

Evaluación del paciente con trombocitopenia

Germán Campuzano Maya¹

Resumen: la trombocitopenia, como la fiebre y la anemia, es un signo que en todos los casos debe aclararse su etiología. La trombocitopenia se presenta por falta de producción de las plaquetas o por aumento en la destrucción de las mismas. En todos los casos en donde se detecte trombocitopenia, el primer paso es descartar una posible seudotrombocitopenia. Una vez confirmada la trombocitopenia, con la ayuda de la clínica y los estudios complementarios, el médico deberá estar en condiciones de esclarecer la etiología antes de iniciar cualquier tratamiento. En este módulo se presentan las herramientas para el diagnóstico de la seudotrombocitopenia y de la trombocitopenia.

Palabras claves: trombocitopenia, seudotrombocitopenia, plaquetas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, etiología.

Campuzano-Maya G. Evaluación del paciente con trombocitopenia. Medicina & Laboratorio 2007; 13: 411-435.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 64. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.



La trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas por debajo de 150.000 por μL [1, 2], con la incorporación de los autoanalizadores de hematología o contadores electrónicos (de células) a la mayoría de los laboratorios clínicos, que de rutina en el hemograma incluyen el recuento de plaquetas y los nuevos parámetros relacionados con ellas, el hallazgo de trombocitopenia cada vez es más frecuente [3]. La prevalencia de la trombocitopenia es muy variable, se presenta en el 0,9% de las consultas de urgencia [4] y entre el 25% y 41% de los pacientes en unidades de cuidados intensivos [5].

En todos los casos de trombocitopenia, el laboratorio clínico, antes de informar el resultado del hemograma, debe verificar el hallazgo mediante la aplicación de un protocolo interno de trabajo, y el médico, antes de tomar una conducta terapéutica, debe confirmar la veracidad del hallazgo, y una vez reconfirmado, identificar la causa de la trombocitopenia, teniendo en cuenta que similar a la anemia, la fiebre y el dolor, la trombocitopenia no es una enfermedad sino un signo, que se expresa más en el laboratorio que en la clínica.

El objetivo de este módulo es complementar un módulo anterior, «*Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber por qué se presenta*», en donde se revisaron detenidamente las principales causas de trombocitopenia [6], dando al laboratorio clínico y al médico herramientas que permitan identificar la etiología de la trombocitopenia, de tal manera que ésta sea detectada en todos los casos en que esté presente, con el menor número de pruebas complementarias, lo más pronto posible, al menor costo e idealmente en forma ambulatoria, como realmente se puede hacer en la mayoría de los casos en nuestro medio.

¹ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Profesor, *Ad Honorem*, Universidad de Antioquia. Director, Laboratorio Clínico Hematológico S.A. Medellín, Colombia. Correspondencia: Carrera 43C No. 5-33, Medellín, Colombia. e-mail: gcampuzano@hematologico.com

Clasificación etiológica de las trombocitopenias

Como se analizó exhaustivamente en el citado módulo, la trombocitopenia, desde el punto de vista de la fisiopatología, se presenta por una de las siguientes razones: 1) disminución de la producción de las plaquetas, 2) destrucción o consumo aumentado de las plaquetas, 3) secuestro de plaquetas, y 4) hemodilución, como se resume en la **tabla 1** [6], que en la práctica se reducen a dos situaciones: 1) cuando la producción de las plaquetas es insuficiente y 2) cuando la destrucción de las plaquetas está aumentada con disminución de la vida media de las mismas.

En el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia intervienen aspectos clínicos y de laboratorio que tanto el médico como el bacteriólogo deben conocer al momento de enfrentarse a esta situación.

Tabla 1. Clasificación fisiopatológica de la trombocitopenia [6].

Trombocitopenia por disminución de la producción de las plaquetas
Trombocitopenias hereditarias
Trombocitopenias hereditarias hipomegacariocíticas
Trombocitopenia con ausencia de radio
Trombocitopenia en la anemia de Fanconi
Trombocitopenia amegacariocítica congénita
Trombocitopenias hereditarias con trombopoyesis ineficaz
Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva normotrombocítica
Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva macrotrombocítica
Trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva microtrombocítica
Trombocitopenias adquiridas
Trombocitopenia por trastornos generalizados de la célula madre
Trastornos hipoproliferativos no-neoplásicos de las células madre
Trastornos neoplásicos que afectan las células madre
Trombocitopenia por trastornos aislados de los megacariocitos o de sus precursores
Púrpura trombocitopénica amegacariocítica
Trombocitopenia por deficiencia de hierro
Trombocitopenia inducida por alcohol
Trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado de las plaquetas
Trombocitopenia por mecanismos inmunológicos
Púrpura trombocitopénica autoinmune primaria
Púrpura trombocitopénica idiopática del adulto
Púrpura trombocitopénica idiopática aguda del niño
Púrpura trombocitopénica idiopática crónica del niño
Púrpura trombocitopénica idiopática en el embarazo
Púrpura neonatal aloinmune
Trombocitopenia cíclica
Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades no-malignas

Trombocitopenia en el lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia en el síndrome antifosfolípido
Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades infecciosas
Trombocitopenia mediada inmunológicamente en enfermedades malignas
Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transfundidos
Trombocitopenia postransfusional
Trombocitopenia aloinmune pasiva
Trombocitopenia por rechazo aloinmune de plaquetas transfundidas
Trombocitopenia mediada inmunológicamente en transplantes
Trombocitopenia inducida por drogas
Trombocitopenia por mielosupresión
Trombocitopenia mediada inmunológicamente
Trombocitopenia por heparina
Drogas que producen/inducen hemólisis microangiopática
Trombocitopenia por mecanismos no-inmunológicos
Púrpura trombótica trombocitopénica
Coagulación intravascular diseminada
Síndrome hemolítico urémico
Preeclampsia
Trombocitopenia asociada a hígado graso del embarazo
Trombocitopenia en enfermedades por bacterias y hongos
Trombocitopenia por contacto con superficies extrañas
Circulación extracorpórea
Puentes coronarios y cirugía cardiopulmonar
Trombocitopenia por hemodiálisis
Trombocitopenia por aféresis
Otras causas de trombocitopenia por destrucción o consumo aumentado
Trombocitopenia por secuestro de plaquetas
Trombocitopenia por hiperesplenismo
Trombocitopenia por hipotermia
Trombocitopenia en pacientes politransfundidos
Trombocitopenia por hemodilución
Trombocitopenia gestacional
Trombocitopenia por transfusión masiva de líquidos

La clínica en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia

Como en la mayoría de las situaciones médicas, la historia clínica es el punto de partida para alcanzar el diagnóstico, y la trombocitopenia aunque en ocasiones aporta poco, no es la excepción a esta regla y como claramente se expresó a lo largo del citado módulo, no hay una sintomatología específica que permita sustentar adecuadamente el diagnóstico diferencial en

el paciente a quien se le encuentra trombocitopenia [6]. Las manifestaciones clínicas de la trombocitopenia como las petequias, las equimosis, la epistaxis, las hemorragias digestivas, la hematuria y las hemorragias uterinas en las mujeres, tienen mayor correlación con el recuento de plaquetas que con la enfermedad de fondo [6]. En todos los casos se deben investigar antecedentes familiares orientados a detectar trombocitopenias familiares como las macrotrombocitopenias hereditarias [7], el síndrome de Bernard-Soulier [8] y el síndrome de Wiskott-Aldrich [9], subdiagnosticadas o maldiagnosticadas en el medio, sobre el consumo de medicamentos asociados con trombocitopenia, como las sales de oro, los antiinflamatorios no esteroideos, las sulfonamidas, los derivados de la cinchona, las vacunas y los anticonvulsivantes como el ácido valproico [10-12], antihipertensivos como las tiazidas, las drogas sicotrópicas [13] y la heparina [14, 15], entre otros. Además, se debe investigar por antecedentes de tratamientos a base de radioterapia o quimioterapia [16] y por antecedentes de transfusiones [17].

De acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, para evaluar la toxicidad de los tratamientos contra el cáncer, se describen cuatro grados de trombocitopenia a saber: grado I, de 75.000 a 150.000 plaquetas por μL ; grado II, de 50.000 a menos de 75.000 plaquetas por μL ; grado III, de 25.000 a menos de 50.000 plaquetas por μL ; y grado IV, por debajo de 25.000 plaquetas por μL [18], clasificación que en la práctica podría adaptarse bajo las denominaciones de trombocitopenia mínima, moderada, grave y severa, respectivamente. El tiempo de sangría no se alarga hasta que el recuento de plaquetas está por debajo de 100.000 por μL y las manifestaciones clínicas graves, con riesgo de perder la vida, cuando el recuento está por debajo de 20.000 plaquetas por μL , sobretodo cuando está por debajo de 10.000 plaquetas por μL [19] y las plaquetas son pequeñas [20].

El laboratorio clínico en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia

El laboratorio clínico es responsable de la calidad del hemograma y sobretodo que el recuento de plaquetas y los parámetros con ellas relacionados reflejen la realidad del paciente. En el laboratorio clínico recae la responsabilidad de que el resultado corresponda a la realidad del paciente y que el médico encuentre en él las pruebas complementarias que requiera para un diagnóstico diferencial adecuado que lo lleve a la etiología de la misma. En este contexto, la primera acción, a cargo del laboratorio clínico, debe ser descartar la posibilidad de una seudotrombocitopenia y a partir de ese momento suministrar al médico los estudios que serán analizados en este módulo.

Seudotrombocitopenia

La seudotrombocitopenia se define como un recuento espurio o falso de plaquetas por debajo de 150.000 por μL [21]. La seudotrombocitopenia es una alteración *in vitro*, que usualmente se presenta cuando el hemograma se hace utilizando contadores de células, no representa ningún problema para el paciente a no ser que no se detecte o que sea sometido a estudios o procesos innecesarios, incluida la esplenectomía [22-24]. La seudotrombocitopenia se presenta en 1 de cada 1.000 individuos en la población general [25, 26] y hasta en el 1,9% de los pacientes graves en unidades de cuidados intensivos [27]. Además, es importante recordar que hasta el 15% de los pacientes ambulatorios con trombocitopenia lo que tienen es una seudotrombocitopenia [28], de ahí la importancia de estudiar cuidadosa y sistemáticamente esta posibilidad antes de emprender un estudio y tratamiento.

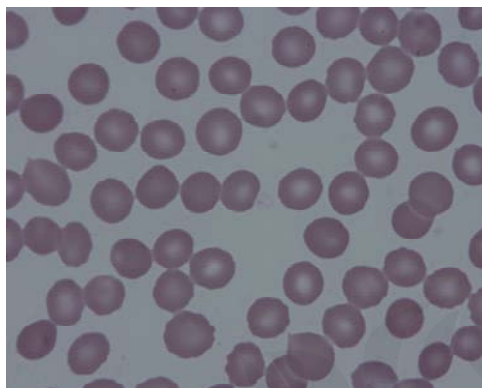


Figura 1. Sangre periférica 100X. Extendido de sangre periférica correspondiente a un paciente con un resultado de 64.000 plaquetas por μL , en donde llama la atención la ausencia total de plaquetas que de encontrarse de manera uniforme en todo el extendido, confirmaría una trombocitopenia verdadera.

La seudotrombocitopenia usualmente se presenta por fenómenos que inducidos por el ácido etilen-diamino-tetra-acético, más conocido como EDTA, el anticoagulante utilizado de rutina para los hemogramas [23, 29]. Si bien la mayoría de los casos de seudotrombocitopenia están relacionados con EDTA, también se pueden presentar con otros anticoagulantes como el citrato [30], el ácido-citrato-dextrosa (ACD) [30], el oxalato y la heparina [31] y aun con todos los anticoagulantes utilizados para el hemograma [31]. Desde el punto de vista de los mecanismos por medio de los cuales se presenta seudotrombocitopenia sobresalen los siguientes: 1) aglutinación de plaquetas, 2) satelitismo plaquetario.

Aglutinación de plaquetas

La gran mayoría de los casos de seudotrombocitopenia están relacionados con la formación de acúmulos plaquetarios. Cuando la muestra se deja en reposo las plaquetas tienden a agregarse una a una, fenómeno que puede dar reducción en el recuento y aumento en el volumen medio plaquetario [32-36]. El fenómeno se presenta con mayor fuerza en las dos primeras horas después de haber tomado la muestra, seguidas de una fase lenta pero progresiva que puede aumentar el volumen medio plaquetario en un 50% del tamaño basal.

En las **figuras 1 a 3** se muestra un caso de seudotrombocitopenia por aglutinación de plaquetas asociado con EDTA, resuelto tras la «vorterización» de la muestra [37].

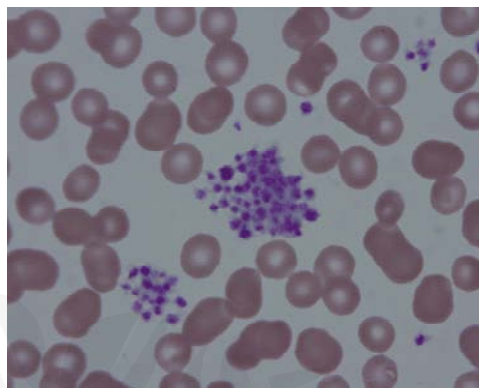


Figura 2. Sangre periférica 100X. En un segundo campo microscópico del mismo extendido de sangre periférica, se observan grumos de plaquetas no identificadas como tales por el contador, y plaquetas libres que el contador ha interpretado adecuadamente. Este caso corresponde a una seudotrombocitopenia que se resuelve al «vorterizar» la muestra y repetir el recuento y el extendido, como se observa en la figura siguiente.

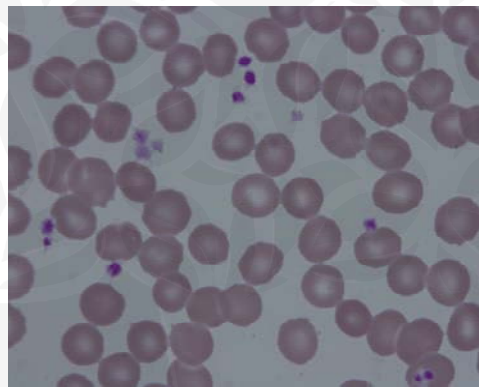


Figura 3. Sangre periférica 100X. En un nuevo extendido de sangre periférica «vorterizada» se observan plaquetas sueltas que el contador de células identifica correctamente con un recuento final (real) de 183.000 plaquetas por μL .

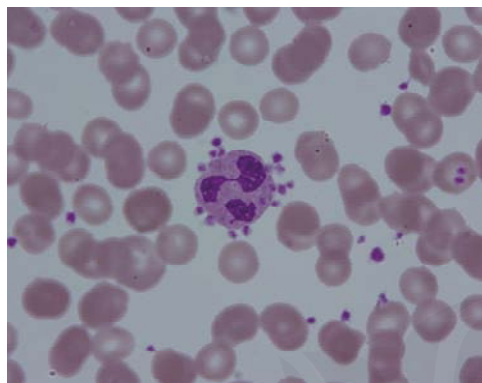


Figura 4. Sangre periférica 100X. Satelitismo plaquetario alrededor de un polimorfonuclear neutrófilo.

