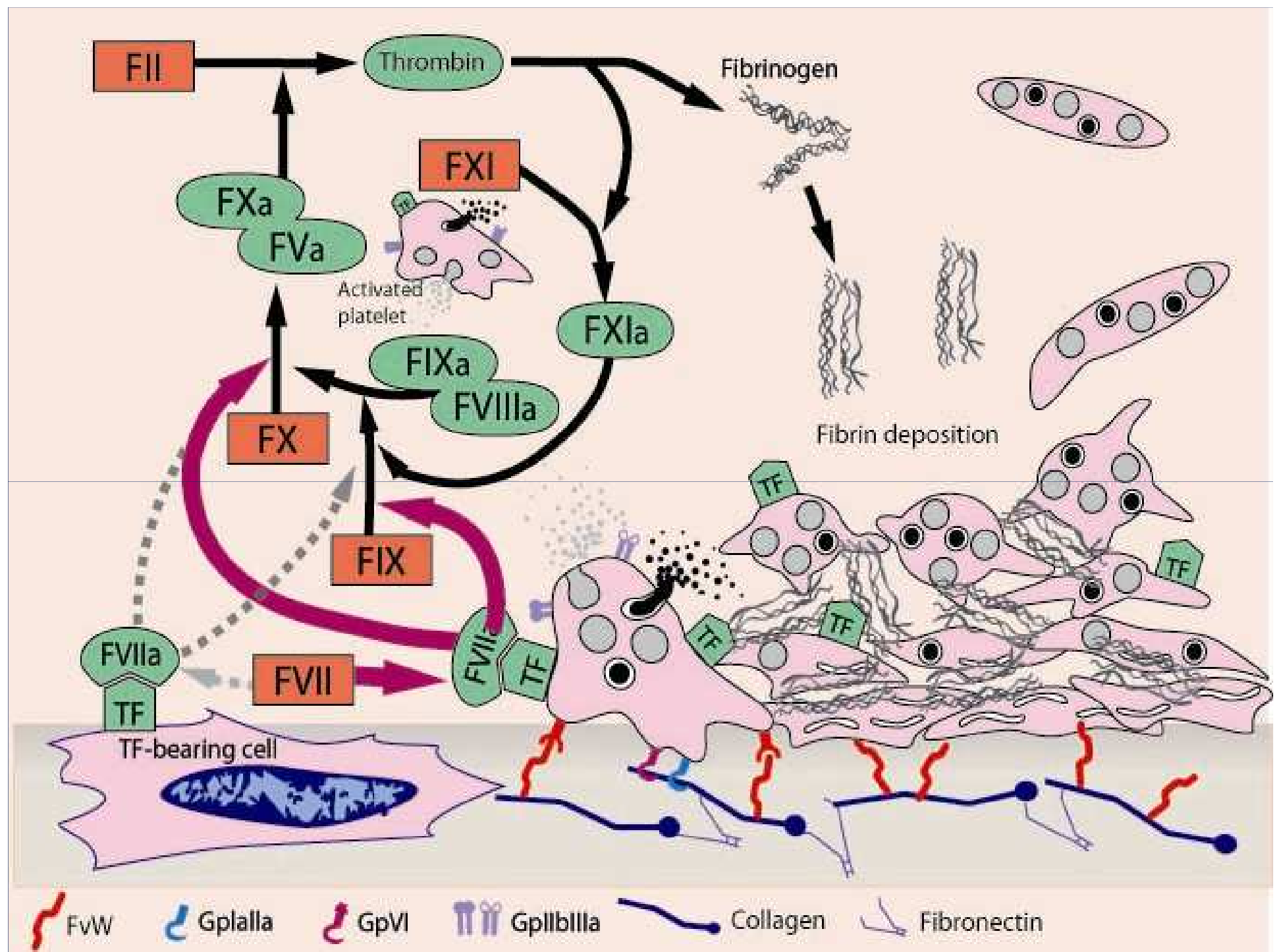
Olga Panes,¹ Valeria Matus,¹ Claudia G. Sáez,¹ Teresa Quiroga,² Jaime Pereira,¹ and Diego Mezzano¹

¹Department of Hematology-Oncology, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ²Clinical Laboratory, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Blood 2007; 109: 5242-5250







