

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LIX

15 DE DICIEMBRE DE 1955

NUMERO 5

REVISIONES DE CONJUNTO

PURPURAS TROMBOPENICAS

A. ORTEGA NÚÑEZ.

Clínica Médica Universitaria, Instituto de Investigaciones
Médicas. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

I

PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA HEMOSTASIA FISIOLÓGICA.

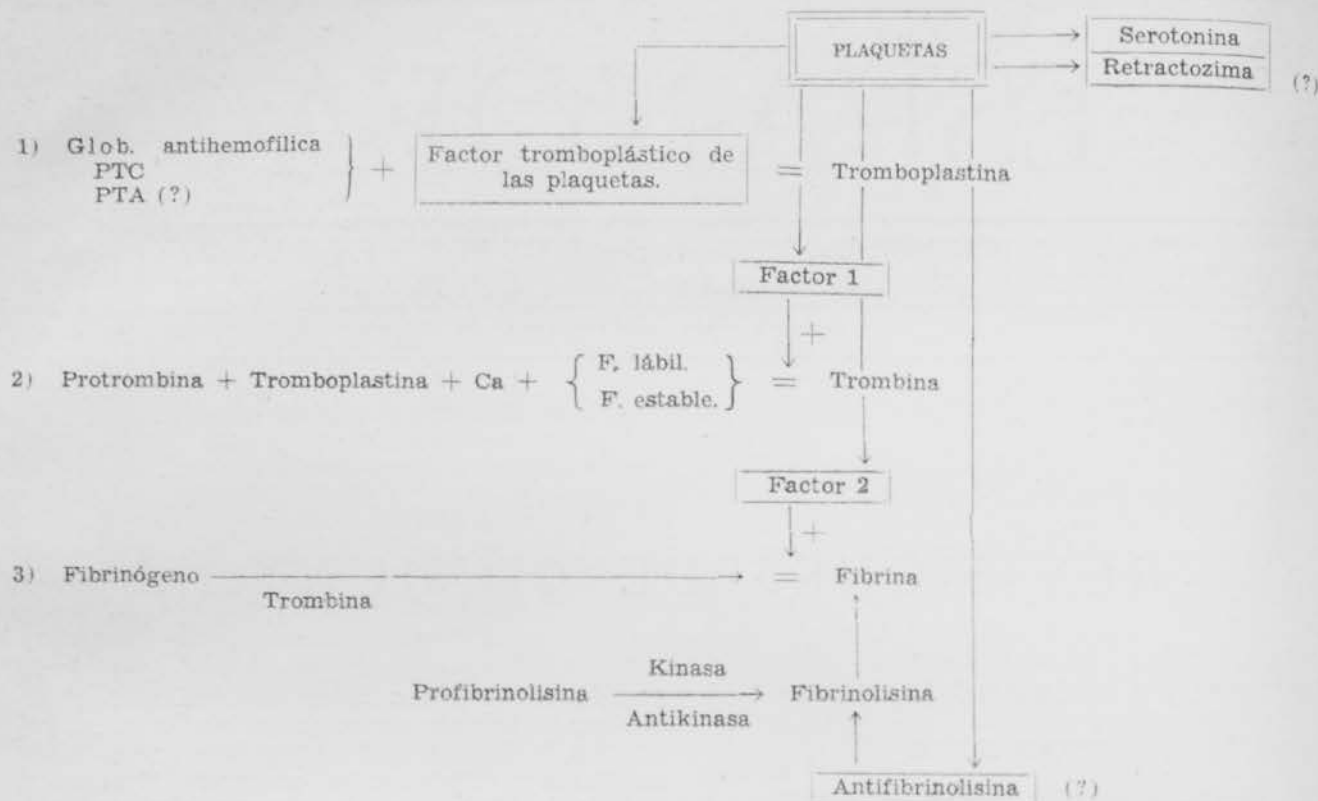
En 1882, BIZZOZERO señaló por vez primera la importancia de las plaquetas en el proceso de cohibición espontánea de las hemorragias. Desde entonces, y especialmente en los últimos años, se han acumulado numerosos trabajos acerca de este problema, resultado de los cuales ha sido el llegar a conocer algunos de los detalles de dicho proceso; hoy día sabemos que, efectivamente, el papel de las plaquetas es fundamental en la hemostasia fisiológica no sólo por cohibir mecánicamente la hemorragia, al acumularse y aglutinarse a nivel de la lesión vascular, sino también por liberar, al ser destruidas, una serie de sustancias que intervienen en las distintas fases del mecanismo hemostático. Los estudios de diversos autores (FONIO, FEISSLY, COPLEY, SEEGER, QUICK, TOCANTINS, BRINCKHOUS, WARE, et cetera), y sobre todo los de Van CREVELD y PAULSEN, han llevado a poder aislar los distintos factores contenidos en las plaquetas en forma relativamente pura, demostrando así que los trombocitos (los "enanos de la sangre"), tienen una composición química y enzimática extraordinariamente compleja.

Cuando un vaso es lesionado se origina, en primer lugar, una respuesta vascular al trauma (fase vascular de la hemostasia), que tiende a cohibir la hemorragia. Esta reacción vascular es poco notable en el caso de una lesión venosa, debido a la exigua capa muscular que poseen estos vasos, y entonces la hemostasia depende principalmente del acúmulo de plaquetas en el punto lesionado y de la aposición de las paredes del vaso, facilitada por la escasa

presión intravascular. Si el vaso lesionado es un capilar, la hemorragia se cohibe por la vasoconstricción de éste, la cual se mantiene hasta que la sangre extravasada se ha coagulado firmemente. Esta tesis, sustentada hace años por MAGNUS (1924-1926), ha sido demostrada después por MACFARLANE¹ (1941) estudiando con el microscopio capilar la respuesta de las asas capilares del lecho ungueal al trauma en normales y en varios tipos de enfermedades hemorrágicas. No obstante, CHEN y TSAI² (1948), aunque aceptan la contracción de los capilares, consideran que la hemostasia capilar depende principalmente de la adhesión de las paredes capilares al lugar de la lesión.

Finalmente, cuando el vaso lesionado es una arteriola (como lo es en el caso más frecuente), se origina rápidamente una vasoconstricción en el vaso lesionado (probablemente en virtud de un reflejo axónico), que reduce de momento la hemorragia, completándose después la hemostasia por el acúmulo y aglutinación de las plaquetas en el lugar de la lesión vascular. El trombo de plaquetas así formado constituye un verdadero tapón hemostático que cohibe la hemorragia, pero, además, las plaquetas destruidas liberan una serie de factores que influyen sobre las restantes fases de la hemostasia, determinando una vasoconstricción más extensa (afecta también a las arteriolas próximas) y duradera que la inicial (liberación de 5-hidroxitriptamina), iniciando la coagulación de la sangre e influyendo sobre sus diversos estadios (factores 1, 2, 3 y 4 de las plaquetas), e induciendo la retracción del coágulo (¿retractozima?). También se liberan al destruirse las plaquetas una anti-fibrinolisisina (SEEGERS), histamina y un principio hipotensor.

La liberación por parte de las plaquetas de una sustancia vasoconstrictora fué sospechada por STEWART y ZUCKER⁴ (1913) al observar que los extractos de plaquetas y el suero tenían propiedades vasoconstrictoras y demostrada ulteriormente por REID y BICK⁵ (1942) y por ZUCKER⁶ (1944). Esta sustancia, denominada *serotonina*, que ha sido identificada con la 5-hidroxitriptamina (RAPPORT⁷, 1949), no actúa sobre los capilares, sino únicamente sobre



Esquema de STEFANINI², en el que se demuestra el papel de las plaquetas en las diversas fases de la coagulación.

los vasos provistos de túnica muscular. Su existencia se demuestra en diversas experiencias: Cuando se lesiona un vaso, se produce una vasoconstricción no solamente en el vaso afecto, sino también en los cercanos a él. Pues bien, si se impide la formación del trombo de plaquetas por la inyección previa al animal de un suero anti-plaqueta, la vasoconstricción que sigue al trauma se produce solamente en el vaso lesionado, y no, en cambio, en las arteriolas próximas (ZUCKER⁸), indicando que, al faltar las plaquetas, no ha difundido hasta los vasos próximos ninguna sustancia activa. Del mismo modo, si después de lesionado un vaso se quita el coágulo formado, puede observarse que la vasoconstricción del vaso afecto dura mucho menos tiempo que normalmente (CHEN y TSAI²). Es, pues, indudable la liberación de una sustancia vasoconstrictora por las plaquetas, cuya misión sería la de reducir la hemorragia disminuyendo la irrigación de la zona afectada, y permitir de este modo que la hemostasia definitiva se realice por la formación de un coágulo firme.