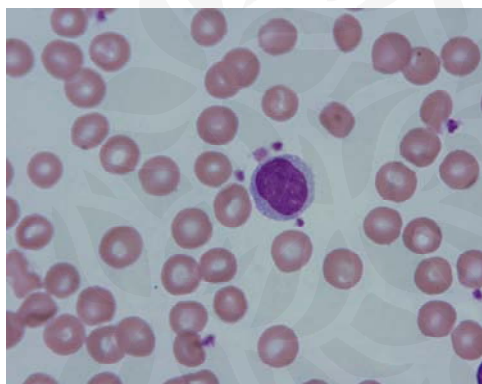


Figura 5. Sangre periférica 100X. Satelitismo plaquetario alrededor de un linfocito.

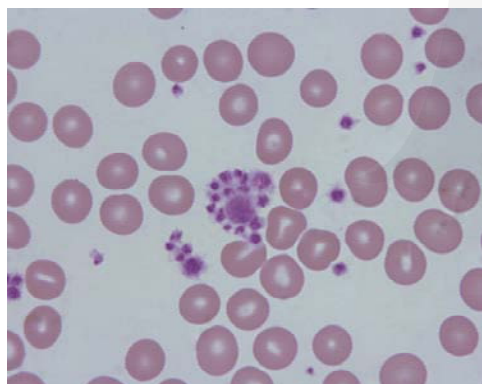


Figura 6. Sangre periférica 100X. Satelitismo plaquetario alrededor de un megatrombocito.

Satelitismo plaquetario

El satelitismo plaquetario se presenta en 1 de cada 10.000 hemogramas y en la mayoría de los casos, aunque reduce significativamente el recuento real de plaquetas, rara vez es causa de seudotrombocitopenia como tal [38]. El satelitismo plaquetario se caracteriza por la formación de rosetas de plaquetas alrededor de los polimorfonucleares neutrófilos [39] como se observa en la **figura 4** que corresponde a la mayoría de los casos, de los monocitos [40] y de los linfocitos [39] como se observa en la **figuras 5**, y alrededor de plaquetas como se ha observado en nuestro medio, forma de seudotrombocitopenia que no se ha referenciado hasta ahora en la literatura médica mundial, en donde las plaquetas se agrupan alrededor de plaquetas inmaduras o megatrombocitos, como se observa en la **figura 6**.

La seudotrombocitopenia y el satelitismo plaquetario usualmente se producen como un fenómeno *in vitro* por la presencia de anticuerpos tipo IgG contra epítopes del EDTA que rodea las plaquetas y otras células; estos anticuerpos se adhieren a las plaquetas y células [38, 39, 41-43]. También se han descrito en pacientes que tienen criofibrinogenemia [44], en linfomas no Hodgkin, especialmente los del manto [45], asociado con vasculitis [43], con sepsis [46] y en pacientes con lupus eritematoso diseminado [47], en pacientes con síndrome antifosfolípido [48], en cirrosis hepática [49], durante el embarazo [50], en pacientes con timoma y plasmocitoma [51] y con algunos medicamentos como abciximab (un antagonista de las integrinas GPIIb-IIIa) en pacientes que lo reciben durante o después de procedimientos quirúrgicos relacionados con sus coronarias [52-54].

Protocolo para descartar la seudotrombocitopenia

El laboratorio clínico cada que encuentre trombocitopenia debe sospechar sistemáticamente

en la posibilidad de estar frente a un caso de seudotrombocitopenia y el médico debe verificar que el resultado que recibe sea una trombocitopenia verdadera, sobretodo en pacientes sin síntomas hemorrágicos o que presenten leucocitosis (seudoleucocitosis), ya que es sabido que los contadores electrónicos de células interpretan los agregados plaquetarios o el satelitismo plaquetario como leucocitos, aumentando su recuento y disminuyendo el de las plaquetas [55-57]. En el curso de los años transcurridos a partir del momento en que se detectó este fenómeno son muchas las medidas propuestas para descartar la seudotrombocitopenia [38] entre las que se recomienda hacer lo siguiente:

- En todos los casos de trombocitopenia sospechar que se está frente a un caso de seudotrombocitopenia y revisar los extendidos de sangre periférica para evidenciar la presencia de acúmulos de plaquetas como los observados en la **figura 2** o satelitismo plaquetario como los observados en las **figuras 4 a 6**. Cuando se realiza un recuento de plaquetas manual sirve en forma indirecta para evaluar si se observa un extendido de sangre periférica bien hecho; en términos generales se considera que en un aumento de 100X cada plaqueta observada representa aproximadamente 10.000 plaquetas por μL , lo que de otra manera significa que en un extendido de sangre periférica normal debe haber 14 plaquetas por campo de alto poder [21]. Cuando se utilizan métodos automatizados, particularmente los de primeras generaciones, pueden producir recuentos falsamente bajos por factores no técnicos, entre los cuales se incluye la presencia de aglutininas en la sangre [22], cantidad de proteínas y paraproteínas, contacto previo de las plaquetas con cuerpos extraños, particularmente membranas de diálisis [58], la presencia de plaquetas gigantes y satelitismo plaquetario [59], hiperlipidemias [60] y los fenómenos conocidos de seudotrombocitopenia relacionados con EDTA como anticoagulante [23].

Si persiste la sospecha de seudotrombocitopenia proceder con los siguientes pasos:

- Tomar una nueva muestra utilizando otro anticoagulante como el citrato de sodio al 0,38% u oxalato de amonio al 1%.
- Tomar una nueva muestra con jeringa y en tubo a 37°C y pasarla inmediatamente por el contador de células. Hacer una segunda medición una a dos horas después para reproducir la seudotrombocitopenia y así verificar el fenómeno.
- La muestra sospechosa de seudotrombocitopenia puede ser agitada con un vortex «vortezada» y en caso de estar frente a este fenómeno el nuevo recuento debe ser significativamente superior al obtenido antes de realizar el procedimiento [37], como se observa en las **figuras 1 a 3**, antes y después del citado procedimiento.

Finalmente, en la **figura 7** se presenta un algoritmo para descartar la posibilidad de una seudotrombocitopenia.

Estudio del paciente con trombocitopenia

Una vez descartada la posibilidad de una seudotrombocitopenia, el paso siguiente es buscar la etiología de la misma y para lograrlo, el médico, dispone de una serie de herramientas, en particular las que se analizarán a continuación, herramientas que el laboratorio clínico deberá proveer dentro de los mejores estándares de calidad, y que el médico deberá estar en condiciones de utilizar racionalmente.

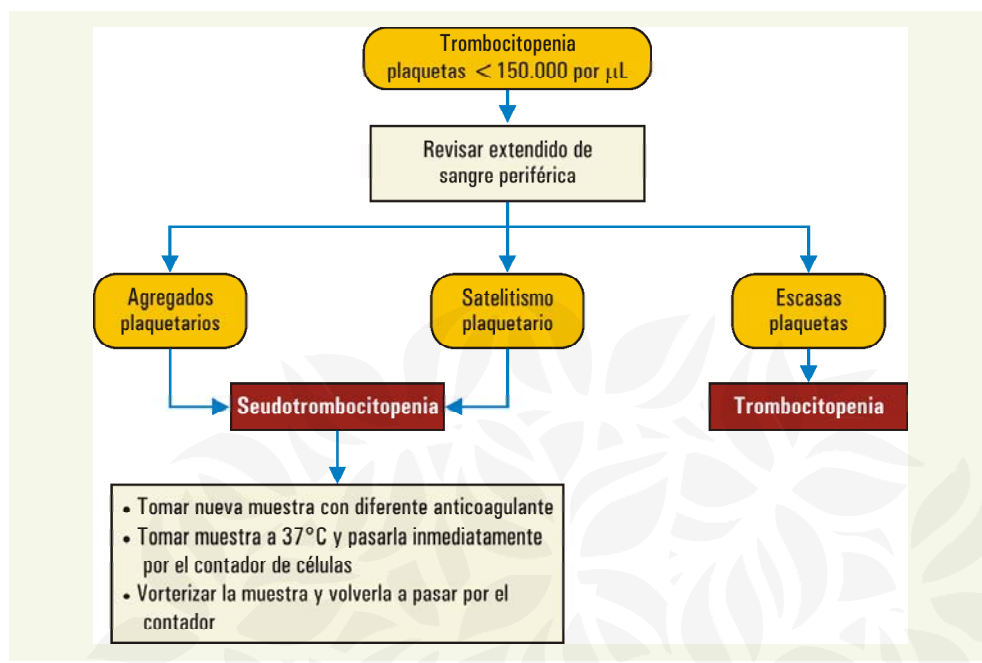


Figura 7. Algoritmo para el estudio de la seudotrombocitopenia.

