

AGREGACION PLAQUETARIA Y FENOMENO DE RAYNAUD (*)

P. SORO, A. FARRIS*, G. SERRA*, S. DENTI, P. MORETTI, P. MAODDI y F. BRESADOLA

Istituto di Patologia Speciale Chirurgica e Propedeutica Clinica (Director: Prof. F. Bresadola) e

*** Istituto de Clinica Medica Generale e Terapia Medica (Director: Prof. S. Campus). Università di Sassari (Italia)**

Introducción.

A pesar del notable progreso en el diagnóstico vascular, que ha permitido la exploración completa de la microcirculación, siguen hoy por hoy desconocidos los mecanismos patogénicos del fenómeno que MAURICE RAYNAUD describiera hace cerca de 120 años.

Se han invocado fenómenos de sensibilidad aumentada del tono simpático (RAYNAUD, 1962), fenómenos de vasoconstricción de origen central (MORTON y SCOTT, 1931), ligados a una increción de catecolaminas (PEACOCK, 1959) o a una hiperactividad del sistema neurovascular mantenida por lesiones hipotalámicas (DE TAKATS, 1962). Para otros, estaría ligado a la presencia de fistulas arteriovenosas congénitas (MALAN, 1955) o a una condición de coagulación intravascular localizada (PRINGLE, 1965).

Sin querer entrar en el encuadramiento nosográfico del fenómeno y pasando por alto la diferencia entre Enfermedad y Síndrome de Raynaud, hemos querido considerar si desde el punto de vista fisiopatológico la inducción del fenómeno de Raynaud por estimulación por el frío puede determinar modificaciones de la agregación plaquetaria y si ésta presenta algunas relaciones con la duración del fenómeno propiamente dicho o con la edad del paciente.

Material y métodos.

Hemos examinado 43 pacientes remitidos a nuestro ambulatorio de diagnóstico vascular, correspondiendo 32 al sexo femenino y 11 al masculino, con una edad promedio de 28 años (entre 20 y 36), con típico fenómeno de Raynaud. Los hemos subdividido en dos grupos según el tiempo de aparición del fenómeno (más o menos un año) y la edad del paciente (más o menos de 25 años).

En todos se ha estudiado la agregación plaquetaria por adenosindifosfato (ADP), según el método originariamente descrito por BORN (1962) con agregómetro de investigación Medicon (UK) ligado a un registrador tipo Bryan 27.000. La obtención de sangre se ha efectuado en condiciones basales y tras el estímulo directo del frío

(*) Traducido del original en italiano por la Redacción.

(inmersión de las manos en agua helada durante 10'). Colocando la sangre en una probeta de plástico conteniendo 1 ml de citrato de sodio al 3,8% en la relación 9: 1, se centrifuga a 1000 vueltas/minuto durante 10 minutos a fin de conseguir un plasma rico en plaquetas, mientras el plasma pobre en plaquetas se obtiene centrifugando a 4500 vueltas durante 30'. Se efectúa entonces el recuento plaquetario en el plasma rico, llevando los valores plaquetarios a 200.000-250.000 mediante eventuales diluciones con plasma pobre del mismo sujeto. Las muestras de plasma rico se mantienen durante toda la duración del examen en baño termostato a 37°C.

El calibrage del agregómetro se efectuó haciendo coincidir el plasma rico en plaquetas con el 90 de la marca milimétrica y el plasma pobre en plaquetas con el 10. La cantidad de plasma utilizado ha sido de 0,4 ml más 0.1 ml de tampón Michaelis a pH 7,3 en probeta de plástico a 37°C y sometida a agitación continua a 1000 vueltas/m'.

El estudio de la agregación plaquetaria se ha efectuado uniendo al plasma rico en plaquetas en examen 0,1 ml de ADP (STAGO) a la concentración de $1,1 \mu\text{M}$, evaluando entonces la caída de densidad óptica. Hemos tomado en consideración los siguientes parámetros:

a) **El tiempo de reacción** (seg'), es decir el tiempo que transcurre entre la unión del ADP y el momento de máxima variación de densidad óptica;

b) **La máxima amplitud porcentual**, o bien la máxima variación porcentual de densidad óptica;

c) **La máxima velocidad de agregación (SLOPE)**, expresada en mm/m', medida trazando la tangente a la parte rectilínea más rápida de la curva y bajando la perpendicular en el primer minuto de agregación.