Funciones de las plaquetas

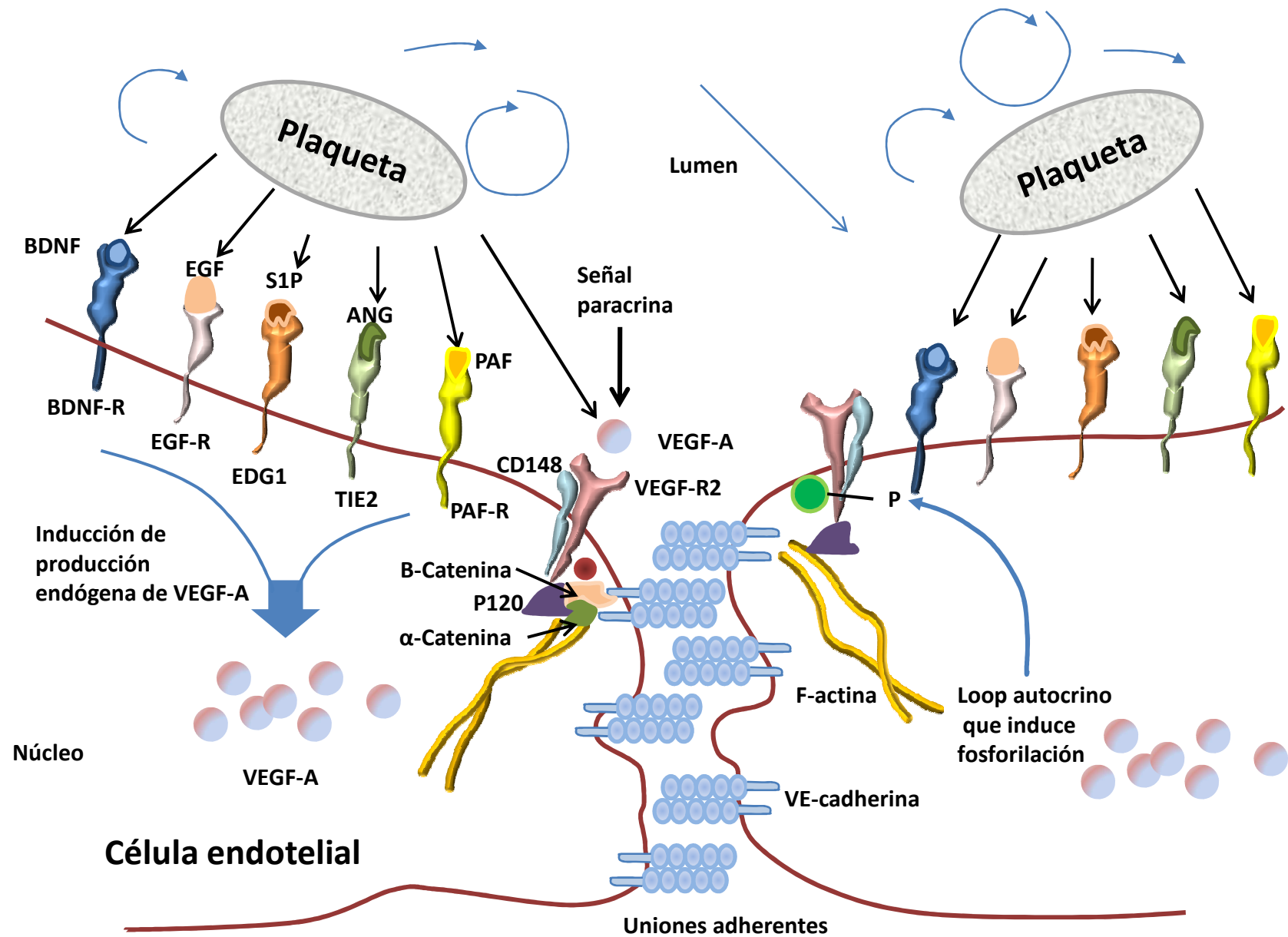
Adhesión

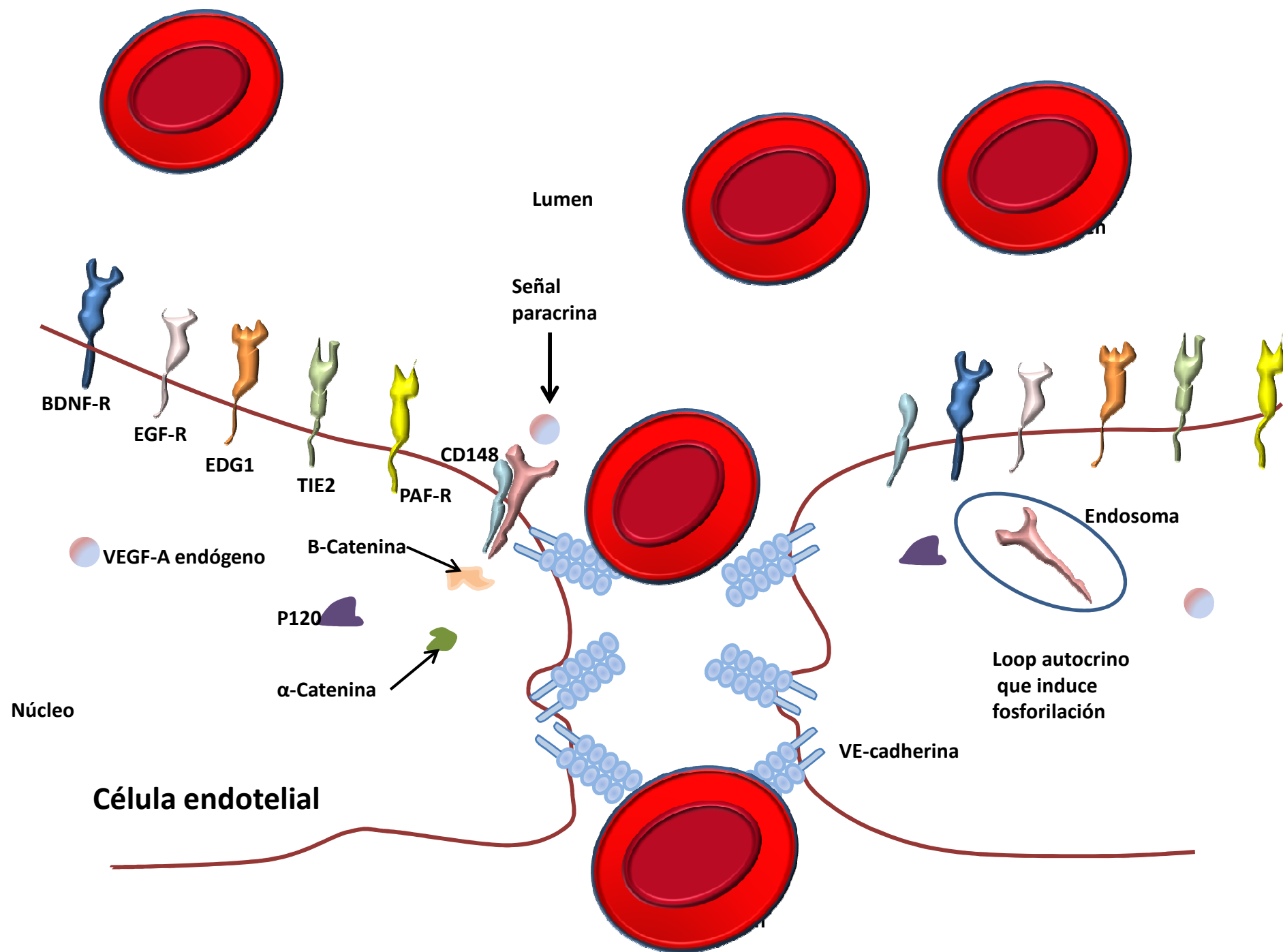
Secreción

Agregación

Actividad procoagulante

Mantenimiento de la integridad vascular





Disfunciones Plaquetarias

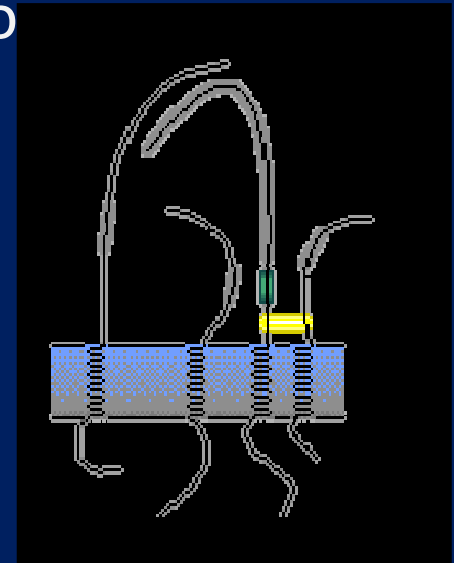
Defectos hereditarios de la función plaquetaria

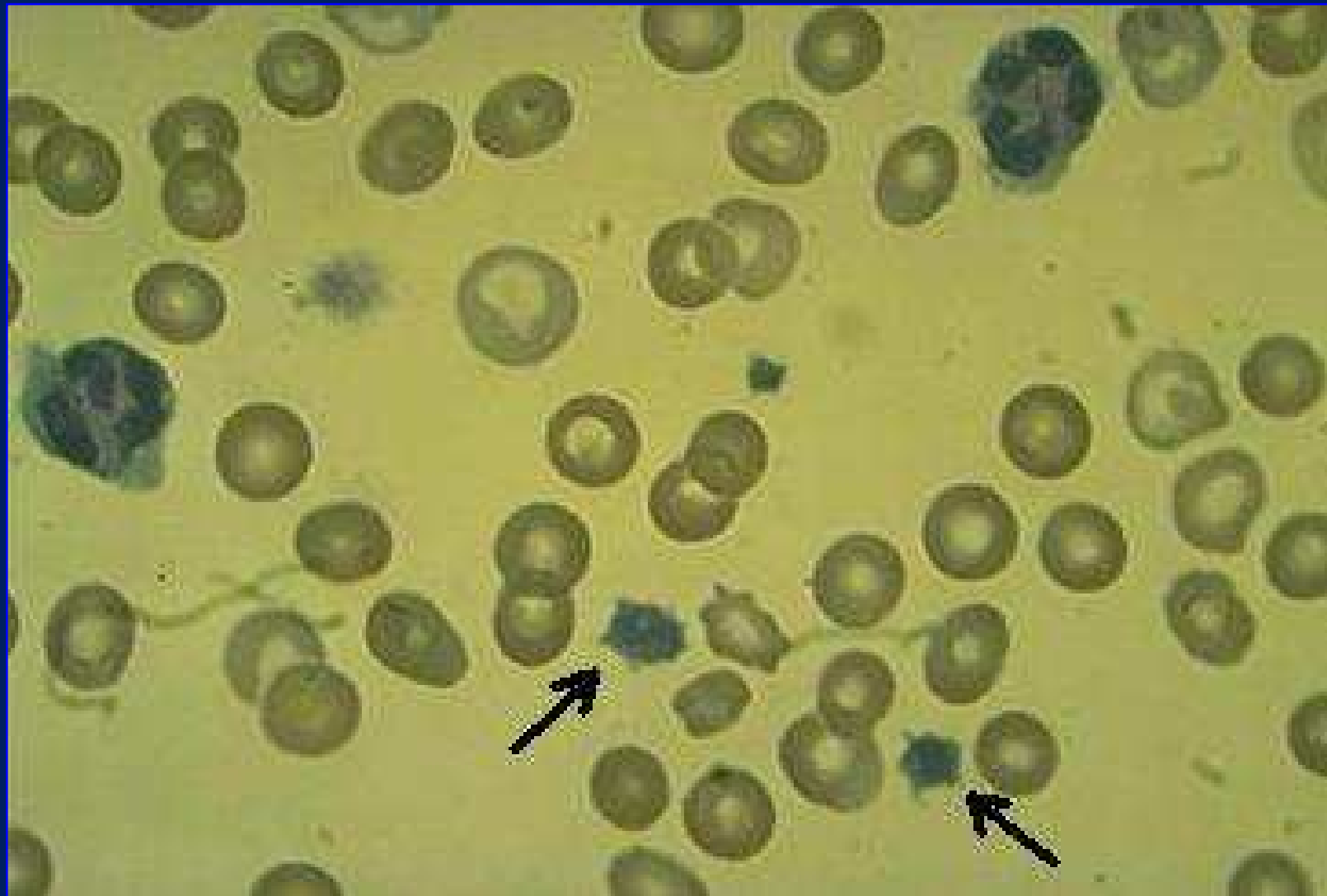
- Defectos de adhesión
 - Intracorporales
 - Enfermedad de Bernard-Soulier
 - Extracorporales
 - Enfermedad de von Willebrand
- Defectos de agregación
 - Enfermedad de Glanzmann
- Defectos de secreción
 - Alteraciones del mecanismo secretor
 - Deficiencia granular
- Defecto de la actividad procoagulante
 - Síndrome de Scott