Hemograma completo

Frente a un paciente con trombocitopenia un buen hemograma es el punto de partida en el diagnóstico diferencial y en la clasificación etiológica de ésta. De la calidad del hemograma y de los parámetros que éste le aporte, se derivan las posibilidades de llegar a un adecuado diagnóstico etiológico. Es importante que antes de enfocarse en la trombocitopenia y en los parámetros relacionados con las plaquetas, que serán analizados más adelante, tanto el bacteriólogo, quien realiza la prueba, como el médico, quien la interpreta, deben analizar e identificar alteraciones concomitantes de los otros componentes del hemograma como las relacionadas con los eritrocitos, en particular la presencia de anemia y el tipo morfológico de la misma y los cambios en el recuento total y diferencial de los leucocitos que permitan descartar enfermedades como la anemia perniciosa [61-63], la anemia aplásica [64, 65], la anemia de Fanconi [66], la anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia (síndrome de Evans) [67], las leucemias agudas [68, 69], la leucemia linfocítica crónica, en su etapa avanzada [70], los síndromes mielodisplásicos [71] y la leucemia de células peludas [72]; además, las infecciones virales como la mononucleosis infecciosa [73], la hepatitis C [74] y el virus de la inmunodeficiencia humana [75, 76], entre otras muchas enfermedades que pueden cursar con diferentes grados de trombocitopenia dentro de sus manifestaciones hematológicas, como se relacionó en la **tabla 1** [6]. Además en la **tabla 2**, se relacionan los valores de referencia utilizados en la clasificación de las trombocitopenias [77], valores que cada laboratorio clínico debe definir los propios, de acuerdo con el instrumento utilizado y la población a la cual presta sus servicios.

Una vez analizado el hemograma en un contexto general y no habiendo alteraciones en los componentes eritrocitario o leucocitario que permitan llegar al diagnóstico etiológico de la trombocitopenia, el médico debe enfocar su diagnóstico a un trastorno de las plaquetas, teniendo en cuenta los siguientes parámetros, que en última instancia van a depender del tipo de

Tabla 2. Valores de referencia utilizados en la clasificación de las trombocitopenias [77]*

Recuento de plaquetas	150.000 a 450.000/ μ L
Volumen medio plaquetario	6,5 a 10,5 fL
Ancho de distribución de las plaquetas	15,4 a 16,8%
Plaquetocrito	0,159 a 0,385
Fracción de plaquetas inmaduras	1 a 7%

* Los valores aquí consignados corresponden a los definidos para el Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín, Colombia. Es claro que cada laboratorio clínico debe definir los propios, de acuerdo con el instrumento utilizado y la población a la cual presta sus servicios.

hemograma que el laboratorio clínico le suministre, sobretodo en el recuento de plaquetas, el volumen medio plaquetario, el ancho de distribución de las plaquetas, el índice de plaquetas inmaduras, el plaquetocrito y el extendido de sangre periférica, como se analizarán en detalle a continuación.

Recuento de plaquetas

En el estudio y seguimiento de un paciente con trombocitopenia es indispensable disponer de un recuento de plaquetas confiable y éste va a depender, como se ha expresado, de la metodología que se utilice para hacerlo. Desde el punto de vista del laboratorio clínico se dispone de dos tipos de recuentos de plaquetas: el manual y el electrónico.

Método manual

Hasta la incorporación de los contadores de células al equipamiento de los laboratorios clínicos, la única manera de contar las plaquetas era en cámara de Neubauer, teniendo como prueba de referencia la microscopía de contraste de fase [78], que sólo ha estado o estuvo disponible en unos pocos laboratorios de investigación. Los recuentos de plaquetas por métodos manuales, aparte de ser tediosos, consumen mucho tiempo del profesional y a pesar de que se sigan los más estrictos criterios de calidad y se hagan por personal experimentado, tienen un coeficiente de variación de 10% a 25% [79]. Además, a la luz de la disponibilidad tecnológica en los laboratorios clínicos, los métodos manuales para determinar los componentes del hemograma en general y el recuento de plaquetas en particular, no son costo-eficientes porque, como se ha expresado, consumen mucho recurso humano, están limitados a pocos parámetros y sobretodo, son muy imprecisos [3] por lo que en la actualidad no son recomendables.

Método electrónico

A pesar del escepticismo generado con los primeros contadores de células, en donde los recuentos bajos de plaquetas tenían un alto coeficiente de variación [80] y siempre debían ser reconfirmados por métodos manuales, teniendo como referencia la microscopía de contraste de fase [78], los nuevos contadores, con los que se hacen los hemogramas IV, V y VI [81], tienen coeficientes de variación por debajo de 3% pues utilizan métodos de impedancia sola o combinada con métodos ópticos de tecnología de punta [82-85], motivo por el cual los contadores de cuarta generación se constituyen en el método de elección para el recuento de plaquetas. En la **tabla 3** se describe la tecnología utilizada de algunos contadores de cuarta generación disponibles en el medio para el recuento de plaquetas [82, 84, 86-92].

Volumen medio plaquetario

Similar al volumen corpuscular medio de los eritrocitos, el volumen medio plaquetario mide, en femtolitros (fL) como unidad de volumen, el tamaño promedio de las plaquetas

Tabla 3. Tecnología utilizada por algunos contadores de células de cuarta generación disponibles en el medio para el recuento de plaquetas

Compañía	Instrumento	Principio utilizado para el recuento de plaquetas
Abbott Diagnostics	Cell Dyn 4000 [80]	Impedancia, óptica e inmunología
	Cell Dyn Sapphire [84]	Impedancia, óptica e inmunología
ABX Diagnostics	Pentra 120 [74]	Impedancia
Bayer Corporation	Advia 120 [78]	Óptica
	Advia 2120 [83]	Óptica
Beckman Coulter	Gen-S [79]	Impedancia
	LH 750 [82]	Impedancia
Sysmex Corporation	SE-9500 [81]	Impedancia
	XE-2100 [76]	Impedancia y óptica

[93-96] como un nuevo parámetro plaquetario exclusivo de los hemogramas tipo IV, V y VI de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Colombiana de Patología Clínica [81]. Desde el punto de vista de la utilidad clínica, el volumen medio plaquetario es un parámetro que mide la función y la activación de las plaquetas y en este sentido podría afirmarse que cuando está elevado es un signo de «regeneración plaquetaria» como usualmente se presenta en pacientes con trombocitopenia por destrucción periférica de plaquetas, tanto inmunológica como no inmunológica, en donde característicamente hay aumento de la megacariocitopoyesis con hiperplasia megacariocítica en la medula ósea [93, 97-100]. La hiperactividad de la megacariocitopoyesis se expresa en el hemograma con plaquetas más grandes, que en los autoanalizadores de hematología de cuarta generación corresponden a plaquetas inmaduras o reticuladas, como un nuevo parámetro plaquetario que se analizará más adelante. Al utilizar el volumen medio plaquetario y el porcentaje de plaquetas inmaduras en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia se ha observado que este último es más eficiente que el volumen de las plaquetas.