Resultados.

Los datos relativos a la agregación plaquetaria en condiciones basales y tras el estímulo del frío, en pacientes con fenómeno de Raynaud, se exponen en la Tabla I.

TABLA I

Agregación plaquetaria de ADP en pacientes con fenómeno de Raynaud en condiciones basales y tras el estímulo por el frío

ADP $1,1 \mu\text{M}$	Basal	Estímulo por el frío	Análisis estadístico
Tiempo de reacción (seg.)	$65,93 \pm 26$	$72,39 \pm 20,7$	NS
Amplitud máxima porcentual	$72,16 \pm 11,9$	$79,46 \pm 12,9$	$p < 0,01$
Velocidad de agregación (mm/m')	$210,60 \pm 62,9$	$233,81 \pm 65,5$	NS

Se demuestra la existencia de un aumento de la agregación plaquetaria con una significativa diferencia estadística ($p < 0,01$) en cuanto se refiere a la máxima amplitud porcentual, pasando del $72,16 \pm 11,9$ en condiciones basales a $79,46 \pm 12,9$ tras el estímulo del frío. No existe, por contra, diferencias significativas del tiempo de reacción y la velocidad de agregación antes y después del estímulo.

En los pacientes en los cuales el fenómeno de Raynaud databa de más de un año (Tabla II) se ha observado una mayor agregación plaquetaria, en especial después del estímulo, con significativa diferencia estadística ($p < 0,05$) de la máxima amplitud porcentual, pasando de $75,15 \pm 12,9$ a $83,39 \pm 12,4$, si bien en este caso no hay variaciones significativas en el tiempo de reacción y en la velocidad de agregación.

TABLA II

Agregación plaquetaria y fenómeno de Raynaud. Influencia de la duración del fenómeno (más o menos de un año)

ADP 1,1 μ M	Basal		Estímulo por el frío	
	< un año	> un año	< un año	> un año
Tiempo de reacción (seg.)	$76,5 \pm 19,7$	$80,73 \pm 30,3$	$64,28 \pm 8,2$	$73,94 \pm 26,6$
	NS		NS	
Amplitud máxima porcentual	$71,07 \pm 12,7$	$73,5 \pm 11,5$	$75,15 \pm 12,9$	$83,9 \pm 12,4$
	NS		$p < 0,05$	
Velocidad de agregación (mm/m')	$204,1 \pm 49$	$225 \pm 72,5$	$214,3 \pm 54,4$	$258,6 \pm 70$
	NS		NS	

Por último, examinando los datos de la agregación plaquetaria en relación a la edad (Tabla III), hemos observado que en los pacientes de edad superior a los 25 años (edad media $27 \pm 5,8$ años) existe en condiciones basales un aumento de la agregación plaquetaria respecto a los de edad inferior a los 25 años (edad media $19 \pm 4,6$ años), con diferencias estadísticamente significativas de la amplitud máxima porcentual ($p < 0,025$), pasando de $64,3 \pm 12$ a $80,22 \pm 12$, y de la velocidad de

TABLA III

Agregación plaquetaria y fenómeno de Raynaud. Influencia de la edad de los pacientes (más o menos de 25 años)

ADP 1,1 μ M	Basal		Estímulo por el frío	
	< 25 años	> 25 años	< 25 años	> 25 años
Tiempo de reacción (seg.)	$59,06 \pm 16,8$	$72,31 \pm 28,6$	$66,11 \pm 23,4$	$74,93 \pm 17,6$
	NS		NS	
Amplitud máxima porcentual	$64,32 \pm 12$	$80,22 \pm 12$	$75,88 \pm 12,7$	$83,83 \pm 10,6$
	$p < 0,025$		NS	
Velocidad de agregación	$190,26 \pm 52$	$230,88 \pm 70,6$	$213,46 \pm 60,3$	$255,44 \pm 71,1$
	$p < 0,05$		NS	

agregación ($p < 0,05$), pasando de $190,26 \pm 62$ a $230,88 \pm 70,6$ mm/m'. No hemos observado diferencias significativas entre los dos grupos tras estímulo por el frío.