Enfermedad de Bernard-Soulier

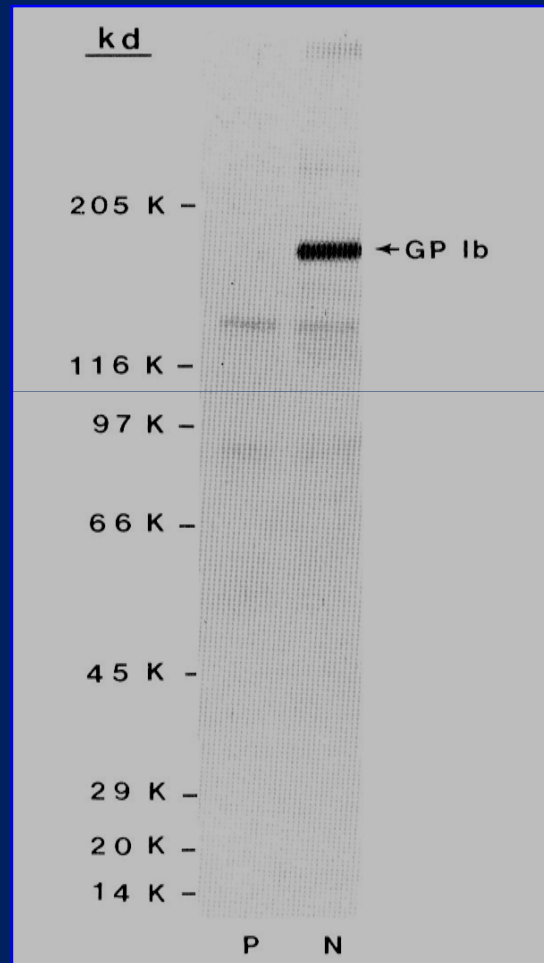
- Recuento de plaquetas : Disminuido
- Tamaño plaquetario : Aumentado
- Tiempo de sangría : Aumentado
- Adhesión plaquetaria : Alterada
- Agregación plaquetaria
 - Epinefrina
 - ADP
 - Colágeno
 - Trombina
 - Araquidonato
- Aglutinación con ristocetina : Disminuida/ausente
- Retracción del coágulo : Normal

Normal



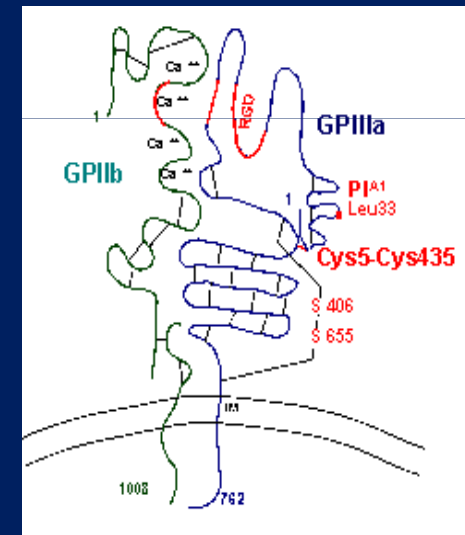


Enfermedad de Bernard-Soulier SDS-PAGE de lisados de plaquetas



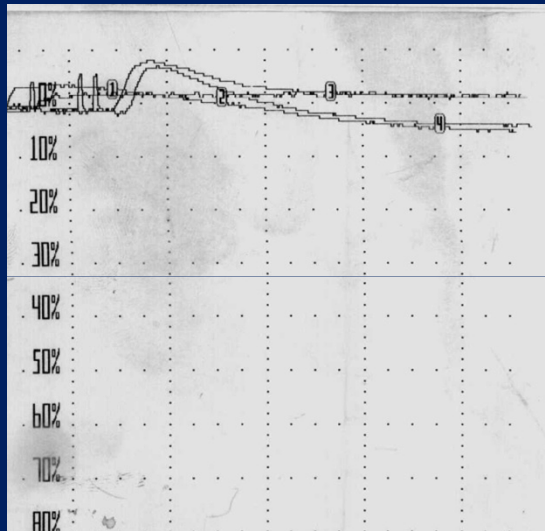
Enfermedad de Glanzmann

- Recuento de plaquetas : Normal
- Tamaño plaquetario : Normal
- Tiempo de sangría : Aumentado
- Adhesión plaquetaria : Normal
- Agregación plaquetaria
 - Epinefrina
 - ADP
 - Colágeno
 - Trombina
 - Araquidonato } Anormal
- Aglutinación con ristocetina : Normal
- Retracción del coágulo : Anormal