Pero, como ya dijimos, las plaquetas inician también la coagulación de la sangre e influyen en casi todas sus etapas. Desde los trabajos, ya antiguos, de BORDET y DELANGE⁹ (1912), se ha venido admitiendo hasta hace algunos años que las plaquetas liberan al destruirse tromboplastina, la cual, convirtiendo la protrombina en trombina, inicia la coagulación. Sin embargo, se ha demostrado que el contenido en tromboplastina de las plaquetas es muy escaso o nulo¹⁰, y que la tromboplastina activa se origina como resultado de la interacción entre "algo" soltado por las plaquetas y uno o varios

precursores existentes en el plasma. Este "algo" liberado por las plaquetas es solamente uno de los diversos factores que las plaquetas sueltan al ser destruidas y que influyen sobre la coagulación de la sangre. Actualmente se conocen cuatro de estos factores:

El factor 1, que acelera la conversión de la protrombina en trombina en presencia de la tromboplastina; descubierto por WARE y cols.¹⁰ y aislado de las plaquetas humanas por Van CREVELD y PAULSEN¹¹.

El factor 2, que acelera la conversión del fibrinógeno en fibrina bajo la influencia de la trombina. Al igual que el anterior, fué descubierto por WARE y colaboradores¹⁰ y aislado por Van CREVELD y PAULSEN¹¹.

El factor 3, descubierto por Van CREVELD y PAULSEN¹¹ en la fracción hidroinsoluble de las plaquetas humanas. Según estos autores, tendría dos actividades distintas: por una parte, la tromboplastica, contribuyendo, junto con los precursores del plasma, a la formación de la tromboplastina. Por otra, inhibiría la acción de la heparina. Posteriormente, DEUTSCH¹² ha demostrado que se trata de dos factores distintos, que denomina factor 3 y factor 4. El factor 3 sería el factor tromboplastico de las plaquetas (tromboplastinogenasa de QUICK), que al ponerse en contacto con los precursores plasmáticos—globulina antihemofílica o tromboplastinógeno de QUICK, componente tromboplastico del plasma (PTC) o factor Christmas, y probablemente también con el antecedente tromboplastico del plasma (PTA) o factor Rosenthal—, origina la tromboplastina, que convierte la protrombina en trombina.

Este factor 3 de DEUTSCH es capaz de corregir el deficiente consumo de protrombina de la sangre de los enfermos trombopénicos, tanto "in vitro" como cuando se administra a ellos por inyección (STEFANINI y CAMPBELL¹³).

El factor 4 de DEUTSCH se opone a la acción de la heparina y su carencia en los enfermos trombopénicos explica el hecho señalado por ALLEN y colaboradores¹¹⁷, consistente en que si se trata de normalizar el tiempo de coagulación después de añadir a la sangre una cierta cantidad de heparina, se requiere más cantidad de sulfato de protamina si se trata de sangre de un enfermo trombopénico que si procede de un normal.

Por último, el proceso de la retracción del coágulo (sinéresis) depende también directamente de la función de las plaquetas, si bien se discute todavía el mecanismo por el que intervienen en dicho proceso.

Hace ya bastantes años, GLANZMAN (1918) supuso que las plaquetas liberarían al ser destruidas una sustancia ("retractomiza") responsable de la retracción del coágulo; posteriormente FONIO^{14, 15, 16}, en una serie de trabajos, cree haber demostrado que dicha retractozima procede del hialómero de las plaquetas, ya que la encuentra en dicha porción después de haberla separado del resto del cuerpo trombocítico mediante los ultrasonidos. Sin embargo, actualmente se duda sobre la realidad de este factor, ya que todo parece indicar que el proceso de la retracción del coágulo exige la presencia de un número determinado de plaquetas intactas, no destruidas, atribuyéndose por tanto a un verdadero proceso vital de las plaquetas. Así, por ejemplo, se ha demostrado que la destrucción de las plaquetas por diversos mecanismos (congelación, ACKROYD¹⁸; suero antiplaqueta, TOCANTINS¹⁷; rayos X, ondas cortas, etc.) inhibe la retracción del coágulo, cosa que no sucedería si se debiera a una sustancia liberada durante la lisis trombocítica. Lo que es indudable es que los trombocitos actúan como núcleos de condensación en la construcción del armazón de fibrina (según han observado WOLPERS y RUSKA⁷⁸ con el microscopio electrónico) y que después intervienen activamente en el acortamiento de los hilillos de fibrina, anclados sobre conglomerados de plaquetas, originando la retracción del coágulo.

II

TROMBOPENIAS. FISIOPATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN.

Como acabamos de ver, las plaquetas ejercen una importante función en el mecanismo hemostático influyendo sobre muchas de sus fases. Es lógico, por tanto, que cuando el número de plaquetas se reduzca, tenga lugar una alteración profunda en los mecanismos de cohibición espontánea de las hemorragias, originándose un síndrome hemorrágico, en el que destacan los siguientes trastornos:

1) Disminución más o menos intensa en la cifra de plaquetas. FRANK supuso que la tendencia hemorrágica aparecería cuando la cifra de plaquetas descendiera por debajo de 35.000 ("punto crítico"), pero actualmente sabemos que no existe ninguna relación entre la intensidad de la trombopenia y la mayor o menor tendencia a las hemorragias.

2) Prolongación del tiempo de hemorragia, probablemente debida a la incapacidad que presentan los vasos de estos enfermos para contraerse des-

pues de ser traumatizados (MACFARLANE¹) (¿Falta de 5-hidroxi-triptamina?)

3) Retracción del coágulo, muy disminuida o nula.

4) Tiempo de coagulación normal, lo cual no quiere decir que la coagulación de la sangre se verifique en la misma forma que en los normales. Efectivamente, QUICK y cols.¹⁹ han demostrado que en la sangre trombopénica la conversión de la protrombina en trombina se realiza con mucha más lentitud que en la normal, probablemente por falta de los factores trombocíticos que intervienen en dicha transformación. Normalmente, el tiempo de protrombina del suero es muy superior al del plasma, ya que en aquél existe mucha menos cantidad de protrombina por haberse convertido en trombina durante la coagulación. En cambio, en la sangre trombopénica el tiempo de protrombina del suero es prácticamente igual al del plasma, lo cual demuestra que su contenido en protrombina es análogo y, que por tanto, durante la coagulación sólo se convirtió en trombina una pequeña cantidad de protrombina. Por tanto, en la sangre de los enfermos con trombopenia el consumo de protrombina durante la coagulación está muy disminuido y, en consecuencia, la protrombina residual muy aumentada.

5) La fragilidad capilar se halla aumentada en todos los casos (Rumpel-Leede y similares positivos) por un mecanismo aún no bien conocido; y

6) La sensibilidad a la heparina se encuentra aumentada por falta del factor anti-heparínico de las plaquetas (factor 4 de DEUTSCH).

A este síndrome puede llegarse por dos mecanismos distintos:

1) Por falta de producción de plaquetas en la médula ósea; o

2) Por aumento en la destrucción o en la utilización periférica de las plaquetas.

En el primer caso, el mielograma revelará una médula en la que se hallen disminuidos o prácticamente ausentes los megacariocitos (*púrpura amegacariocítica*). En el segundo, el número de megacariocitos se encontrará normal, o más frecuentemente elevado, indicando un intento compensador por parte de los mismos ante la destrucción periférica de plaquetas (*púrpura megacariocítica*).

Las púrpuras amegacariocíticas pueden ser congénitas o adquiridas, bien por aplasia medular o por desplazamiento de las células progenitoras por un tejido extraño (metástasis, mielomas, leucemias, etcétera).

Dentro de las púrpuras megacariocíticas se incluyen las formas "idiopáticas", la púrpura trombopénica trombótica, las trombopenias por hipersensibilidad a alimentos, drogas, etc., ciertas formas de púrpura del recién nacido y las trombopenias debidas a una hipersplenía (véase cuadro I).

A) TROMBOPENIAS POR DEFECTO EN LA PRODUCCIÓN DE PLAQUETAS (TROMBOPENIAS AMEGACARIOCÍTICAS).

Se incluyen en este grupo aquellos procesos en los cuales la trombopenia se acompaña de una disminución en el número de megacariocitos existentes en la médula ósea, indicando que existe una deficiente formación de plaquetas por parte de dichas células.