Discusión.

De los datos de nuestra investigación parece deducirse que en los pacientes con fenómeno de Raynaud existe, tras la exposición al frío, un aumento de la agregación plaquetaria verosímilmente secundario a la brusca variación térmica más que al enlentecimiento del flujo sanguíneo.

La duración de las manifestaciones clínicas parece tener una escasa influencia sobre la agregación plaquetaria, incluso evidenciándose en conjunto un claro aumento en los pacientes con fenómeno de Raynaud de más de un año, aumento que ha adquirido importancia estadística significativa sólo en cuanto a la amplitud máxima porcentual, por lo que cabría la hipótesis de que en la base de la hiperagregabilidad exista una menor sensibilidad y reactividad del sistema arteriolo-capilar. La agregación plaquetaria aparece exaltada de manera más significativa, tanto en condiciones basales como tras el estímulo, en los mayores de edad, en los que probablemente existen microlesiones endoteliales no siempre identificables.

Puede, pues, llegarse a la conclusión de que la exposición al frío determina, en un terreno constitucionalmente predispuesto, un incremento de la agregación plaquetaria que, a la larga, puede facilitar la aparición de lesiones de tipo trombótico a través de una acción lesiva directa ocasionada por las plaquetas sobre el endotelio vascular. Tras un proceso de agregación plaquetaria se origina, en efecto, una mayor liberación de Tromboxano A₂ (HAMBERG, 1975) que, aparte de su poder agregante notable sobre las plaquetas, es un potente vasoconstrictor. Además del Tromboxano A₂, se liberan otras sustancias en cantidad suficiente para perjudicar la pared vascular, como algunas hidrolasas ácidas (DE GAETANO, 1982) que aumentan la permeabilidad endotelial y determinan actividad quimiotáctica y el «factor hiperplasiógeno» capaz de inducir una proliferación fibromuscular a nivel de la túnica media, favoreciendo las lesiones tróficas distales, en especial en presencia de un fenómeno de Raynaud de larga duración y en sujetos constitucionalmente predispuestos.

RESUMEN

Se estudia la agregación plaquetaria basal y tras estímulo por el frío en 43 pacientes con típico fenómeno de Raynaud en relación a la duración del cuadro clínico y a la edad del enfermo. De los resultados, se deduce que en los pacientes con fenómeno de Raynaud hay una exaltación de la agregación plaquetaria que puede favorecer la aparición de lesiones tróficas distales en un terreno constitucionalmente predispuesto.

SUMMARY

Basal platelet adhesiveness and after cold stimulation in 43 patients with typical Raynaud phenomenon are studied, related to clinical duration and age of patient. A platelet adhesiveness exaltation is observed in Raynaud affected, which could help distal trophic injuries appearance in a constitutionally predisposed terrain.

BIBLIOGRAFIA

1. BORN, G. V. R.: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. «Nature», 194:927, 1962.
2. DE GAETANO, G.: «Piastrine, trombosi e aterosclerosi». Masson Italia Editori, S.p.a., Milano, 1982.
3. DE TAKATS, G. y FOWLER, E. F.: Raynaud's phenomenon. «J.A.M.A.», 179:1, 1962.
4. HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; SAMUELSSON, B.: Thromboxanes: a new group of biologically active compound derived from prostaglandin endoperoxides. «Proc. Natl. Acad. Sci.», USA, 53:1468, 1975.
5. MALAN, E.: Syndrôme fonctionnel du membre inférieur du aux communications artéro-veineuse de la plante pied. «Lyon Chir.», 50:641, 1955.
6. MORTON, J. J. y SCOTT, W. J.: Some angiospastic Syndromes in the extremities. «Ann. Surg.», 49:839, 1931.
7. RAYNAUD, M.: De l'asphixie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. «Thèse de Médecine, Paris, 1862».
8. PEACOCK, J. H.: A comparative study of the digital cutaneous temperatures and blood flow in the normal, primary Raynaud's disease and primary acrocyanosis. «Clin. Sci.», 18:25, 1959.
9. PRINGLE, R.; WALDER, D. N.; WEAVER, J. P.: Blood viscosity and Raynaud's disease. «Lancet», 1:1086, 1965.