Contrario a lo anterior, cuando la trombocitopenia está relacionada con un defecto de la producción de plaquetas, el volumen medio plaquetario se encuentra por debajo de límite inferior, en pacientes con sepsis [101], con anemia aplásica [100, 102, 103], con anemia perniciosa [104], con leucemias agudas [68, 69], en los síndromes mielodisplásicos [71], en la leucemia linfocítica crónica [70], en la leucemia de células peludas [72], posterior a tratamientos de radioterapia y quimioterapia y en personas con síndrome de bazo gigante [105].

Nomograma de plaquetas

La relación entre el recuento de plaquetas y el volumen medio plaquetario permite definir mejor el valor normal del segundo parámetro y clasificar las diversas enfermedades plaquetarias; hay una relación inversa entre el tamaño de las plaquetas y su recuento en sangre periférica [102, 106]. La trombocitopenia secundaria a aumento en la destrucción de plaquetas con producción de plaquetas normal o aumentada, se caracteriza por tener un volumen medio plaquetario por encima del límite superior (macrotrombocitos) y plaquetas hemostáticamente más efectivas que las enfermedades con trombocitopenia por daño medular o hiperesplenismo [105], donde el volumen medio plaquetario está por debajo del límite inferior (microtrombocitos) y en este caso las plaquetas son menos efectivas hemostáticamente [102], con alto riesgo de hemorragia [20]. En la **figura 8** se muestra el nomograma de plaquetas en la clasificación de las enfermedades plaquetarias [102].

Ancho de distribución de las plaquetas

Similar al ancho de distribución de los eritrocitos, que determina el grado de anisocitosis (diferencias en el tamaño) de los eritrocitos, el ancho de distribución de las plaquetas, determina el grado de anisocitosis de las plaquetas [105]. El ancho de distribución de las plaquetas se deriva de cálculos mediante fórmulas matemáticas incorporadas al instrumento, de la misma manera que se obtiene el ancho de distribución de los eritrocitos, y se correlaciona estrechamente con el recuento de las plaquetas y el volumen medio plaquetario [107]. Así como el ancho de distribución de los eritrocitos es de gran valor en el estudio y en el diagnóstico diferencial de las anemias [108], el ancho de distribución de las plaquetas no tiene ningún valor en el caso de las trombocitopenias [109] como si lo tiene en los síndromes mieloproliferativos [107] y en la anemia perniciosa [110], en donde característicamente está por encima de límite superior.

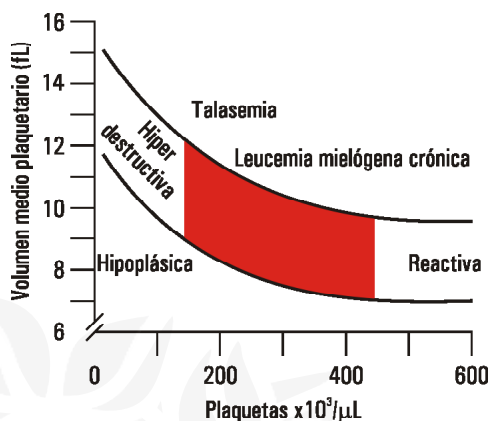


Figura 8. Nomograma de plaquetas que relaciona el recuento de plaquetas y el volumen medio plaquetario en la clasificación de las enfermedades plaquetarias. Tomado con autorización de **Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH.** Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135 [102].

Plaquetocrito

El plaquetocrito, o hematocrito plaquetario, equivalente al hematocrito en el eritrograma, representa el porcentaje del volumen de plaquetas sobre el volumen total de la sangre y se obtiene de la relación del recuento de plaquetas con el volumen medio plaquetario [95], mediante la fórmula: recuento de plaquetas x volumen medio plaquetario. Desde el punto de vista clínico, el plaquetocrito tiene poca utilidad clínica [99].

Plaquetas inmaduras

En 1969 se observó en los extendidos de sangre periférica de perros sometidos a flebotomías periódicas que tenían plaquetas más grandes que las usuales y con gránulos que coloreados con azul de metileno podían ser visualizados bajo el microscopio óptico, a las cuales se les denominó plaquetas reticuladas [111]. Años más tarde, en 1990, gracias a la coloración de naranja de tiazol, se desarrolló tecnología que permitió medirlas por citometría de flujo [112], con la cual se desarrollaron muchas investigaciones que a la postre demostraron claramente que las plaquetas reticuladas, en paciente trombocitopénicos, se correlacionan directamente con la actividad megacariocítica y reflejan el estado clínico de la enfermedad [103, 113-115], además de estar relacionadas con otras enfermedades como la arteriosclerosis y sus complicaciones [116, 117], incluido el síndrome agudo coronario [118] y como predictor de la recuperación en los trasplantes de médula ósea [119, 120] y la quimioterapia [121] y en la indicación de transfusiones en pacientes con profundas trombocitopenias [122], entre otras.

Más recientemente, las plaquetas reticuladas se han incorporado como un nuevo parámetro del hemograma, denominado plaquetas inmaduras, en uno de los autoanalizadores de hematología de cuarta generación, el XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japón). El autoanalizador XE-2100 tiene incorporado un nuevo canal que analiza rutinariamente los reticulocitos y las

plaquetas gracias a la incorporación de nuevos colorantes y de software que permiten tener estos parámetros adicionales en los hemogramas de rutina [123-126], instrumento que está disponible en el medio.

Para lograrlo, el XE-2100 emplea un citómetro de flujo que posee un sistema láser que permite analizar los leucocitos, las células rojas nucleadas y los reticulocitos. Para evaluar los reticulocitos se utilizan dos tinciones fluorescentes (fluorocromos) que penetran la membrana celular, coloreando el ADN o ARN de los leucocitos y el ARN de los eritrocitos y de las plaquetas. Los reticulocitos son separados de los eritrocitos maduros de acuerdo con su contenido de ARN y de los leucocitos por las diferencias en su contenido de ADN/ARN. De forma similar al análisis de los reticulocitos, las plaquetas son divididas en dos áreas, la de las plaquetas maduras y la de las plaquetas inmaduras, de acuerdo a la intensidad de la fluorescencia. El porcentaje de plaquetas inmaduras se calcula como el número de plaquetas inmaduras sobre el número de plaquetas total expresado en porcentaje. En la **figura 9** se muestra el canal de reticulocitos con sus respectivos gráficos de dispersión (*scattergrams*).

¿Cómo interpretar la fracción de plaquetas inmaduras en el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias?

Desde el punto de vista del uso clínico, las plaquetas inmaduras en el estudio de pacientes con trombocitopenia son equivalentes al recuento de reticulocitos en el estudio de las anemias frente a un paciente con trombocitopenia, si se dispone de hemogramas de cuarta generación del tipo antes citado, el primer paso en la clasificación sería evaluar el índice de plaquetas inmaduras que es muy similar a lo que se aplica en la clasificación de las anemias con relación