Esto sucede en ciertos tipos de *púrpura trombo-*

CUADRO I

CLASIFICACION DE LAS PURPURAS TROMBOPE-
NICAS

- 1) Por defecto en la producción de plaquetas (*Trombopenia amegacariocítica*):
 - 1) Congénita (síndrome de Fanconi, Trombopenia hipoplástica congénita).
 - 2) Adquirida (por aplasia o por desplazamiento).
- 2) Por aumento en la destrucción periférica o en la utilización de las plaquetas (*Trombopenia megacariocítica*):
 - 1) Púrpura trombopénica idiopática.
 - 2) Púrpura trombopénica trombótica.
 - 3) Trombopenia por hipersensibilidad a ciertos alimentos o drogas.
 - 4) Trombopenia neonatal de origen inmunológico.
 - 5) Trombopenia hiperesplénica (lupus eritematoso diseminado, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, enfermedad de Gaucher, etc.).

pénica congénita, que aparecen poco después del nacimiento, como por ejemplo, en el síndrome de Fanconi, en la trombocitopenia hipoplástica congénita descrita por STEFANINI y cols.²⁰ (cuadro de hipoplasia megacariocítica asociado a anomalías congénitas diversas como luxación de la cadera, ausencia de ambos radios, etc.), y en la púrpura trombopénica secundaria a sepsis, sífilis congénita o a leucemia aguda congénita. Sin embargo, la mayor parte de los casos de trombopenia amegacariocítica aparecen más adelante como consecuencia de una *depresión de la actividad medular por infecciones diversas* (sepsis, tifoidea, tifus exantemático, viruela, vacuna, tuberculosis miliar, endocarditis lenta, escarlatina, difteria, sarampión, rubeola, gripe, mononucleosis infecciosa, etc.), *intoxicaciones* (benzol, cloromicetina, oro, etc.), rayos X, procesos de *aplasia primaria de la médula ósea* (*) (anemia aplásica, panmieloptosis, etc.), o por desplazamiento de los elementos trombocitopoyéticos por un tejido extraño, como es el caso de las leucemias agudas y fases agudas de las crónicas, linfosarcoma, metástasis neoplásicas, mielomas y más raramente en las formas avanzadas de la anemia perniciosa.

B) TROMBOPENIAS POR AUMENTO EN LA DESTRUCCIÓN O EN LA UTILIZACIÓN PERIFÉRICA DE LAS PLAQUETAS (TROMBOPENIAS MEGACARIOCÍTICAS).

1) *Púrpura trombopénica idiopática* (P. T. I.).

En 1735, WERLHOF describió, con el nombre de "Morbus maculosus hemorrhagicus", el caso de una muchacha que repentinamente, y sin causa que lo justificase, comenzó a tener hemorragias graves por diversas mucosas acompañadas de la aparición en diversos territorios cutáneos de numerosas manchas hemorrágicas. Todo el cuadro remitió espon-

táneamente en unos días, quedando casi totalmente restablecida al cabo de una semana. La etiología era totalmente desconocida, y hoy día, después de transcurridos más de 200 años, es muy poco más lo que podemos añadir con seguridad acerca del mecanismo de tan curiosa enfermedad.

En todos los casos se encuentra trombopenia de mayor o menor intensidad, sin que ésta guarde una relación con la mayor o menor tendencia hemorrágica. En las series blanca y roja no se encuentra ninguna alteración, como no sea la anemia secundaria a las profusas hemorragias. El tiempo de hemorragia está prolongado, la retracción del coágulo es prácticamente nula y la fragilidad vascular se encuentra aumentada. El tiempo de coagulación es normal, pero el consumo de protrombina se halla muy disminuido. Generalmente no se palpa el bazo y en la médula ósea suele encontrarse un aumento del número de los megacariocitos.

Puede presentarse en forma aguda o en forma crónica. Últimamente se ha insistido por DAMESHEK y STEFANINI^{21, 22}, en la necesidad de diferenciar ambas formas, especialmente desde el punto de vista pronóstico y terapéutico (véase cuadro II).

La *forma aguda* comienza de improviso en un sujeto que hasta entonces no había tenido la menor tendencia hemorrágica. Con frecuencia existe el antecedente de haber pasado días antes un proceso infeccioso (infecciones respiratorias altas, anginas, varicela, etc.). Súbitamente aparece la púrpura con abundantes petequias, víbices y equimosis, acompañada de hemorragias intensas a nivel de los diversos territorios mucosos (epistaxis, gingivorragias, hemorragias digestivas, etc.). En algunos casos graves²³ se observan vesículas hemorrágicas en la mucosa de los labios o en la boca, igual que sucede en la púrpura trombopénica descrita en África del Sur con el nombre de "Onyalai". En la exploración no se encuentran esplenomegalia ni adenopatías. El Rumpel-Leede es positivo y el recuento de plaquetas arroja cifras extraordinariamente bajas. En la médula, los megacariocitos se hallan en número normal o discretamente elevado, comprobándose en ellos la falta de formación de plaquetas y algunas alteraciones degenerativas (ausencia de granulaciones, vacuolización, etcétera). Si el enfermo no muere como consecuencia de las hemorragias, el cuadro cede espontáneamente poco a poco, y aunque las plaquetas persisten descendidas, las hemorragias cesan y el tiempo de hemorragia se va normalizando. Al cabo de algún tiempo (unas semanas a 3-4 meses), las plaquetas aumentan hasta alcanzar sus cifras normales y el enfermo queda curado para el resto de su vida. En algunos casos pueden producirse recaídas.

En la *forma crónica*, en cambio, se comprueba una historia antigua de hemorragias fáciles al menor trauma, equimosis frecuentes, epistaxis o metrorragias. Esta tendencia hemorrágica sigue un curso fluctuante con remisiones y recidivas que se repiten durante muchos años. Con frecuencia no existe púrpura (equimosis, petequias) en las fases agudas, sino solamente hemorragias mucosas (gingivorragias, epistaxis, hemorragias digestivas, hematurias, etc.). En algunos casos, éstas se realizan exclusivamente a nivel de la mucosa uterina (menorragias, metrorragias), y entonces las enfermas pueden ser sometidas equivocadamente a diversas intervenciones ginecológicas. El número de plaquetas es bajo, pero no tanto como en las formas agudas (generalmente entre 25.000 y 50.000-200.000), pero en cambio se encuentran en ellas alteraciones morfológicas (plaquetas gigantes, agranulares, o con gránulo engrosado, formas bizarras, etc.). En la médula ósea los megacariocitos se hallan por lo general muy aumentados y a veces se encuentran en ellos alteraciones degenerativas.

(*) MATOTH y MUNDE²⁴ han descrito lo que ellos llaman "megacariocitopenia aislada", que consiste en un proceso de aplasia selectiva de los megacariocitos sin anomalía simultánea en las series mieloide y eritroide.

CUADRO II

DIFERENCIACION ENTRE LA TROMBOCITOPENIA IDIOPATICA AGUDA Y LA CRONICA SEGUN DAME-SHEK Y STEFANINI^{22, 23}

	AGUDA	CRONICA
Frecuencia: Varones/hembras	1/1.	5/3.
Síntoma	Púrpura.	Trastornos hemorrágicos.
Historia de equimosis u otras formas de hemorragia	No hay.	Casi siempre.
Signos físicos	Puede haber erupción cutánea además de púrpura.	Bazo palpable en el 10 por 100 de los casos.
Factores etiológicos	Medicamentos, infecciones.	Desconocidos.
Linfocitosis y eosinofilia en sangre y médula ósea	Frecuentes.	Raras.
Curso	Curación espontánea en cuatro meses o menos.	Puede curar clínicamente, pero persiste la trombopenia.
Recaídas	Ninguna espontáneamente.	Exacerbaciones espontáneas.
Historia familiar de equimosis	En el 15 por 100 de los casos.	En el 25 por 100 de los casos.
Trombopenia familiar	No hay.	A veces.
Número de plaquetas	Enormemente bajo.	Bajo. Generalmente más de 25.000 a 50.000 y menos de 200.000.
Morfología de las plaquetas	Normal.	Grandes, de formas extrañas.
Megacariocitos en la médula ósea ...	Número normal.	Muy aumentado.
Transfusiones de plaquetas	Supervivencia de 1-3 horas.	Supervivencia de 1-2 días.
Transfusión de plasma del enfermo a personas sanas	Ningún cambio.	Generalmente producción de trombopenia, a veces intensa.
Aglutininas anti-plaqueta en el suero.	No hay.	Existen con frecuencia.
Alteraciones electroforéticas en el suero	Presencia de globulina α_x .	Globulina β_2 , normal a veces.

Para comprender la patogenia de esta enfermedad es necesario explicarnos, en primer lugar, la causa y el mecanismo por el que el número de plaquetas se reduce, y después saber si existen otros factores (además de la trombopenia) que provoquen la tendencia hemorrágica.