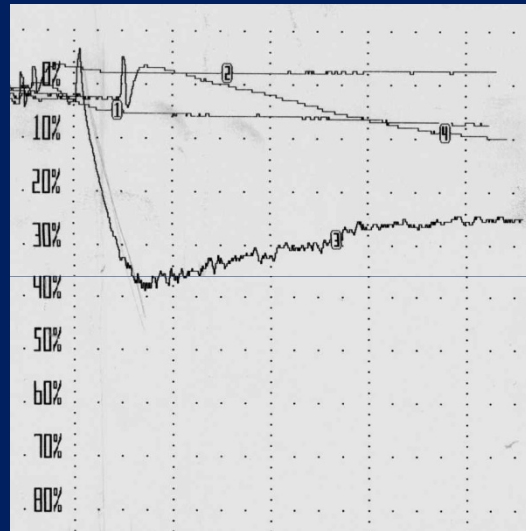


Enfermedad de Glanzmann

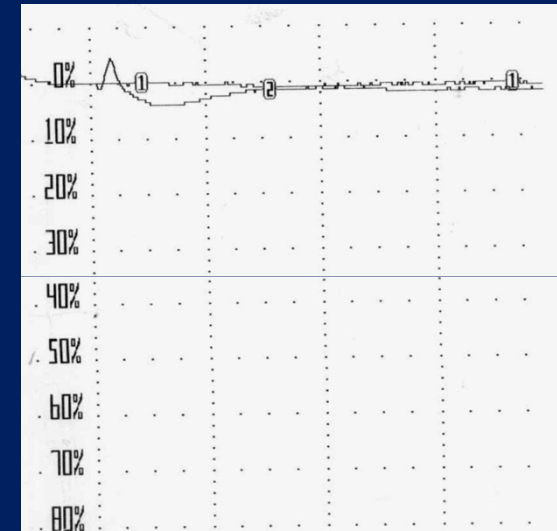
Estudio de agregación



Araquidonato 1mM
ADP 4 μ M
ADP 8 μ M

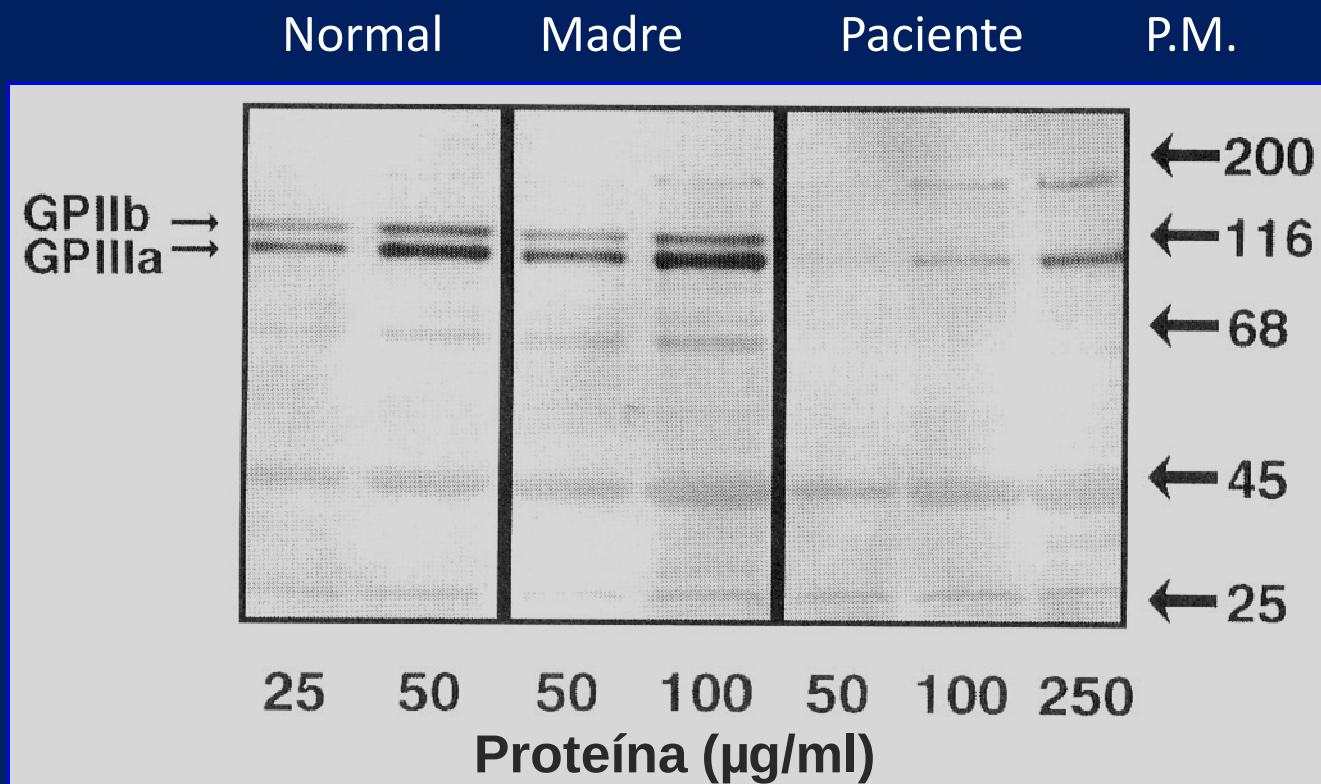


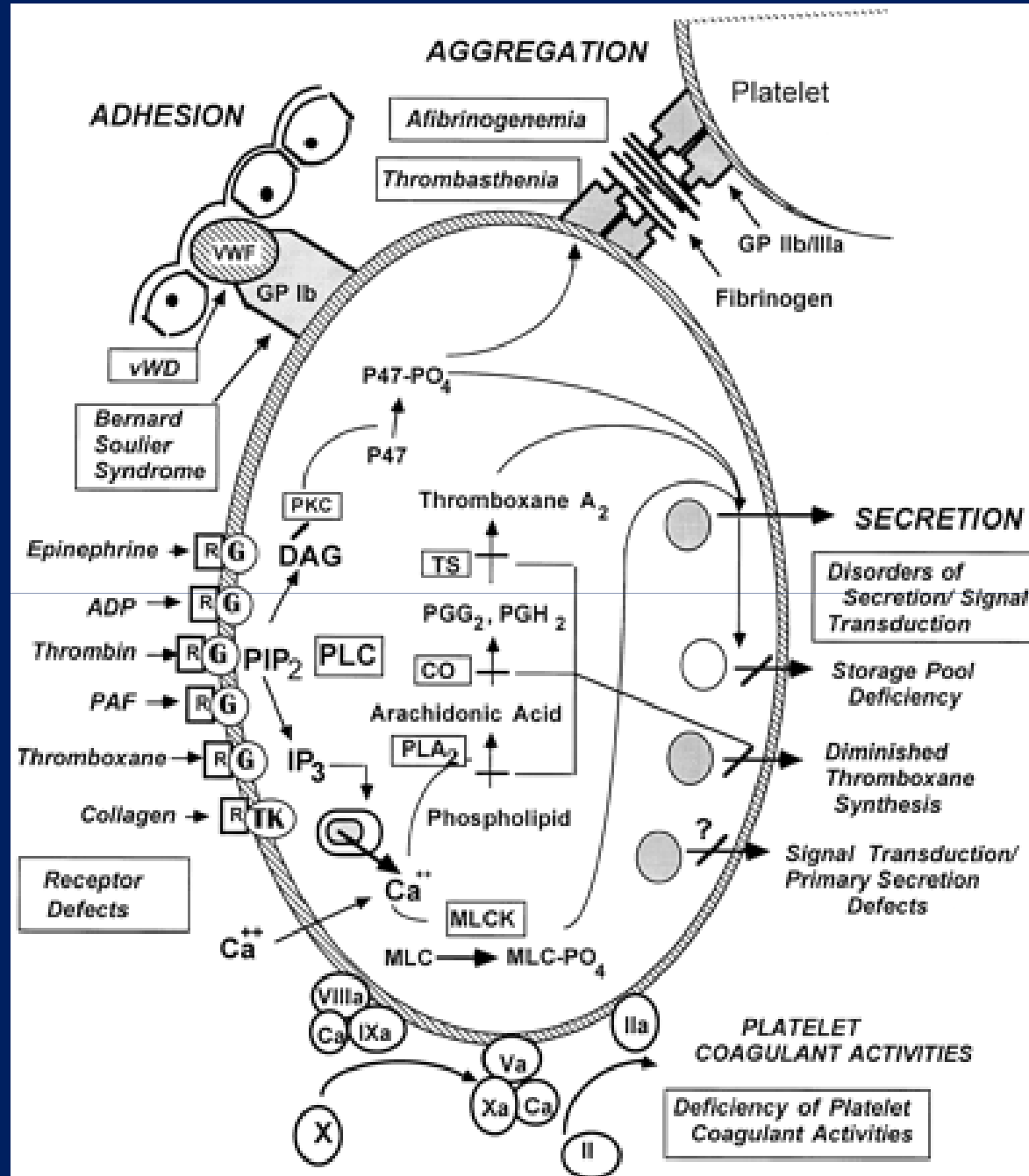
Colágeno 1 μ g/ml
Colágeno 2 μ g/ml
Ristocetina 1.2mg/ml