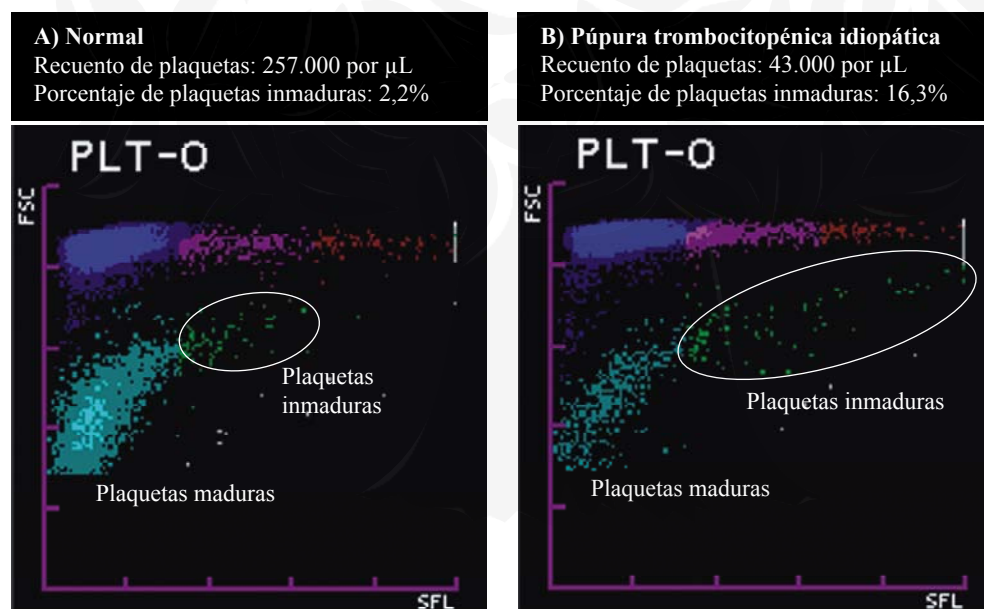


Figura 9. Gráficos de dispersión de las plaquetas de un individuo saludable con un porcentaje de plaquetas inmaduras normal (A) y de un paciente con púrpura trombocitopénica idiopática con un aumento del porcentaje de plaquetas inmaduras (B). Las plaquetas maduras están representadas por los puntos azules y los verdes representan el porcentaje de las plaquetas inmaduras, las cuales tienen un tamaño y una intensidad de la fluorescencia mayores si se comparan con las de las plaquetas normales.

al recuento de reticulocitos [127]. El aumento de plaquetas inmaduras permite diferenciar claramente, y sin necesidad de estudio medular, si la trombocitopenia se debe a un problema en la producción o si las plaquetas son destruidas periféricamente: en el primer caso, el índice de plaquetas inmaduras está bajo, como realmente sucede en la anemia aplásica [125], la posquimioterapia [125, 128], posradioterapia [128], las leucemias agudas y los síndromes mielodisplásicos [129], entre otras enfermedades; en tanto que en el segundo caso, las trombocitopenias mediadas por anticuerpos, como en la púrpura trombocitopénica idiopática [124, 125, 130] incluidas las relacionadas con la infección por *Helicobacter pylori* [131] y el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C [74] y en el lupus eritematoso sistémico [132, 133], característicamente muestran un incremento en el porcentaje de plaquetas inmaduras, lo mismo que cuando hay consumo periférico de plaquetas como en la coagulación intravascular diseminada [134], la púrpura trombótica trombocitopénica [135-137], el síndrome hemolítico urémico [138, 139] y el hiperesplenismo [140], entre otros.

Además de la utilidad en el diagnóstico de las trombocitopenias, las plaquetas inmaduras son de gran valor para evaluar la respuesta al tratamiento de las trombocitopenias por aumento en la destrucción de plaquetas, como se evidencia en la **figura 10**: a medida que se controla la trombocitopenia, disminuyen las plaquetas inmaduras y aumenta el recuento total de plaquetas normales [126].

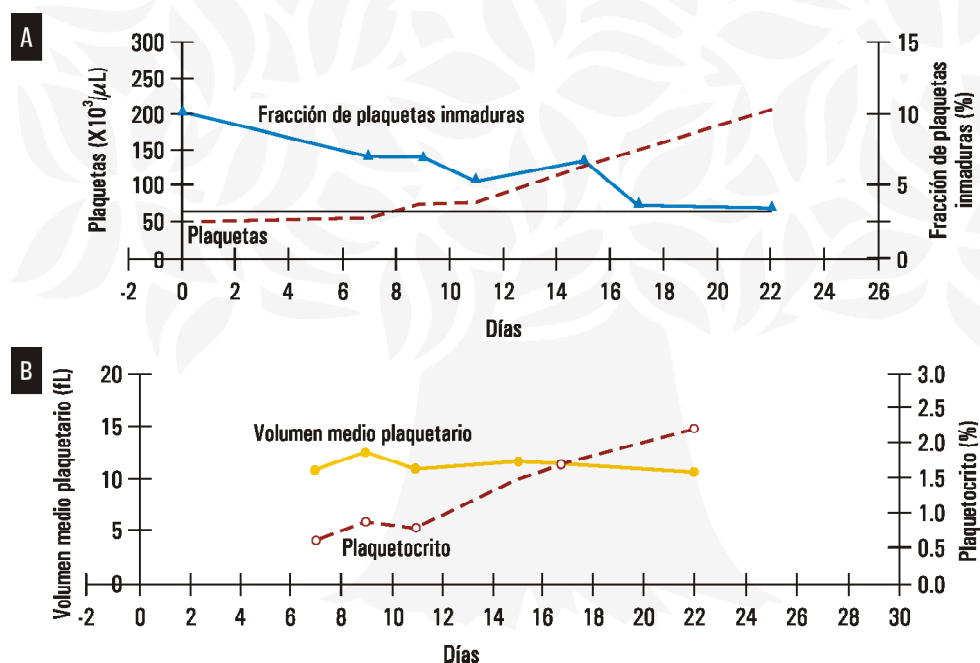


Figura 10. A) Porcentajes de plaquetas inmaduras comparados con los recuentos plaquetarios. La línea punteada muestra el promedio normal del porcentaje de la fracción de plaquetas inmaduras. B) Volumen medio plaquetario y plaquetocrito, este último es el producto del recuento plaquetario y del volumen medio plaquetario. El plaquetocrito aumenta al recuperarse el recuento de las plaquetas, en tanto que el volumen medio plaquetario permanece constante. Tomado con autorización de **Kickler TS, Oguni S, Borowitz MJ.** A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 282-287 [126].

Extendido de sangre periférica

A pesar de los grandes avances del laboratorio clínico en general y de la hematología en particular, no es concebible un hemograma que no incluya el recuento de plaquetas de rutina y sin un análisis adecuado del extendido de sangre periférica como, por razones ajenas a este módulo, se ha generalizado en el medio, dejando toda la responsabilidad del estudio a la máquina (contador de células), negando al paciente la oportunidad de un diagnóstico que podría establecerse cuando se incluye el recuento de plaquetas y los parámetros con él relacionados o no se revisa cuidadosamente el extendido de sangre periférica [141-145]. El estudio cuidadoso del extendido de sangre periférica puede ser de gran ayuda para aclarar la causa de una trombocitopenia inexplicable. Paradójicamente, la inspección de los glóbulos rojos y los leucocitos, más que la morfología de las plaquetas, es de mayor utilidad para determinar la causa íntima de la trombocitopenia. Sin pretender hacer un tratado de morfología de sangre periférica, a continuación se relacionarán los aspectos más importantes de esta parte integral del hemograma en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia.

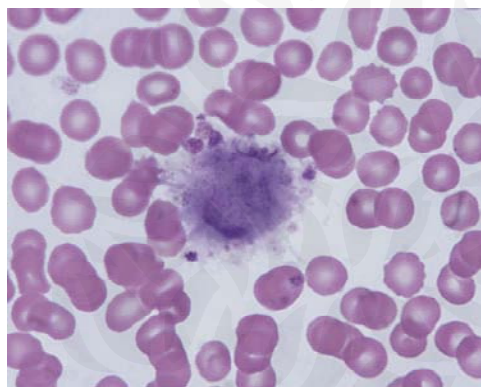


Figura 11. Sangre periférica 100X. Macrotrombocito. Este elemento forme de la sangre puede ser confundido por el contador con un leucocito debido a su gran tamaño, dando como consecuencia una pseudotrombocitopenia con pseudoleucocitosis.