La mejoría obtenida con la esplenectomía en estos enfermos, después de ser recomendada por KAZNELSON³³, hizo pensar en la importancia que el bazo tendría en la patogenia de la púrpura trombopénica idiopática (P. T. I.). En este sentido, se discutió durante muchos años si el bazo sería el órgano donde se produjera la lisis patológica de los trombocitos o si, más bien, fuera el lugar desde donde se inhibiera la trombocitopoyesis medular en virtud de la secreción de alguna sustancia especial.

FRANK²⁵ (1915) pensó que el bazo segregaría alguna sustancia que, llegando a la médula ósea con la sangre, frenaría en ella la producción de plaquetas por los megacariocitos, y posteriormente DAME-SHEK y MILLER²⁰ (1946) llegaron a esta misma conclusión estudiando la morfología de los megacariocitos antes y después de la esplenectomía. Algunos trabajos experimentales parecían apoyar este modo de pensar: TROLAND y LEE²⁷ (1938), por

ejemplo, demostraron la existencia de una sustancia (llamada "trombocitopen") en los extractos esplénicos de enfermos de P. T. I. capaz de producir trombopenia al ser inyectada a los conejos, y TORRIOLI y PUDDU²⁸ (1938) encontraron en los extractos esplénicos una sustancia inhibidora del crecimiento de los megacariocitos en los cultivos de tejidos, sustancia que se hallaría aumentada en los bazos procedentes de los enfermos de P. T. I. Estudios posteriores de otros autores^{29, 30, 31, 32} no han sido capaces de confirmar la existencia de estas sustancias.

Frente a esta teoría, KAZNELSON³³, y después HESS, WISEMAN y DOAN³⁴, pensaron que la trombopenia se originaría como consecuencia de una destrucción exagerada de las plaquetas en el bazo, o bien por el secuestro y fagocitosis ulterior de las mismas en dicho órgano (DOAN y cols.). WISEMAN, DOAN y WILSON³⁵ encontraron cifras más bajas de plaquetas en la vena esplénica que en la arteria, lo cual parecía confirmar este modo de pensar. El bazo de estos enfermos sería, pues, un órgano trombocitolítico y su extirpación debería producir la curación.

Por último, TIDY³⁶ (1926), basándose en la fra-

gilidad vascular presente en la P. T. I., sugirió que la trombopenia se originaría por utilización excesiva de las plaquetas en la periferia, probablemente para evitar la pérdida de sangre a través de los capilares alterados.

En realidad, ninguna de estas teorías eran capaces de explicar todos los casos de P. T. I. Sobre la base de un origen esplénico, no podría explicarse el hecho, repetidas veces observado, de enfermos que después de la esplenectomía mejoran, dejan de tener hemorragias, pero continúan con cifras bajas de plaquetas en la sangre, y tampoco los casos que no remiten a pesar de la esplenectomía. Por otra parte, se observan con frecuencia enfermos (sobre todo en las formas agudas) en los que espontáneamente se produce una remisión que a veces puede ser permanente. Todos estos razonamientos, por una parte, y el progreso creciente en los últimos años de la inmunohematología, por otra, han obligado a sustituir la teoría de la hiperesplenía por la del mecanismo autoinmune.

Ya en 1905, MARINO³⁷ sugirió la posibilidad de que la P. T. I. fuera de origen inmunológico al ser capaz de inmunizar a un cobaya con plaquetas de conejo. Posteriormente, los trabajos de LEDINGHAM³⁸, y sobre todo los de BEDSON³⁹ (1922), aportaron nuevas pruebas experimentales acerca de este mecanismo patogenético: la administración a los cobayas de un suero antiplaqueta originaba en estos animales trombopenia, púrpura y lesión del endotelio capilar (BEDSON³⁹, 1922).

Sin embargo, todos estos trabajos permanecieron olvidados hasta fecha relativamente reciente, en que una serie de hallazgos clínicos y experimentales han renovado la atención sobre el problema. EVANS y cols.⁴⁰ (1948-1949) señalaron la frecuencia con que los enfermos de anemia hemolítica adquirida de tipo auto-inmune presentan simultáneamente leucopenia y trombopenia. Como la anemia hemolítica de estos sujetos se debe a auto-anticuerpos circulantes, demostrables con la prueba de Coombs, EVANS pensó que probablemente la leucopenia y la trombopenia se deberían también a la existencia en el plasma de auto-anticuerpos, anti-leucocito y anti-plaqueta. Y, efectivamente, poco después⁴¹ (1951) demostraron la existencia en el suero de estos enfermos de un factor aglutinante de las plaquetas, y por otra parte, señalaron la frecuencia con que en casos de P. T. I. se daba el test de Coombs positivo, indicando la existencia de anticuerpos anti-hematie. Por esta razón, sugirieron el nombre de "procesos inmuno-pancitopénicos" para designar a estos casos con leucopenia, anemia y trombopenia por auto-anticuerpos y los de anemia "inmuno-hemolítica" y de "púrpura inmuno-trombocitopénica" para los casos en los que la anemia y la trombopenia, respectivamente, constituían el trastorno fundamental.

EPSTEIN y cols.⁴² (1950), por otra parte, observaron que los hijos de algunas enfermas de P. T. I. presentaban al nacer una trombopenia transitoria, lo cual constituía una señal evidente de que alguna sustancia circulante, responsable de la trombopenia de la madre, había atravesado la placenta, produciendo también la destrucción de las plaquetas del recién nacido.

Finalmente, ACKROYD^{43, 44, 45}, en una serie de experiencias demostró de modo irrefutable la patogenia inmunológica de la púrpura trombopénica provocada por el Sedormid.

Todos estos hechos suscitaron pronto un número

casi incontable de trabajos encaminados a demostrar la existencia de auto-anticuerpos contra las plaquetas en la P. T. I. mediante tres grupos de técnicas distintas: recuentos de plaquetas en sujetos sanos, a los que se transfundió plasma o sangre de enfermos de P. T. I.; tiempo de supervivencia de las plaquetas normales, transfundidas a enfermos de P. T. I., y demostración "in vitro" de los anticuerpos anti-plaqueta.

a) HARRINGTON y cols.⁴³ (1950-1953) fueron los primeros en demostrar que la transfusión de 250 centímetros cúbicos de plasma o de 500 c. c. de sangre total procedente de enfermos de P. T. I. a los normales originaba en ellos una disminución en el número de plaquetas circulantes de 5-7 días de duración, trombopenia que se producía igualmente si el plasma o la sangre procedía de un enfermo de P. T. I. esplenectomizado, aunque su cifra de plaquetas se hubiera ya normalizado. Este efecto trombopenizante se producía también aunque al receptor normal se le hubiera extirpado el bazo por algún motivo, demostrando así que dicho efecto no se ejercía a través de este órgano. En muchos casos se producía trombopenia, púrpura e incluso alteraciones degenerativas de los megacariocitos de la médula ósea (pérdida o disminución de las granulaciones, vacuolización del protoplasma, alteraciones degenerativas del núcleo, ausencia de formación de plaquetas en la periferia de la célula, etc.). Estos mismos resultados fueron confirmados después por otros autores (STEFANINI y cols.⁴⁴, KISSMEYER-NIELSEN⁴⁵, etc.).

b) Independientemente, STEFANINI y colaboradores⁴⁶ (1952) y HIRSCH y GARDNER⁴⁷ (1952), encontraron que el tiempo de supervivencia de las plaquetas normales transfundidas a enfermos de P. T. I. es mucho más corto que cuando la transfusión de plaquetas se realiza a sujetos normales o a enfermos de trombopenia no idiopática, lo cual demuestra que en la sangre de aquéllos existen factores extrínsecos a las plaquetas responsables de su rápida destrucción. En los enfermos de trombopenia amegacariocítica (por aplasia medular, por ejemplo), las plaquetas transfundidas sobreviven 4-6 días, mientras que en los enfermos de P. T. I. presentan una supervivencia mucho menor (1-3 horas en las formas agudas y 1-2 días en las crónicas). Es necesario tener en cuenta para la interpretación correcta de este tipo de estudios que, a medida que se realizan transfusiones sucesivas de plaquetas, el tiempo de supervivencia de las mismas es cada vez más reducido, tanto en la P. T. I. como en los normales (HIRSCH y GARDNER⁴⁷; STEFANINI⁴⁶), ya que como veremos más adelante las plaquetas transfundidas pueden ser antigénicamente distintas de las del receptor, originando entonces en él iso-anticuerpos anti-plaqueta.

c) La existencia de aglutininas contra las plaquetas en la sangre de los enfermos de P. T. I. fué demostrada "in vitro" por vez primera por EVANS y colaboradores⁴¹ (1951) y después por STEFANINI y colaboradores⁴⁸, DAUSSET y cols.⁴² y HARRINGTON y colaboradores⁴³. El método se funda en que si se pone una suspensión de plaquetas normales frente a diluciones progresivas del suero de un enfermo que contenga aglutininas anti-plaqueta, las plaquetas se aglutinarán, comprobándose la aglutinación al microscopio o mejor con el microscopio de contraste de fases.