Análogo TxA₂

Enfermedad de Glanzmann
SDS-PAGE de lisados de plaquetas

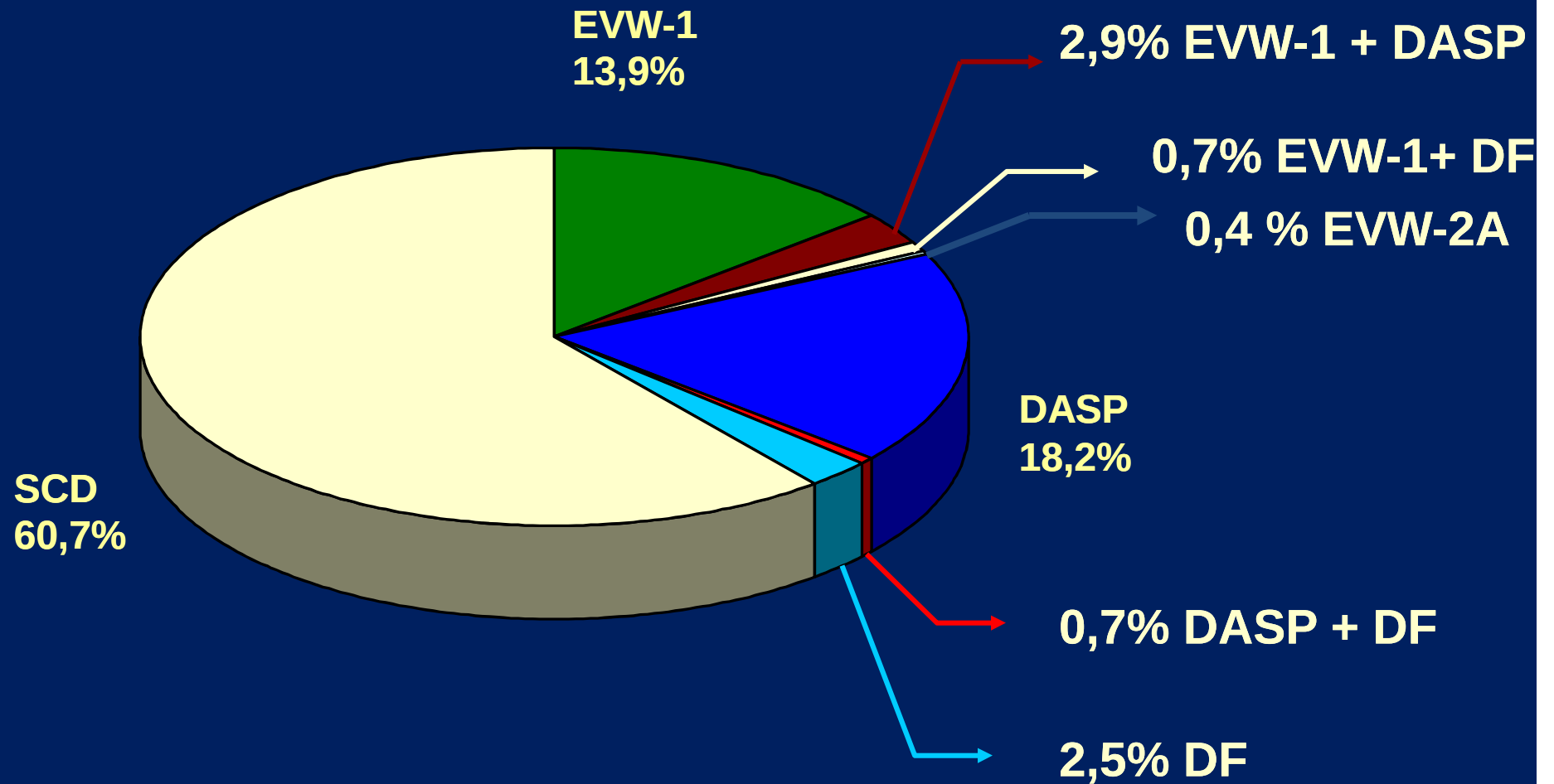




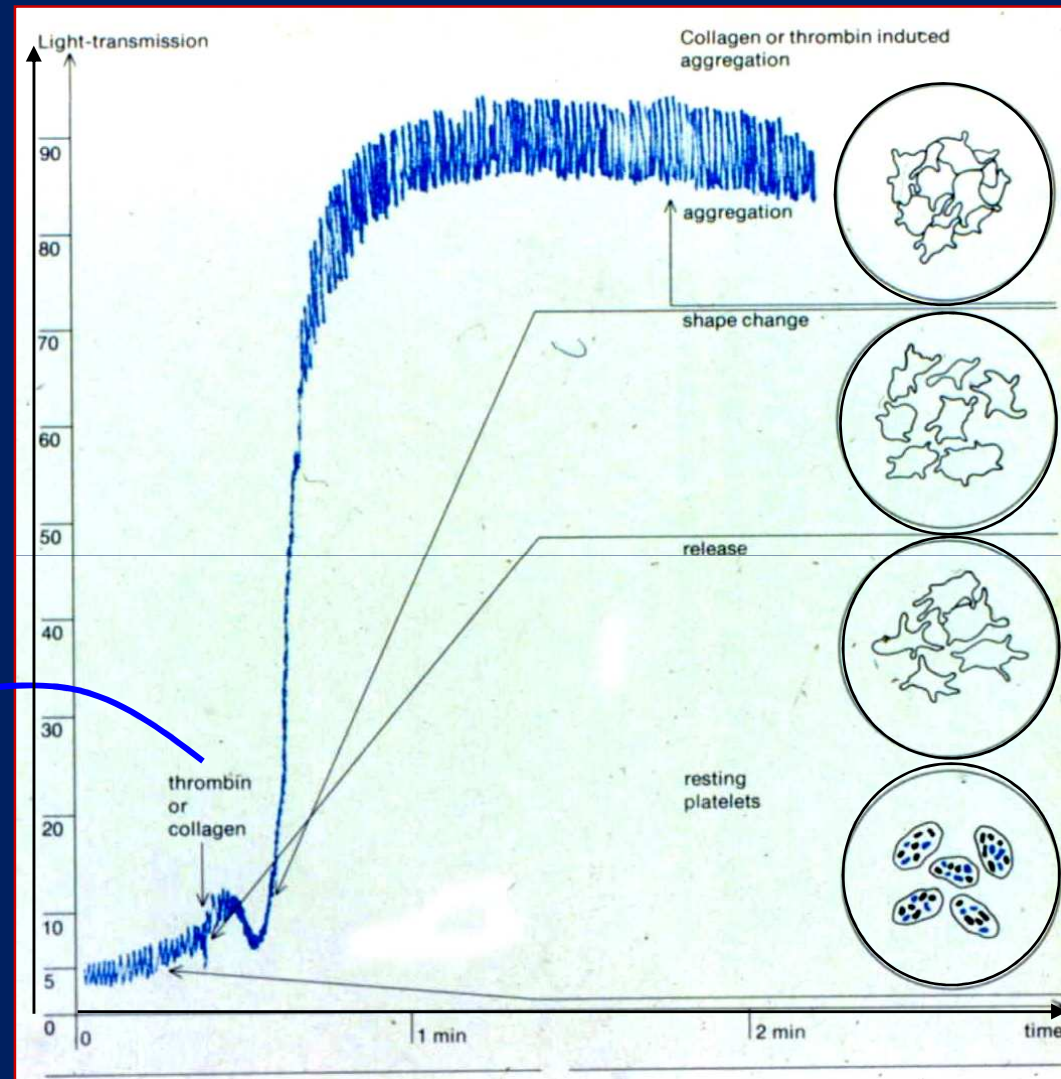
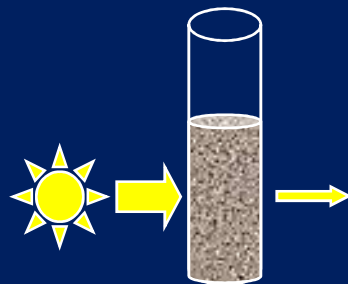
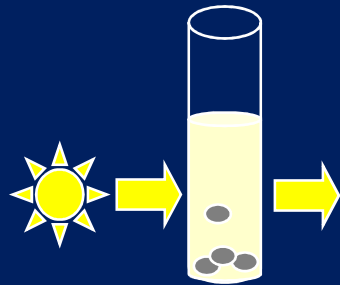
Alteraciones congénitas de la secreción plaquetaria

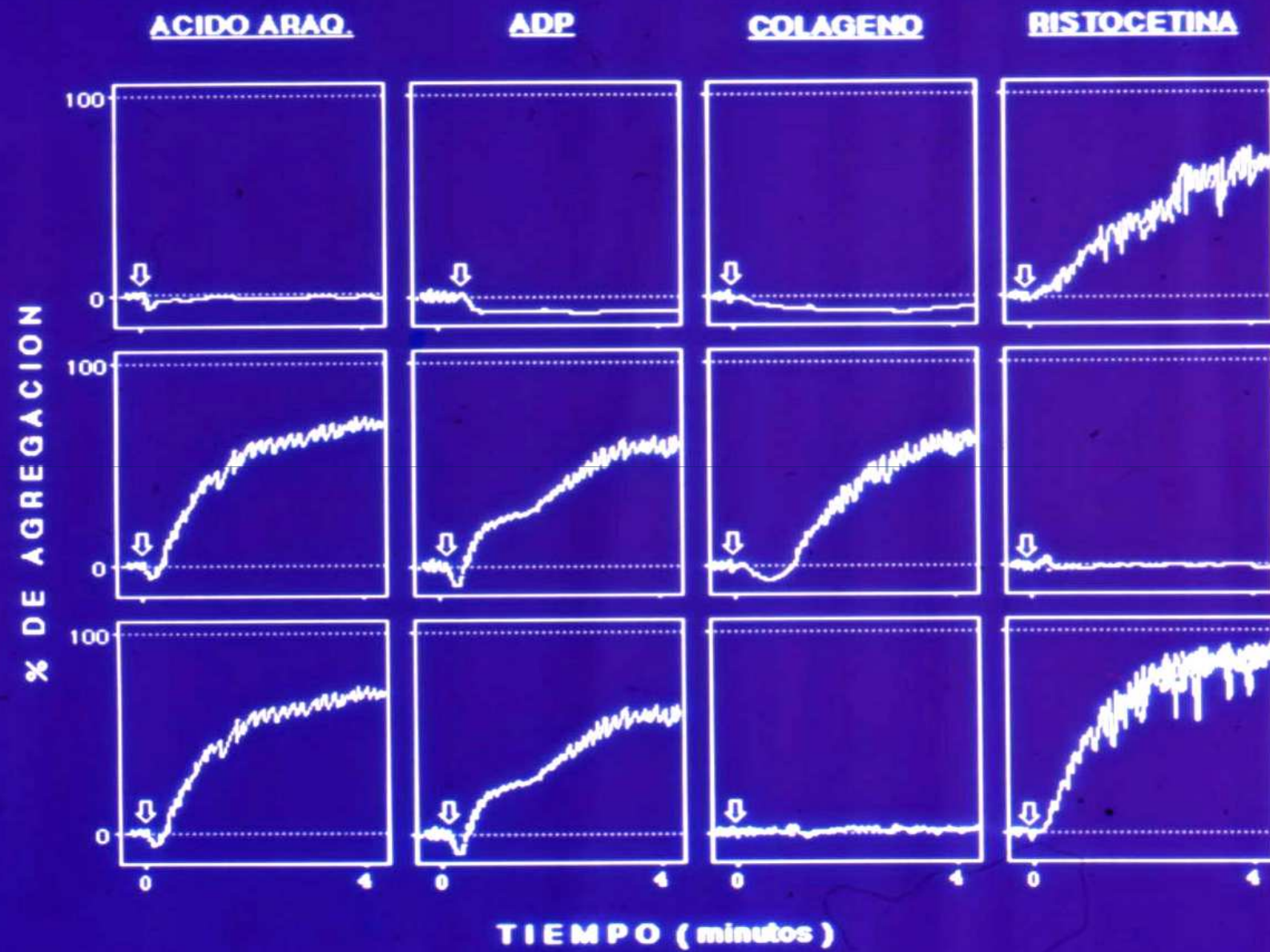
- **Alteraciones primarias de la secreción**
 - Deficiencia de cicloxigenasa
 - Deficiencia de tromboxano sintetasa
 - Alteración de la movilización de calcio
 - Alteración de la liberación de ácido araquidónico
- **Deficiencias granulares**
 - Deficiencia de gránulos densos (“Storage Pool Disease”)
 - Deficiencia de gránulos alfa (S. Plaquetas Grises)
 - Deficiencia de gránulos densos y alfa
- **Asociada a otras enfermedades congénitas**
 - Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, Ehlers-Danlos etc.