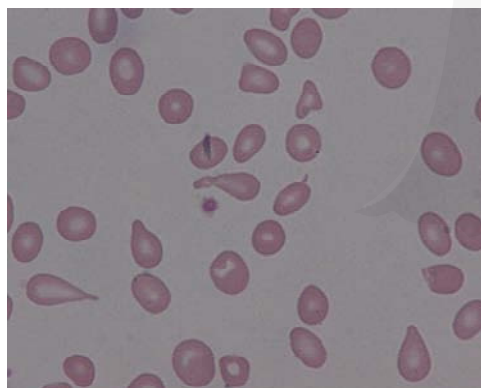


Figura 12. Sangre periférica 100X. Dacriocitos y fragmentación celular en un caso de mieloptisis.

Tanto en las macrotrombocitopenias hereditarias [7] como en el síndrome de Bernard-Soulier [8] y el síndrome de Wiskott-Aldrich [9], sólo es posible hacer el diagnóstico cuando los estudios se complementan con una evaluación cuidadosa del extendido de sangre periférica en todos los casos, debido a que el contador de células usualmente no detecta estas plaquetas gigantes con un volumen medio plaquetario en ocasiones superior al de los glóbulos rojos, como se observa en la **figura 11**, que son contados erróneamente por el contador como leucocitos, dando una pseudoleucocitosis.

La presencia de macroovalocitos e hipersegmentación de polimorfonucleares neutrófilos (macropolicitos), es sugestiva de una trombocitopenia asociada a una anemia perniciosa [146-149]. La presencia de esquistocitos o células fragmentadas es sospechosa de un proceso en donde el endotelio está dañado y las células rojas pueden ser cortadas por fibrina como en una púrpura trombótica trombocitopénica, una anemia hemolítica microangiopática [138], un síndrome hemolítico urémico [138], una coagulación intravascular diseminada [135-137], defectos valvulares o válvulas protésicas [150] o daños en la médula ósea por la presencia de una mieloptisis [151, 152]. La presencia de dacriocitos o células en gotera, como los que se observan en la **figura 12**, es sospechosa de una mielofibrosis o una

mieloptisis [151-153] que pueden cursar con trombocitopenia. La presencia de una reacción leucoeritroblástica, caracterizada por la presencia de células inmaduras, usualmente de origen mieloide y eritroide, en la sangre periférica, son sugestivas de que la trombocitopenia está relacionada con infiltración medular, ya sea por enfermedad maligna [152] o enfermedad granulomatosa por tuberculosis [154, 155] o por sarcoidosis [156, 157].

En nuestro medio es frecuente observar parásitos de malaria asociados con trombocitopenia moderada a grave, en los casos de *Plasmodium falciparum* [158] y en pacientes con esplenomegalia, en particular por *Plasmodium vivax* [158, 159], como se observa en la **figura 13**. La presencia de cuerpos de Döhle (son ovales, azulados y periféricos) en los polimorfonucleares neutrófilos se observa en las trombocitopenias hereditarias [160, 161]. Se cree que son restos de RNA nuclear, por maduración defectuosa, secundaria a aumento de las demandas por infección severa), las granulaciones tóxicas (más de +++; normal hasta ++) y la vacuolización en los polimorfonucleares neutrófilos, así como su desviación a la izquierda con aumento de bandas, son sugestivos de que la trombocitopenia se asocia con una septicemia. Algunas anomalías de los leucocitos están asociadas con trombocitopenias hereditarias como en el caso de la anomalía de May-Hegglin [162], como se observa en la **figura 14**, en el síndrome de Fechtner [163] y en el síndrome de Sebastian [160, 164], entre otras. La presencia de mononucleares atípicos es sugestiva de una infección por virus como mononucleosis infecciosa, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana. Algunas alteraciones como la anomalía de Pelger-Huët son sugestivas de que la trombocitopenia está asociada con un síndrome mielodisplásico [165].

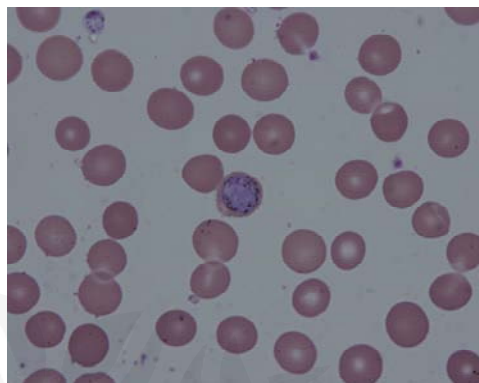


Figura 13. Sangre periférica 100X. Gametocito de *Plasmodium vivax*.

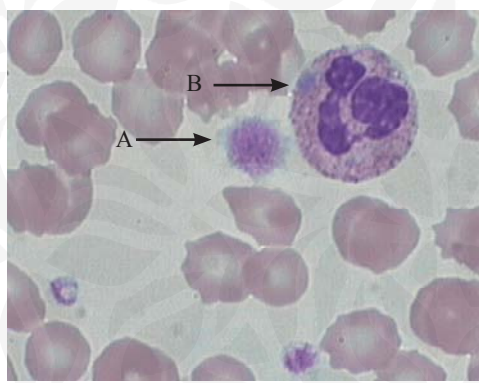


Figura 14. Sangre periférica 100X. Anomalia de May-Hegglin. Obsérvese el macrotrombocito (A) y el cuerpo de Döhle (B) en el polimorfonuclear neutrófilo.

Tiempo de sangría

El tiempo de sangría depende de la integridad vascular y de la viabilidad y el número de las plaquetas [1]. No discrimina entre defecto vascular, trombocitopenia ni trombocitopatía, situaciones en donde característicamente está alargado [1]. Además de lo anterior, en el tiempo de sangría también interviene el hematocrito [166], los demás componentes de la coagulación [167], en particular el factor von Willebrand [1], la calidad de la piel [168] y la técnica utilizada [169]. Por todo lo anterior, es claro que el tiempo de sangría no tiene ninguna utilidad en el estudio de las trombocitopenias.

Pruebas de función plaquetaria

Se refiere particularmente a aquellas realizadas con ayuda del agregómetro y para que éstas sean realizadas en condiciones óptimas, es necesario obtener plasma rico en plaquetas lo cual contraindica su uso en el estudio de las trombocitopenias.

Medula ósea

Antes de que se incorporaran al laboratorio clínico los autoanalizadores de hematología, en todos los pacientes que presentaban trombocitopenia era necesario hacer estudio medular [170, 171]. Con la incorporación de los contadores de células, gracias a los nuevos parámetros, en especial al volumen medio plaquetario y al índice de plaquetas inmaduras, a la mayoría de los laboratorios clínicos, el estudio de la medula ósea cada vez se reserva para unas indicaciones cada vez más específicas. De acuerdo con lo anterior, si al momento de estudiar un paciente con trombocitopenia lo que se requiere es evaluar el origen de ésta y se logra con los parámetros analizados en los subtítulos precedentes del hemograma, no estaría indicado el estudio medular reservándolo para los pacientes con trombocitopenia hiporregenerativa (índice de plaquetas inmaduras bajo), usualmente con plaquetas pequeñas. Aún se discute la importancia de la medula ósea en niños con trombocitopenia para descartar en los casos una leucemia aguda [172, 173] y todos los autores coinciden en indicarla en todas las trombocitopenias

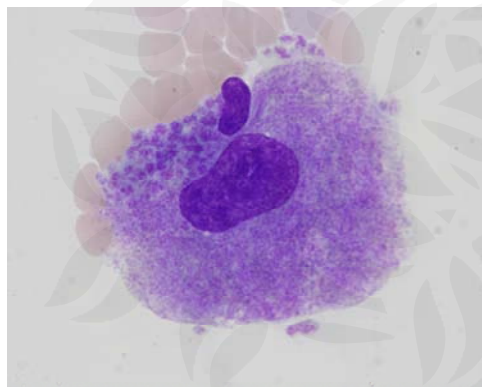


Figura 15. Medula ósea 100X. Megacariocito con evidentes signos de hiperproducción de plaquetas en un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática.

de origen inexplicable [151, 170, 171, 174]. Finalmente, hay que decidir entre el aspirado y la biopsia y para lograrlo es válida la siguiente indicación: si el diagnóstico que se sospecha, por la clínica, los estudios complementarios y los hallazgos del hemograma, depende de la citología medular como es el caso de las leucemias y las diferentes formas de anemia, incluida la anemia perniciosa, está indicado el aspirado medular, en tanto que si depende de la histología o sea de la estructura interna de la medula ósea como en la anemia aplásica, la mielofibrosis y la mieloptisis, entre otras, está indicada la biopsia medular [151, 170, 171, 174]. En la **figura 15** se muestra un megacariocito con evidentes signos de hiperproducción de plaquetas en un paciente con diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática.