Este método no está libre de objeciones, siendo la fundamental la gran labilidad e inestabilidad que habitualmente presentan las plaquetas y su tendencia a aglutinarse fácilmente cuando se hallan en contacto con cualquier superficie extraña (paredes del tubo, etcétera). Por estas razones, es preciso recurrir a técnicas especiales para la obtención de las suspensiones de plaquetas (empleo de Sequestrene como anticoagulante, lavado cuidadoso de las plaquetas con suero fisiológico citratado, etc.), empleando siempre material (jeringuillas, agujas, tubos, etc.) recubierto de silicona, que impide la aglutinación espontánea de los trombocitos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el suero empleado en las pruebas, por proceder de enfermos trombopénicos, contiene un exceso de protrombina residual (puesto que durante la coagulación de la sangre pobre en plaquetas el consumo de protrombina es deficiente). Por tanto, al liberarse factores tromboplásticos de las plaquetas, parte de la protrombina residual se transforma en trombina, y ésta, a su vez, provoca la aglutinación de las plaquetas. Entonces puede concluirse erróneamente que aquel suero contiene aglutininas anti-plaqueta, cuando en realidad la aglutinación se debió a la trombina formada a expensas de la protrombina residual. Es por tanto necesario desprotrombinizar el suero, antes de emplearlo, mediante sales inorgánicas (sulfato bórico, $\text{Al}(\text{OH})_3$), e inactivar la trombina residual calentando a 55° durante 30 minutos.

A pesar de todas estas precauciones, los resultados obtenidos con los métodos de aglutinación directa de las plaquetas son poco seguros, y por esta razón se han introducido recientemente nuevas técnicas:

1. La aglutinación de las plaquetas por el suero de enfermos de P. T. I. se potencia si se tratan aquéllas previamente con pepsina o si se añaden al suero ciertos iones (Ca, Mg) o suero fresco de caballo o vaca (HARRINGTON⁴⁸, 1954), y también si se agita vigorosamente la suspensión de plaquetas durante 30 minutos (MALINVAUD y DAUSSET⁵⁰, 1954). TULLIS⁵¹ (1953) ha observado que el suero de los enfermos de P. T. I. produce, en presencia del complemento, la lisis de las plaquetas normales.

2. Algunos autores (STEFANINI⁴⁴, 1953; FLÜCKIGER y cols.⁵², 1954) han aplicado la prueba de Coombs a la demostración de los anticuerpos anti-plaqueta. El Coombs directo de plaquetas se realiza tratando una suspensión de plaquetas del enfermo (lavadas varias veces) con un suero anti-globulina humana. Si existen anticuerpos incompletos frente a las plaquetas propias, éstas se hallarán recubiertas de una capa de gamma-globulina (portadora de dichos anticuerpos), y, por tanto, al ponerlas frente al antisuero específico, se aglutinarán, lo mismo que sucede con los hematíes de los enfermos de anemia inmuno-hemolítica. Para el Coombs indirecto de plaquetas es preciso incubar plaquetas normales con suero del enfermo (portador de los anticuerpos). Posteriormente, estas plaquetas "sensibilizadas", después de lavadas, se ponen frente a un suero anti-globulina humana, con lo cual se producirá su aglutinación si en el suero del enfermo existían anticuerpos libres anti-plaqueta.

3. Más seguro que las técnicas anteriores es, probablemente el método de KISSMEYER-NIELSEN⁵³, basado en la capacidad que el tanino confiere a los hematíes de absorber sobre su superficie proteínas diversas^{131, 132}. El método consiste en absorber sobre hematíes humanos normales del grupo 0 (tratados previamente por una solución de tanino al 1/40.000) el antígeno de las plaquetas poniéndolos en contacto, una vez lavados, con el suero del

enfermo. Si en él existen anticuerpos contra las plaquetas, al unirse con el antígeno sobre la superficie de los hematíes se producirá una aglutinación de los mismos observable a simple vista.

4. Por último, citaremos el método propuesto por NOLTHENIUS y cols.⁵⁴ (1953), basado en el efecto aditivo ejercido por el suero de enfermos con anticuerpos anti-plaqueta, cuando se añade a una suspensión de plaquetas normales en un suero de conejo anti-plaqueta. Si con una dilución dada del suero anti-plaqueta no se produce aglutinación, y la adición ulterior del suero del enfermo la determina, hay que concluir que este último posee un poder aglutinante por contener anticuerpos anti-plaqueta.

Aunque todos los datos expuestos hasta aquí demuestran la patogenia auto-inmune de la P. T. I., trabajos más recientes hacen pensar que las cosas no son tan esquemáticas ni tan claras como parecen a primera vista.

HARRINGTON y cols.⁴⁸ (1953) y STEFANINI y cols.⁴⁴ (1953), por ejemplo, han encontrado aglutininas anti-plaqueta en la sangre de algunos enfermos que no padecían P. T. I., pero que habían sufrido transfusiones repetidas o embarazos, y en algunos casos su sangre tenía efecto trombopenizante cuando era transfundida a los normales (HARRINGTON⁴⁸). Se han encontrado aglutininas anti-plaqueta incluso en individuos normales que nunca habían recibido transfusiones (STEFANINI⁴⁴), y la transfusión del plasma, suero o sangre de estos sujetos a normales determinaba igualmente una disminución en el número de plaquetas circulantes (STEFANINI y CHATTERJEA⁴⁵, WILSON, EISEMANN y CHANCE⁴⁶). La única diferencia apreciable entre la trombopenia así determinada y la originada por el plasma de la P. T. I. era su menor duración (STEFANINI y cols.⁴⁴, 1953). Por otra parte, HARRINGTON⁴⁸ (1954) ha visto que las plaquetas transfundidas a enfermos de P. T. I. se destruyen precozmente tanto cuando éstos presentaban aglutininas anti-plaqueta en su suero como cuando éstos no podían demostrarse por ninguna técnica.

Posiblemente, parte de estos resultados discordantes pueden depender de la presencia en el suero de los normales de iso-anticuerpos anti-plaqueta, activos solamente frente a plaquetas de otros individuos, antigénicamente distintas de las propias. En estos últimos años se ha demostrado que, al igual que existen grupos de hematíes (A, B, AB y O), existen también en la especie humana grupos de plaquetas, si bien todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre el número de los mismos. HARRINGTON y cols.⁴⁸ (1953), con técnicas de aglutinación directa de las plaquetas, y usando sueros procedentes de casos de anemia refractaria, transfundidos reiteradas veces, concluyen que existen por lo menos ocho tipos distintos de plaquetas, y en cambio STEFANINI y colaboradores⁴⁴, con una técnica similar, encuentran sólo seis, tres de los cuatro fueron confirmados con técnicas de adsorción de aglutininas. En el plasma de sujetos sanos que nunca recibieron transfusiones encuentran dos tipos distintos de aglutininas anti-plaqueta, por lo que deducen que, probablemente, existen cuatro grupos distintos de plaquetas que no están relacionados con los grupos de hematíes (A, B, AB y O) ni con el sistema Rh. La frecuencia respectiva de estos grupos¹³³ sería: Grupo I, 9 por 100; grupo II, 3 por 100; grupo III, 4 por 100, y grupo IV, 84 por 100.

Más recientemente, sin embargo, algunos autores (GUREVITCH y NELKEN⁵⁵, MOUREAU y ANDRÉ⁵⁶, RUGIERI y BOLONESI⁵⁷) encuentran que los grupos de plaquetas corresponden exactamente con los grupos del sistema ABO de los hematíes. Se precisan, pues, nuevos estudios que confirmen uno u otro punto de vista.