Frecuencia de diagnósticos en 280 pacientes con HMC

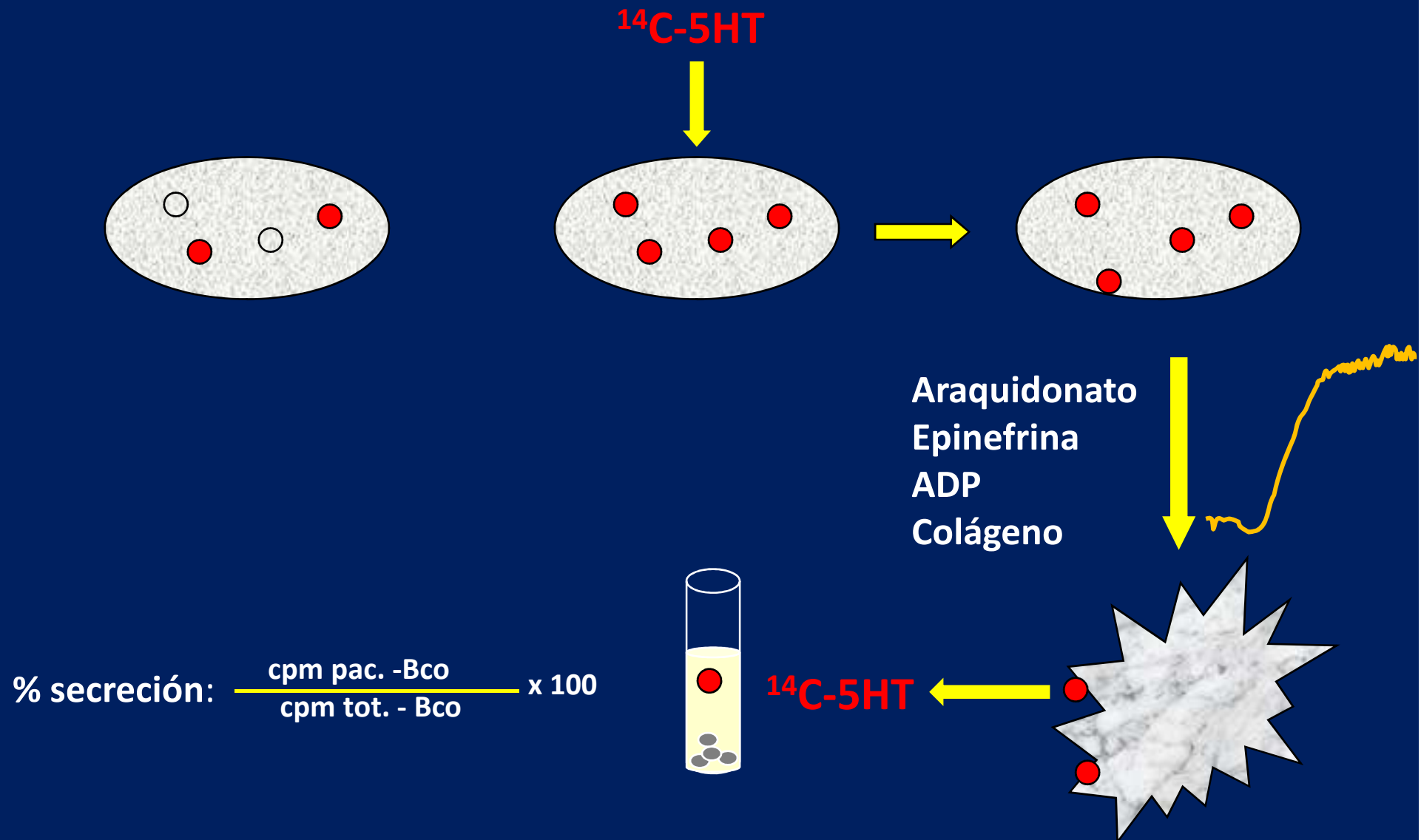


Quiroga y cols. Haematologica 2007; 92: 357-365





SECRECIÓN PLAQUETARIA



Trombocitopatias adquiridas

Anomalías funcionales adquiridas de las plaquetas

Asociadas a enfermedades sistémicas.

- Uremia
- Insuficiencia hepática.
- Anticuerpos antiplaquetarios
- Cirugía con circulación extracorpórea.
- Leucemias y mielodisplasias.
- Disproteinemias.

Por drogas, alimentos, especies y vitaminas.

Disfunciones plaquetarias inducidas por drogas y alimentos

- El uso de drogas es la causa más frecuente de disfunción plaquetaria adquirida, y la lista de drogas reportadas con efecto antiplaquetario supera las 100.
- Importancia clínica variada: sólo para escasas drogas que prolongan el TS existe evidencia inequívoca de asociación causal a hemorragias; otras se asocian a prolongación del TS, pero no se ha demostrado que su empleo cause sangrado patológico
- Ocasionalmente su combinación con otras condiciones que afectan la hemostasia (por ej., cirugía, infecciones, enfermedad de von Willebrand subyacente, tratamiento anticoagulante), exacerban el riesgo de sangrado patológico.

DROGAS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE INHIBEN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA (1)

- -Antiinflamatorios no esteroideos
- Aspirina
- Indometacina, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, fenilbutazona, otros
- -Sustancias desarrolladas principalmente como drogas antiplaquetarias.
- Inhibidores del receptor de ADP: ticlopidina, clopidogrel
- Antagonistas de GP IIb/IIIa: anticuerpos monoclonales (abciximab), péptidos cíclicos (eptifibatide), peptidomiméticos (tirofiban, lamifiban)
- - Antibióticos.
- β -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas.
- Otros: nitrofurantoína, miconazole
- - Drogas que afectan la hemostasia: anticoagulantes, fibrinolíticos, antifibrinolíticos.
- Heparina
- Estreptoquinasa, activador tisular del plasminógeno, uroquinasa
- Otros: sulfato de protamina, ácido ϵ -aminocaproico
- - Drogas que aumentan el cAMP y cGMP plaquetarios.
- Dipyridamole, prostaciclina y análogos
- Nitroglicerina y similares, nitroprusiato
- - Otras drogas usadas en enfermedades cardiovasculares.
- Diltiazem, nifedipino, nimodipino, verapamil, quinidina

DROGAS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE INHIBEN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA (2)

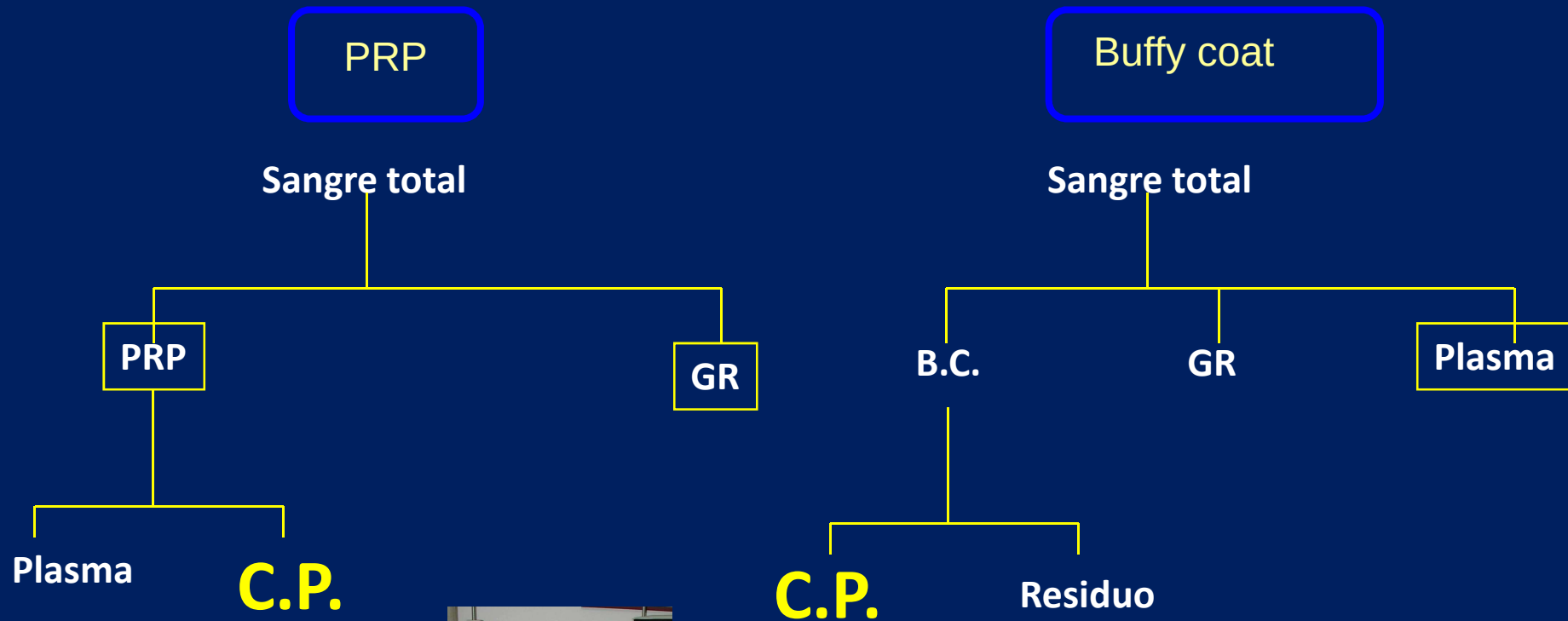
- - **Expandidores de volumen.**
- Dextrano, hidroxietil-almidón
- - **Drogas psicotrópicas.**
- Amitriptilina, imipramina, nortriptalina, clorpromazina, flufenazina, prometazina, trifluoperazina, haloperidol
- - **Anestésicos.**
- Locales: procaína, tetracaína, cocaína, butacaína, dibucaína, otras...
- Generales: halotano
- - **Drogas oncológicas.**
- Daunorrubicina, mitramicina, BCNU, quimioterapia combinada, vincristina, otros
- - **Antihistamínicos.**
- Clorfeniramina, difenilhidramina, otros..
- - **Medios de contraste.**
- Iopamidol, iotalamato, ioxalato, diatrizoato
- - **Etanol.**
- - **Alimentos, especies y vitaminas.**
- Ácidos grasos ω -3, extracto de cebolla, ajoene, cúrcuma, comino, vitaminas E y C, otros.