Por todas estas razones, es muy difícil juzgar todavía hasta qué punto la P. T. I. se debe a los

auto-anticuerpos circulantes contra las plaquetas, si bien puede concluirse⁶³ que hay muchas pruebas de que así sea en algunos casos. En éstos, los auto-anticuerpos podrían producirse como resultado de un trastorno en la síntesis de las proteínas plasmáticas, o bien como consecuencia de la infección por ciertas bacterias o virus, que afectando a las plaquetas las convertirían en auto-antigénicas. Los anticuerpos actuarían sobre las plaquetas y sobre sus predecesores, los megacariocitos, determinando en éstos alteraciones degenerativas y en aquéllas su destrucción o, por lo menos, "sensibilizándolas" de tal modo que sean fácilmente secuestradas por el bazo y ulteriormente destruidas o fagocitadas. Finalmente, los anticuerpos anti-plaqueta afectan a la capacidad funcional de las plaquetas que todavía no han sido destruidas; STEFANINI y colaboradores⁴⁴ (1953), por ejemplo, han demostrado que el suero de un enfermo con P. T. I. que tenía un título muy alto de aglutininas anti-plaqueta, inhibía la retracción del coágulo cuando se añadía a muestras de plasma normal rico en plaquetas, y recientemente BRAUNSTEINER, FELLINGER y PAKESCH⁶⁴ (1954) han visto con el microscopio electrónico que las plaquetas normales incubadas con suero de un enfermo de P. T. I. (que tenía un elevado título de aglutininas) no sólo se aglutinaban, sino que además perdían su capacidad de emitir pseudópodos y de adherirse a las superficies "mojables" y presentaban alteraciones degenerativas en su hialómero lo mismo que las plaquetas de los enfermos de P. T. I.

El papel del bazo en la P. T. I. sería, teóricamente, triple: lugar de producción de auto-anticuerpos, secuestro y destrucción de las plaquetas y producción de sustancias frenadoras de la trombocitopenia. Seguramente la producción de anticuerpos a nivel del bazo es poco importante, ya que después de la esplenectomía suelen persistir éstos en la sangre y el plasma del enfermo continúa produciendo trombopenia cuando se inyecta a los normales (STEFANINI y DAMESHEK). En cambio, se ha demostrado experimentalmente⁴³ el papel destructor que el bazo ejerce sobre las plaquetas "sensibilizadas" por el anticuerpo: la inyección a las ratas de un suero anti-plaqueta origina en ellas trombopenia, mientras que si las ratas han sido esplenectomizadas previamente la trombopenia no se produce. Solamente si se inyectan dosis muy grandes del anti-suero se produce el descenso de la cifra de plaquetas, tanto en las ratas normales como en las esplenectomizadas.

Es posible que dentro de lo que hoy llamamos púrpura trombopénica idiopática se incluyan enfermedades diversas aún no bien diferenciadas. STEFANINI y DAMESHEK²³ creen que entre las formas agudas y las crónicas de la P. T. I. existen diferencias no sólo de orden clínico, pronóstico y terapéutico, sino también en cuanto al mecanismo de producción. Según estos autores, las aglutininas anti-plaqueta son responsables únicamente de las formas crónicas, puesto que es en este tipo de enfermos en donde éstas pueden demostrarse en el suero y con él puede obtenerse un efecto trombopénico cuando se transfunde a los normales. La P. T. I. de forma crónica podría, por tanto, incluirse dentro del grupo de las enfermedades por "auto-plasmonocividad" (JIMÉNEZ DÍAZ), ya que su origen radicaría en la aparición en el plasma de proteínas nocivas (auto-anticuerpos) para ciertas células del

propio organismo (plaquetas, megacariocitos, ¿endotelio vascular?). En cambio, en las formas agudas no suelen encontrarse las aglutininas y el plasma de estos enfermos no produce trombopenia intensa cuando se transfunde a individuos sanos. Además, los megacariocitos no están tan aumentados como en las formas crónicas, pero presentan intensas alteraciones morfológicas y en el plasma existe una globulina anormal (denominada globulina alfa-X), ausente en las formas crónicas, que fué descubierta mediante estudios electroforéticos por BERNFELD y STEFANINI⁶⁵ (1951). Por todas estas razones, creen que se trata de dos procesos patogenéticamente distintos, originándose probablemente las formas agudas en virtud de un fenómeno "alérgico", acaso relacionado con ciertos productos químicos, bacterianos o víricos, aún desconocidos. Lo que es indudable es que en estas formas agudas existe también un mecanismo anormal destructor de las plaquetas, ya que la trombopenia se establece de modo repentino, y la supervivencia de las plaquetas normales transfundidas a estos enfermos es extraordinariamente corta (sólo unas horas).

Ahora bien, no hay que olvidar que una cosa es explicar la trombopenia y otra conocer el mecanismo de la tendencia hemorrágica de estos enfermos. Aunque algunos autores han señalado en la cifra de plaquetas un "punto crítico" por debajo del cual se producirían las hemorragias (según FRANCK de 35.000 plaquetas), en la clínica se comprueba hasta la saciedad la falsedad de este criterio, ya que no existe en modo alguno paralelismo entre la mayor o menor tendencia a las hemorragias y la intensidad de la trombopenia. Es frecuente ver enfermos en los que, espontáneamente, o después de la esplenectomía, las hemorragias cesan, la púrpura desaparece y, sin embargo, las plaquetas continúan muy por debajo de las cifras normales, e igualmente pueden observarse casos en los que se encuentran cifras bajas de plaquetas y sin embargo no presentan tendencia hemorrágica. Experimentalmente, pueden obtenerse en los animales intensas trombopenias por los rayos X (LESCHKE y WITTKOWER⁶⁶) o por el agar suero (BEDSON³⁹) sin que se produzca púrpura. La trombopenia no es, por tanto, la causa fundamental de la tendencia hemorrágica de los enfermos, sino todo lo más un factor que puede contribuir a ella, y en este sentido es interesante el que la sangre de los trombopénicos esté prácticamente exenta de 5-hidroxitriptamina (serotonina) (REID⁶²), que, como ya dijimos, interviene en la hemostasia fisiológica contribuyendo a la vasoconstricción de las arteriolas que irrigan la zona lesionada. Seguramente el factor de mayor importancia en la producción de hemorragias en estos enfermos es la fragilidad capilar que siempre se demuestra mediante la prueba de Rumpel-Leede y similares, y que según los estudios de HUMBLE⁶⁸ reside fundamentalmente en el extremo arteriolar del asa capilar.

Esta afectación vascular (acerca de cuya naturaleza aún conocemos muy poco) ha sido estudiada hace algunos años por MACFARLANE¹ (1941), demostrando que las asas capilares del lecho ungueal son irregulares, retorcidas y además no presentan la típica contracción de las normales frente al trauma. Seguramente, la mejoría clínica observada en los enfermos esplenectomizados, antes de que se normalice el número de plaquetas, se debe a la corrección del defecto vascular (MACFARLANE¹ y ROB-

SON⁶⁹), que para algunos autores se halla relacionada intimamente con la función esplénica. ROBSON⁶⁹ (1950), sin embargo, cree que la mejoría obtenida con la esplenectomía se debe más bien a un efecto no específico de la intervención, y en este sentido es interesante que la cortisona y ACTH mejoren el defecto vascular de la púrpura trombopénica cualquiera que sea su etiología, pero sólo en algunos casos aumenten el número de plaquetas, y esto varios días después de haber mejorado la fragilidad vascular (FALON⁷⁰, 1952).

Desde el punto de vista experimental, BEDSON¹² (1924) demostró no solamente la importancia de la afectación vascular para la producción de hemorragias, sino lo que es más importante, que dicha afectación vascular podría originarse por el mismo mecanismo que la trombopenia. Posteriormente, ROSKAN, ELLIOT y WHIPPLE⁷¹ (1940) han confirmado estos resultados. Si a un cobaya se le produce una trombopenia mediante la inyección de agar-suero, no se originan púrpura ni hemorragias, y lo mismo sucede si se inyecta solamente un suero antieritrocítico que lesione la pared capilar. En cambio, si la trombopenia por el agar-suero se induce en un animal al que previamente se le determinó una lesión vascular con el suero antieritrocítico, se produce la tendencia hemorrágica y la púrpura. Pero si la trombopenia se obtiene con un suero antiplaqueta, se produce púrpura sin necesidad de inyectar previamente el suero antieritrocítico. BEDSON⁷² demostró que ello se debía a que el suero antiplaqueta ocasionaba no sólo la trombopenia, sino también alteración del endotelio capilar, que aparecía hinchado y edematoso después de algún tiempo de la inyección. Así, pues, es posible que exista una comunidad antigénica entre el endotelio capilar y las plaquetas, y por tanto podría pensarse que las sustancias que produzcan trombopenia (¿anticuerpos?), puedan ser también causa del defecto vascular. Ultimamente, ACKROYD ha demostrado esto mismo para la púrpura por el sedormid.

2) Púrpura trombopénica trombótica.

Es una enfermedad bastante rara, descrita por vez primera en 1926 por MOSCHCOWITZ⁷³, quien señaló ya la existencia de trombos hialinos en las arteriolas terminales y en los capilares, interpretándolos como hematias aglutinados e hialinizados. Posteriormente, BAEHR, KLEMPERER y SCHIFRIN⁷⁴ (1936) publicaron cuatro casos más de este síndrome y demostraron que los trombos hialinos estaban formados por plaquetas, explicando la trombopenia como resultado del consumo periférico aumentado de plaquetas en la formación de dichos trombos.