(Tabla adaptada de George JN y Shattil SJ, N Engl J Med 1991; 324: 27-39).

Transfusión de Plaquetas

Transfusión de plaquetas

Métodos para obtención de concentrados plaquetarios



Aféresis



C.P.

Transfusión de plaquetas

Características de los productos

	PRP	Aféresis
Volumen (ml)	40 - 60	250 - 300
Rto. Plaquetas ($\times 10^{10}$)	< 5.5	31 - 61
Rto. Leucocitos ($\times 10^7$)	5 - 12	0.18 - 30
Glóbulos rojos ($\times 10^9$)	< 1.2	< 5.0
Almacenamiento	22°C	22°C
Expiración	5 días	5 días

Transfusión de plaquetas

Indicaciones

- **Trombocitopenia**

- Falla medular

- **Aguda**

- Enfermedades hematológicas malignas**

- Quimioterapia**

- **Crónica**

- Aplasia medular**

- Mielodisplasia**

- Coagulación intravascular diseminada

- Transfusión masiva

- Trombocitopenia inmune

- **Autoinmune, Aloinmune**

- **Disfunción plaquetaria**

- Congénita

- Adquirida

Transfusión de plaquetas

Indicaciones

- **Trombocitopenia**
 - Falla medular
 - **Aguda** **Enfermedades hematológicas malignas**
 Quimioterapia
 - **Crónica** **Aplasia medular**
 Mielodisplasia
 - Coagulación intravascular diseminada
 - Transfusión masiva
 - Trombocitopenia inmune
 - **Autoinmune, Aloinmune**
- **Disfunción plaquetaria**
 - Congénita
 - Adquirida

Transfusión de plaquetas

Consideraciones generales

- Umbral de transfusión o “gatillo”
- Recuento post-transfusional deseado
- Nº de plaquetas necesarias
- Evaluación del resultado de la transfusión
- Complicaciones

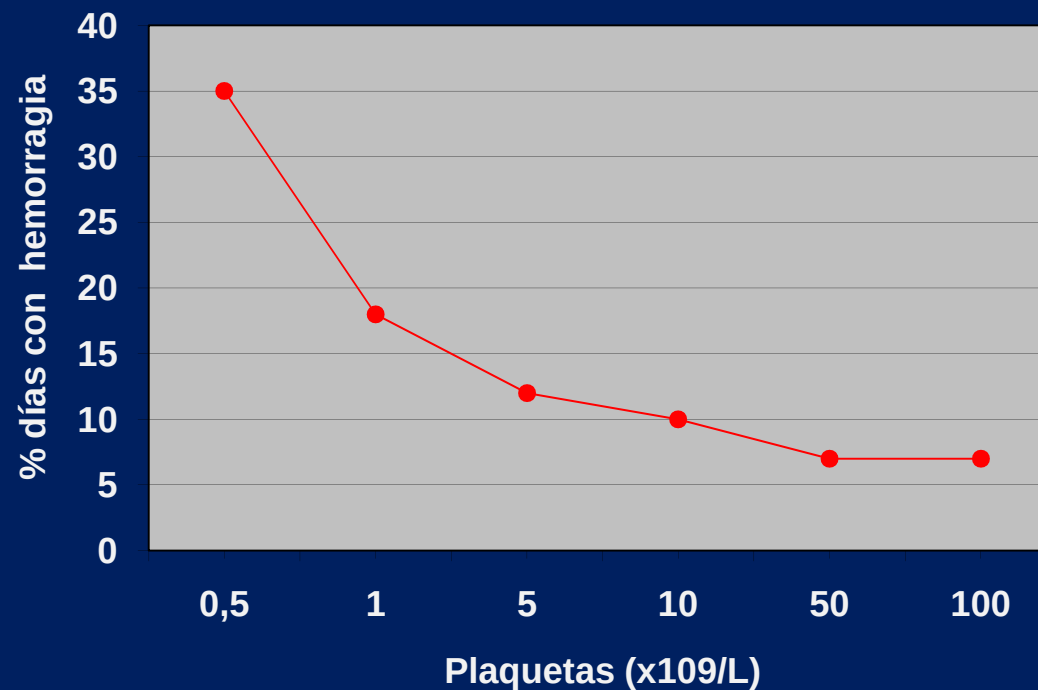
Transfusión de plaquetas

Indicaciones

THE QUANTITATIVE RELATION BETWEEN PLATELET COUNT AND HEMORRHAGE IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Lawrence A. Gaydos, Emil J. Freireich, Nathan Mantel.

N Engl J Med 266: 905-909, 1962.



Transfusión de plaquetas

Indicaciones

Trombocitopenia (por falla medular) y sangrado

- $< 100 \times 10^9/\text{L}$ alargamiento del tiempo de sangría
- $< 50 \times 10^9/\text{L}$ sangrado de heridas
- $< 20 \times 10^9/\text{L}$ sangrado espontáneo (paciente complicado)
- $< 10 \times 10^9/\text{L}$ sangrado espontáneo (paciente estable)

Transfusión profiláctica de plaquetas

Recomendaciones

- NIH Consensus Panel (1987) evita dar un umbral para transfusión profiláctica de plaquetas
- Dos estudios prospectivos randomizados equiparan el riesgo de sangrado con umbral < 10.000 y < 20.000 plaquetas/ μL .
- Paciente estable con >10.000 plaquetas/ μL no transfundir
- Umbral aumenta si en el paciente existe:
 - Infección
 - Fiebre
 - Drogas que interfieren la función de las plaquetas (ej. antibióticos) o su recuperación y/o supervivencia (ej. amfotericina).
 - Caída rápida del recuento de plaquetas
 - Lesiones anatómicas

Transfusión de plaquetas

Dosis

Trombocitopenia y detención de sangrado activo

- 90 % de éxito si Rto. post-transfusión $> 40.000/\mu\text{L}$
- 33% de éxito si Rto. post-transfusión $< 20.000/\mu\text{L}$
- Incierto con Rto. post-transfusión $20-40.000/\mu\text{L}$

Transfusión de plaquetas

Dosis

Controversia dosis “alta” vs “baja”

- Recomendación NIH Consensus Panel: $0.5 \times 10^{11} / 10\text{Kg}$
 - Recomendación BCSH: $\pm 3 \times 10^{11}$ para adultos
-
- Dosis “baja”: $2 - 4 \times 10^{11}$ plaquetas por transfusión
 - Dosis “alta” : $> 5 \times 10^{11}$ plaquetas por transfusión

Transfusión de plaquetas

Dosis

Dosis ($\times 10^{11}$)	Incremento post-transfusión	Intervalo entre Transfusiones
4 - 5	$33 \pm 22 \times 10^3/\mu\text{L}$	2.6 ± 0.7 días
6 - 8	$51 \pm 29 \times 10^3/\mu\text{L}$	3.3 ± 1.2 días
> 8	$62 \pm 34 \times 10^3/\mu\text{L}$	4.1 ± 1.4 días

Norol F et al Blood 92:1448, 1998.

Transfusión de plaquetas

Dosis

Dosis ($\times 10^{11}$)	Incremento post-transfusión	Intervalo entre transfusiones
2.3 – 3.5	25 - 31 $\times 10^3/\mu\text{L}$	1.8 – 2.6 días
4.5 – 6.1	36 - 47 $\times 10^3/\mu\text{L}$	2.4 – 3.8 días

Klumpp TR. Transfusion 39:674, 1999.

Transfusión de plaquetas

Evaluación de la respuesta

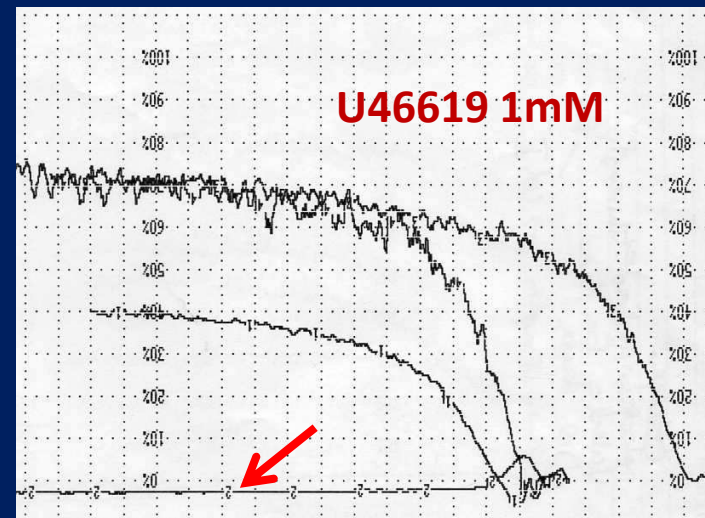
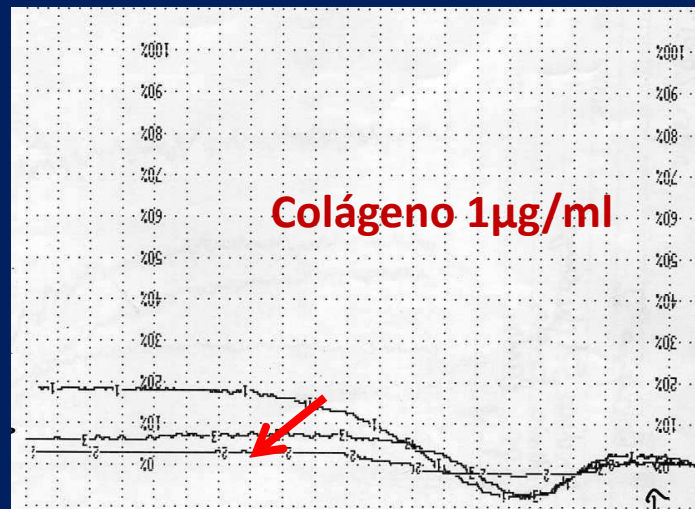
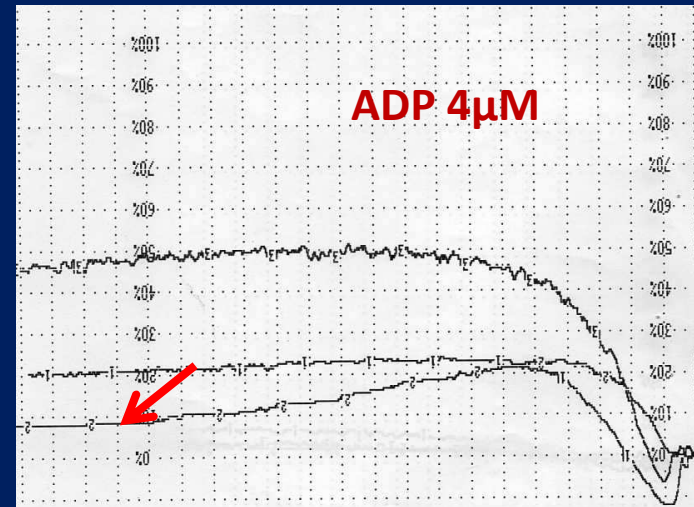
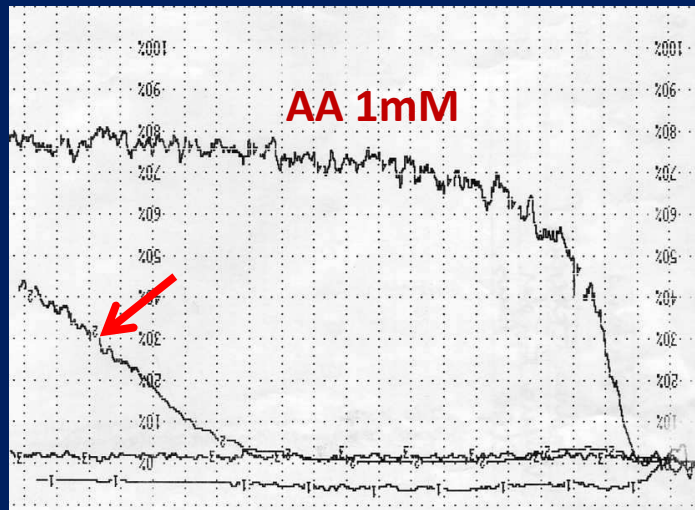
- Recuento de plaquetas post-transfusión
 - Momento
 - Variables
 - Volumen del paciente
 - Nº de plaquetas administrada
- % de recuperación: $\frac{IP \times \text{Peso (Kg)} \times 0.075}{n} \times 100$
- CCI: $\frac{IP \times SC}{n} \times 100$

IP: Rto post-tx - Rto pre-tx; SC: Superficie corporal (m²)

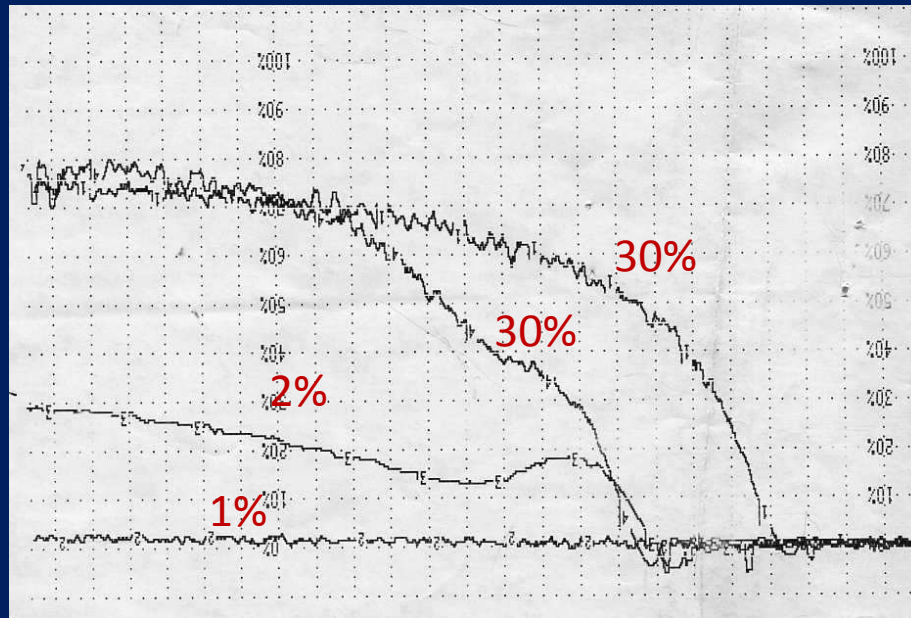
n : Nº de plaquetas transfundidas (10¹¹)

Terapia Transfusional en Disfunciones Plaquetarias Hereditarias

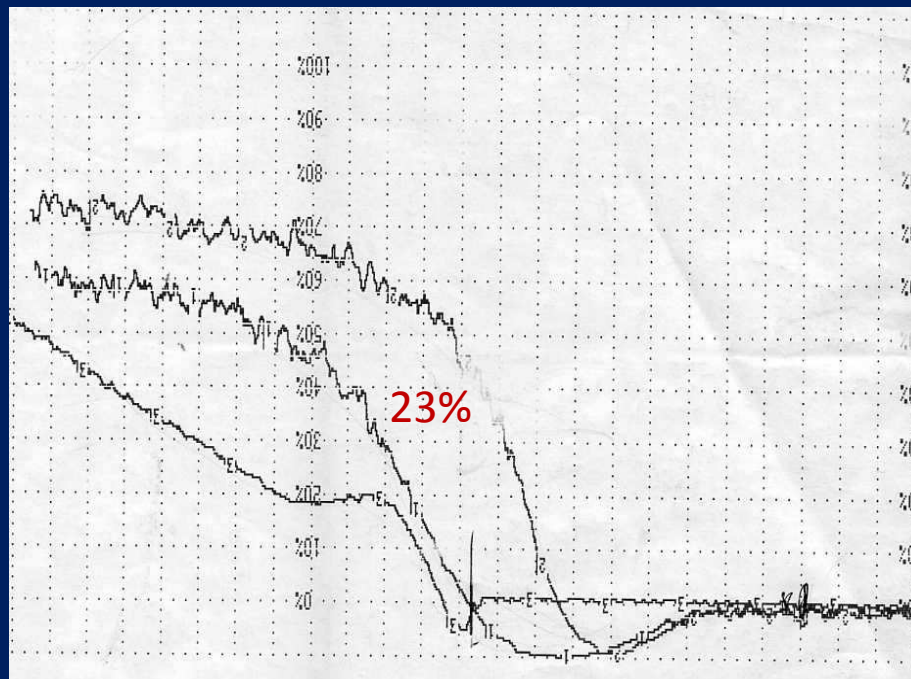
- Indicación
 - En alteraciones graves de la función de las plaquetas
 - Enfermedad de Glanzmann, S. de Bernard-Soulier, otros defectos congénitos de glicoproteínas (GPVI, GPIa/IIa)
 - En defectos de secreción: excepcional, preferir terapias alternativas (Desmopresina, antifibrinolíticos)
 - Considerar
 - Riesgo de aloinmunización HLA y anti-GP específica
 - Evaluación de la respuesta
 - No hay consenso
 - Respuesta clínica?
 - TS?
 - Pruebas globales : TEG, PFA-100, Ultegra
 - Citometría de flujo



Mujer 26 años; historia de HMC 4+; historia familiar +++ (padre); sin cirugías previas
Indicación actual: biopsia de nódulo tiroideo



- 1: AA 1mM
- 2: Epi 10μM
- 3: ADP 4μM
- 4: ADP 8μM



- 1: Colágeno 1 μg/ml
- 2: Colágeno 2 μg/ml
- 3: ADP 4μM

Mujer 40 años; historia de menometrorragia y anemia ferropriva en 2005. Antecedentes: alveolorragia y hemorragia post-parto. 2007 ovulación hemorrágica
Indicación: Quistectomía anexial