Desde entonces, diversos autores se han ocupado de esta enfermedad, denominándola con nombres distintos según el concepto de cada autor: síndrome de Moschcowitz (LENNOX y DACIE), acroangiotrombosis trombocítica (FITZGERALD⁷⁵), microangiostrombosis trombocítica trombocitopénica (LUNDEL), síndrome de trombosis plaquetular (BEIGELMAN⁷⁶), anemia hemolítica microangiopática trombótica (SINGER), púrpura trombocitopénica trombocítica (ADELSON⁸⁸), angionecrosis verrucosa trombocitopénica (ALLEN⁸⁰), etc.

Se puede presentar a cualquier edad, aunque casi siempre lo hace en la edad adulta. Comienza de un modo agudo, con fiebre, astenia y hemorragias, y en

ocasiones va precedida de infecciones respiratorias altas, manifestaciones gastrointestinales, urticaria o dolores articulares o musculares. Los síntomas fundamentales de la enfermedad son la fiebre, la anemia hemolítica, la tendencia hemorrágica con púrpura y trombopenia y la existencia de síntomas neurológicos diversos (cefalea, confusión, delirio, estupor, coma, vértigo, convulsiones, parestesias, disfasia, paresias, mono o hemiplejas, síntomas cerebelosos, etc.). En ocasiones se encuentran aumentados de tamaño el hígado y el bazo y se palpan adenopatías. La anemia es generalmente normocítica y normocrómica, con aumento de los reticulocitos y de las formas nucleadas. El test de Coombs es negativo y la resistencia osmótica es normal. Por regla general se acompaña de ictericia ligera de reacción indirecta. La cifra de plaquetas está muy disminuida y la de leucocitos muy aumentada, en ocasiones en forma de reacción leucemoide. En la médula ósea se encuentra hiperplasia eritroblástica y mieloide con aumento, en casi todos los casos, del número de megacariocitos. El diagnóstico suele hacerse en la necropsia (la evolución es siempre fatal en el plazo de unas seis semanas), si bien puede comprobarse en vida mediante el hallazgo de las típicas lesiones vasculares en los cortes de la médula ósea obtenida por aspiración (COOPER y cols.⁸¹).

La característica histológica principal de la enfermedad es la existencia de trombos de material hialino y eosinófilo que ocluyen total o parcialmente las arteriolas terminales y los capilares y que están formados, según demostraron BAEHR y colaboradores⁷⁴, por plaquetas aglutinadas y desintegradas. Actualmente se cree que dichos trombos se originan como consecuencia de una alteración primaria de la pared vascular, puesto que se ha observado^{82, 83, 84} proliferación del endotelio vascular en zonas alejadas de los trombos, y además GORE⁸⁵ ha señalado como alteración inicial (*lesión pretrombótica de Gore*) el acúmulo en el seno de la pared vascular, por debajo del endotelio, de una sustancia hialina, la cual secundariamente lesionaría la íntima, conduciendo así a la formación del trombo de plaquetas. Esta lesión parietal llega a destruir en ciertas zonas la lámina elástica, con lo cual se originan pequeños aneurismas fusiformes localizados preferentemente en la unión arteriolo-capilar (ORRISON⁸⁶).

Todavía no se conoce nada cierto acerca de su etiología, si bien debe incluirse dentro del grupo de las "enfermedades del colágeno". Algunos autores⁸⁷ han señalado una cierta relación de esta enfermedad con el lupus eritematoso disseminado.

Desde los trabajos de BAEHR y cols.⁷⁴ viene pensándose que la trombopenia se origina como consecuencia de la utilización de las plaquetas circulantes en la formación de los trombos hialinos, pero es posible que en su génesis intervenga también un cierto defecto por parte de los megacariocitos en la producción de plaquetas (COOPER⁸¹ y LASZLO y colaboradores⁸⁷).

Ultimamente, ADELSON y cols.⁸⁸ han señalado la posibilidad de que se trate de un proceso inmunohematológico. Realizando transfusiones de plasma de policitémico, rico en plaquetas, a dos enfermos de púrpura trombopénica trombótica, han observado que el tiempo de supervivencia de las plaquetas transfundidas estaba muy acortado en ambos casos (menos de dos horas en uno y menos de doce horas en el otro), lo cual demuestra la existencia de un mecanismo anormal destructor de plaquetas en la sangre de ambos enfermos. Sin embargo, el plasma de los enfermos no producía trombopenia al ser transfundido a los normales y en ningún caso

se pudieron demostrar "in vitro" aglutininas anti-plaquetas iso o auto. Solamente en un caso encontraron una hetero-aglutinina anti-plaqueta relacionada con las hetero-aglutininas anti-hematie de la variedad Forssman. Probablemente el trastorno inmuno-hematológico afecta a los hematies, plaquetas, megacariocitos y pared vascular, dando lugar a la anemia hemolítica, la trombopenia (por hiperdestrucción y por falta de formación) y a las alteraciones vasculares responsables de las trombosis.

3) Trombopenias por hipersensibilidad a ciertas drogas, alimentos, etc.

Aunque con poca frecuencia, se han observado desde hace años casos de púrpura trombopénica por hipersensibilidad a alimentos diversos [carne, huevos, pescado (WEIL), anchoas (URBACH), limones (DUTTON), etc.] curables mediante las dietas de exclusión, y casos relacionados con picaduras de insectos, exposición a ciertos tóxicos (DDT, por ejemplo), o con la administración de ciertos medicamentos. De todos ellos, son seguramente estos últimos los más interesantes, especialmente desde que, gracias a los trabajos fundamentales de ACKROYD^{92, 93, 94, 95} conocemos el mecanismo íntimo de dicha sensibilización.

Son muchos los medicamentos capaces de originar trombopenia: unos, lo hacen ocasionando una aplasia medular y, por tanto, una púrpura amegacariocítica; otros, aumentando la destrucción periférica de las plaquetas en virtud de fenómenos inmunológicos, encontrándose entonces en la médula ósea un número normal o elevado de megacariocitos. A este último grupo es al que nos vamos a referir aquí.

Por regla general, el cuadro purpúrico aparece repentinamente horas después de administrada una droga que se había tomado ya días, semanas o a veces años antes sin haber producido ninguna sintomatología. La intensidad puede variar desde la aparición de algunas petequias simplemente hasta las formas gravísimas de púrpura extensa con hemorragias profusas en diversos territorios mucosos capaces de producir rápidamente la muerte.

Cuando se suprime la droga en cuestión, el cuadro remite en poco tiempo, por lo general antes de los quince días. Una vez recuperado el enfermo bastará administrarle nuevamente la droga para que rápidamente (a los quince minutos en un caso de ACKROYD por el Sedormid) se produzca una intensísima trombopenia (hasta desaparecer casi totalmente las plaquetas circulantes) y hemorragias. Esta sensibilidad suele persistir mucho tiempo después del primer ataque, existiendo en la literatura casos en que continuaba a los 15 años⁹⁶, 12 años (ACKROYD) y 21 años⁹⁷. El diagnóstico puede confirmarse mediante pruebas "in vitro" (disminución de la retracción del coágulo, del número de plaquetas y fijación del complemento por la adición de la droga), pero si son negativas es preciso recurrir a la prueba de provocación, que, como es natural, no está exenta de peligros. Deben administrarse de primera intención dosis muy pequeñas de la droga, no mayores de 5 miligramos, realizando a continuación recuentos frecuentes de plaquetas, que se repetirán durante dos o tres días. Si el resultado de la prueba es negativo, se elevarán poco a poco las dosis hasta producirse la caída de la cifra de plaquetas o hasta llegar a la dosis terapéutica. En este caso, debe continuarse la administración de la droga durante varios días antes de concluir que no existe sensibilización.

Muchos son los medicamentos capaces de producir este cuadro, pero especialmente el sedormid, quinidina,

quinina, compuestos arsenobenzólicos, terapéutica arsenobismútica, sulfamidas, compuestos de oro, digitoxina, yoduros, crisarrobina, etc.

El mecanismo de la púrpura por el sedormid (alil-iso-propil-acetil-urea) ha sido estudiado en detalle por ACKROYD, el cual ha demostrado la existencia en el plasma de estos enfermos de anticuerpos capaces de destruir las plaquetas en presencia del sedormid y del complemento. El papel del sedormid en estos casos se demuestra por que al ponerlo en contacto con la sangre de un enfermo sensible ocasiona una reducción intensa en la retracción del coágulo; además, si la sangre se conserva líquida "in vitro" mediante pequeñas cantidades de anticoagulantes, el sedormid produce en ella la aglutinación y lisis de las plaquetas. Para que la aglutinación o la lisis de las plaquetas se efectúe debe estar presente algo que lleva el plasma o el suero del enfermo, ya que si se añade sedormid a una suspensión de plaquetas (de normales o del enfermo) en suero de un sujeto sensible, se produce aglutinación y lisis, cosa que no sucede si las plaquetas se suspenden en un suero normal. Si en el sistema falta el complemento no se produce lisis, sino solamente aglutinación de las plaquetas.

Para que se destruyan las plaquetas por la acción de sedormid son necesarios, por tanto, cuatro factores: plaquetas, sedormid, suero de enfermo sensible (portador del anticuerpo) y complemento. Recientemente, ACKROYD ha demostrado que el sedormid se une a las plaquetas actuando como un hapteno y las confiere poder antigénico. Sin embargo, la unión de ambos factores es muy lábil y el producto resultante débilmente antigénico, por lo que sólo en casos muy contados se forman anticuerpos contra este débil antígeno plaqueta-sedormid. Por esta razón son muy pocos los casos que tomando sedormid presentan púrpura trombopénica.

Independientemente de la trombopenia, el sedormid produce también en los sujetos sensibles una afectación vascular, puesto que si se realiza una prueba de contacto con dicha droga sobre la piel de un enfermo sensible se originan petequias en la zona que estuvo en contacto con el sedormid, sin habérsele ni hiperemia local, y sin que simultáneamente descendieran las plaquetas. Probablemente, el sedormid se combina con las células del endotelio vascular formando un antígeno (igual que sucede con las plaquetas), el cual reacciona después con el anticuerpo, produciéndose la lesión vascular, tan importante en la patogenia de la púrpura (ACKROYD).

En la púrpura por la quinidina se pensó en el origen alérgico por el hallazgo de intradermorreacciones positivas a la droga en algunos casos (BURNSTEIN y LAMBERG⁹⁸) o de precipitinas de tipo anafiláctico en el suero del enfermo (LÓPEZ GARCÍA y SAINZ DE LA MAZA⁹⁷). Recientemente, BIGELOW y DESFORGES⁹⁸ han demostrado que la incubación de plasma (rico en plaquetas) de un enfermo con quinidina se sigue de la aglutinación de éstas, y lo mismo sucede si se añade la quinidina al plasma del enfermo con plaquetas de un sujeto normal. Si en el sistema falta el plasma del enfermo, o la quinidina, la aglutinación no se produce, así como tampoco si en lugar de la quinidina se emplea su isómero, la quinina, o si se emplean plaquetas de animales. Posteriormente, BOLTON y YOUNG⁹⁹, HARRINGTON⁴⁸ y WEISFUSSE y cols.¹⁰⁰ han obtenido resultados mejantes, y LARSON¹⁰¹ ha demostrado que si a la sangre de un enfermo sensible se le añade

la quinidina se inhibe la retracción del coágulo, y lo mismo sucede con la sangre de un individuo normal si se le añade quinidina más suero de un enfermo sensible a la droga.

Todo esto demuestra que en la sangre de estos enfermos aparecen aglutininas creadas contra el antígeno plaqueta-quinidina, capaces de actuar contra toda clase de plaquetas humanas (panaglutininas) siempre que se halle presente la quinidina. En cambio, excepto en algún caso (BARKHAM y TOCANTINS¹⁰²), no suelen existir lisinas anti-plaqueta y, por tanto, hay que pensar que la destrucción de las plaquetas "sensibilizadas" se lleva a cabo en el bazo. Para que esto suceda son necesarios títulos muy elevados de aglutininas en el plasma del enfermo, ya que después de haber suspendido la administración de la droga las aglutininas pueden demostrarse todavía en la sangre del enfermo (a títulos más bajos) durante más de cien días sin que evistan ya manifestaciones hemorrágicas ni trombopenia.

También se ha demostrado un mecanismo parecido para la púrpura trombopénica provocada por otros muchos medicamentos: la quinina (GRANDJEAN¹⁰³, BOLTON y YOUNG¹⁰⁴) y la sulfametazina (BOLTON y YOUNG¹⁰⁴) producen aglutinación y lisis de las plaquetas cuando se añaden a una suspensión de plaquetas en plasma del enfermo sensible: el *dormison* (3-metil-pentinol) y el *maleato de Clor-trimaton*, aglutinación de las plaquetas en las mismas condiciones (STEFANINI¹⁰⁵) y el *allymid*¹⁰⁶ (etil-alil-acetil-urea) y el *narcodorm*¹⁰⁷, lisis de las plaquetas. Recientemente, ACKROYD¹⁰⁸ ha estudiado un caso de trombopenia por sensibilidad a la antazolina (Antistina), similar desde el punto de vista inmunológico, a la trombopenia por el Sedor-mid. La única diferencia radicaba en que el suero del enfermo, en contacto con una solución diluida de antazolina en suero salino, ocasionaba la aparición de un precipitado que no aparecía en los controles, y por tanto, debido a la presencia de una precipitina, probablemente idéntica al anticuerpo responsable de la aglutinación y lisis de las plaquetas en presencia de la droga y del complemento. DAUSSET y cols.¹⁰⁹ han observado también un caso de púrpura trombopénica debida a un compuesto pirazolónico (la *fenil-dimetil-isopropil-pirazolona*). El suero del enfermo, inactivado, en presencia de una solución saturada de la droga, producía aglutinación de las plaquetas (normales o del enfermo).

4) Trombopenia neonatal de mecanismo inmunológico.

Aparte de los casos de trombopenia del recién nacido de mecanismo aplásico, existen casos⁴² en los que se encuentra en la médula ósea del niño un número normal o elevado de megacariocitos, indicando la aumentada destrucción periférica de plaquetas, y que son debidos a ciertos anticuerpos anti-plaqueta transferidos a la circulación fetal, desde la madre, a través de la placenta⁷⁷.

Dentro de estos casos de mecanismo inmunológico podemos hacer dos grupos: 1) Aquellos que proceden de una madre enferma de púrpura trombopénica; y 2) Los que han nacido de una madre normal.

Si la madre padece una P. T. I. de tipo inmunológico, y el recién nacido presenta una púrpura trombopénica transitoria, ello se debe a que las aglutininas anti-plaqueta (auto-anticuerpos) circulantes en la madre pasaron a través de la placenta ocasionando la trombopenia del niño (EPSTEIN y colaboradores⁴²). Este caso puede darse aunque la madre haya sido previamente esplenectomizada, y se ha observado algún caso en que la madre no comenzó a presentar manifestaciones hemorrágicas hasta unos días después de haber dado a luz un niño trombopénico¹¹⁰. VERSTRAETE y VANDENBROUCKE han estudiado algunos casos en los que los auto-anticuerpos pudieron demostrarse con la técnica de KISSMEYER-NIELSEN. El mismo mecanismo puede ponerse en juego cuando la madre padece una púrpura trombopénica por hipersensibilidad a ciertas drogas, como sucedió en un caso de POSNER¹¹², en el que la madre padecía una trombopenia por la quinidina. En estos casos la trombopenia del niño se origina al pasar a su circulación los anticuerpos circulantes de la madre y la droga para la que se halle sensibilizada.

En los casos en que la madre no padece púrpura trombopénica, la trombopenia del recién nacido puede ser un síntoma más de una eritroblastosis fetal (como si el proceso destructor de los hematíes afectara también a las plaquetas), o bien ser el resultado de una incompatibilidad entre el grupo de plaquetas del feto y de la madre (HARRINGTON y colaboradores⁴³). Si las plaquetas del feto son antigénicamente distintas de las de la madre, pueden determinar en ella la producción de iso-anticuerpos que (al igual que sucede en la eritroblastosis por incompatibilidad en el sistema Rh) pasarán después a través de la placenta a la circulación fetal, originando la trombopenia del niño. En estos casos, las transfusiones previas, o los embarazos anteriores, pueden haber contribuido notablemente a la iso-inmunización de la madre.

5) Púrpura trombopénica por hiperesplenía.

Mencionaremos, finalmente, las púrpuras trombopénicas que pueden presentarse en el curso de diversas enfermedades caracterizadas por esplenomegalia y en las cuales existe una frenación medular por la hiperesplenía o un aumento en la trombocitólisis esplénica. Es el caso del síndrome de Banti, de ciertas cirrosis esplenomegálicas, del síndrome de Felty, enfermedad de Gaucher, sarcoidosis del bazo e incluso de algunas infecciones que cursan con exaltación del retículo esplénico (kala-azar, paludismo crónico, etc.).