Anticuerpos antiplaquetarios

Hace más de 40 años, Harrington y colaboradores demostraron el origen inmunológico de la púrpura trombocitopénica idiopática [175]. Sus experimentos mostraron que la púrpura trombocitopénica idiopática es producida por anticuerpos presentes en el plasma que destruyen las plaquetas [175]. Estudios posteriores comprobaron que el factor presente en el plasma que destruye las plaquetas es un anticuerpo del tipo IgG y que en algunos pacientes puede ser del tipo IgM o IgA [176]. En 1972, McMillan y colaboradores demostraron que los anticuerpos contra las plaquetas eran producidos por los linfocitos del bazo [177]. Los anticuerpos antiplaquetarios no son de mucha utilidad en el diagnóstico diferencial de la trombocitopenia debido a que pueden ser positivos tanto en las de causa inmunológica como en las no inmunológicas

[178], y por esto y otras razones, como los problemas técnicos inherentes a estas pruebas y la poca disponibilidad en los laboratorios clínicos, la Sociedad Americana de Hematología no los recomienda en el estudio de rutina de la trombocitopenia [179].

Trombopoyetina

En 1994 se descubrió que la trombopoyetina regulaba el desarrollo y el crecimiento de la trombopoyesis [180] y estudios posteriores demostraron que los niveles de trombopoyetina podrían ser utilizados para estudiar el origen de las trombocitopenias debido a que en las trombocitopenias por defecto de producción, como en la anemia aplásica, los niveles de trombopoyetina característicamente están elevados y en las relacionadas con destrucción plaquetaria están disminuidos [181-183]. Cuando la trombopoyetina se compara con otras pruebas para evaluar el origen de la trombocitopenia, como las plaquetas reticuladas (plaquetas inmaduras), se demuestra que el estudio de éstas es mejor que la determinación de la trombopoyetina [183]. Por todo lo anterior, además de que su medición no está disponible como prueba de laboratorio clínico, la medición de trombopoyetina en los pacientes con trombocitopenia sólo tiene fines de investigación por el momento.

Glicocalicina

Los niveles de glicocalicina, un fragmento hidrofílico rico en carbohidratos que representa la porción externa de la subunidad alfa de la glicoproteína Ib de la membrana plaquetaria [184], debido a que en las trombocitopenias hipoplásicas se encuentran significativamente reducidos, pero no en las trombocitopenias con trombopoyesis normal o aumentada, se han postulado como una herramienta para clasificar la etiología de las trombocitopenias [185-188]. Como en el caso de la trombopoyetina, la medición de la glicocalicina no es mejor que el de las plaquetas reticuladas (plaquetas inmaduras) [183], además de que su medición tampoco está disponible como prueba de laboratorio clínico y por el momento sólo tiene fines de investigación.

Otros estudios en el diagnóstico diferencial del paciente con trombocitopenia

Además de los estudios previamente analizados, los que podrían llamarse específicos del estudio del paciente con trombocitopenia, en términos generales a todos los pacientes con trombocitopenia se les debe solicitar creatinina sérica, deshidrogenasa láctica, pruebas hepáticas como alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina total y directa [19]. También se le debe hacer estudios para lupus eritematoso diseminado y pruebas de hemólisis cuando se sospeche esta etiología, pruebas de coagulación intravascular diseminada y serología para virus de la inmunodeficiencia humana [19], entre otros.

¿Qué hacer frente a un paciente con trombocitopenia?

Como se ha evidenciado en el curso de este módulo y el anterior [6], la trombocitopenia es un signo que se asocia a un sinnúmero de enfermedades con una amplia gama de manifestaciones clínicas y manejo, que van desde una seudotrombocitopenia, pasando por una trombocitopenia mínima, que cursa asintomática y no tiene riesgo para la vida, hasta una trombocitopenia severa, que puede ser la primera manifestación de enfermedades tan graves como una anemia aplásica, una púrpura trombocitopénica idiopática, un lupus eritematoso diseminado o una leucemia, entre otras.

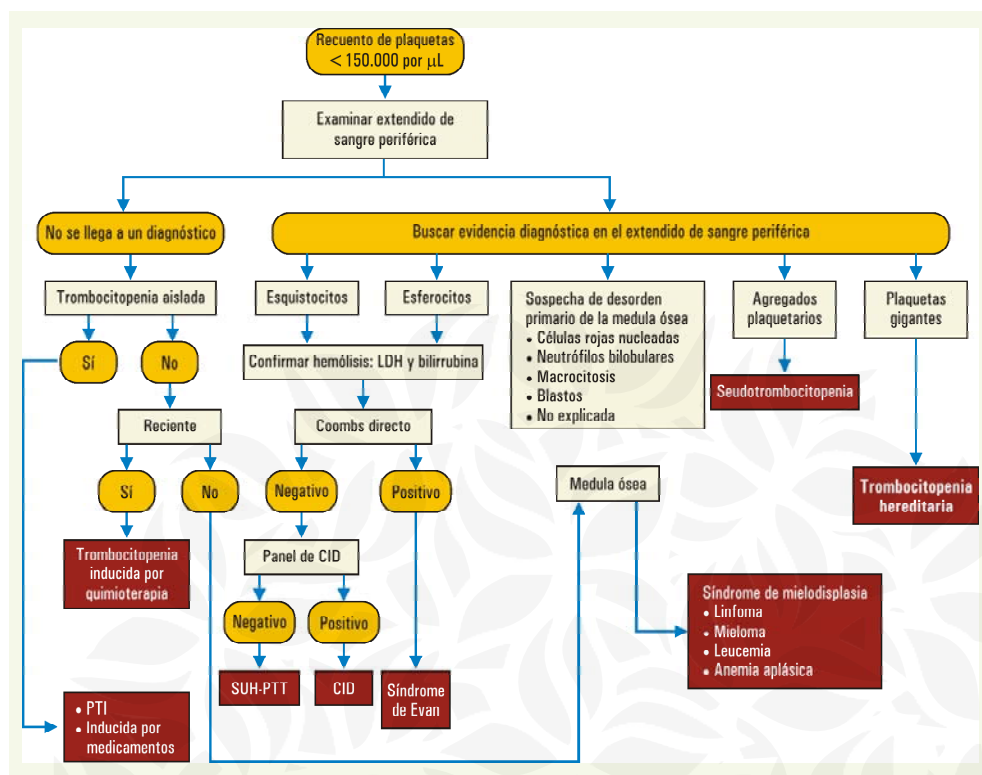


Figura 16. Algoritmo para el estudio del paciente con trombocitopenia de acuerdo con el extendido de sangre periférica. Convenciones: PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; SUH-PTT: síndrome urémico hemolítico-púrpura trombótica trombocitopénica; CID: coagulación intravascular diseminada. Tomado de **Sekhon SS, Roy V.** Thrombocytopenia in adults: A practical approach to evaluation and management. South Med J 2006; 99: 491-498 [19].

Ante esta situación, el médico debe asumir la responsabilidad de orientar el estudio etiológico, partiendo de las múltiples herramientas que la clínica y la tecnología le pone en sus manos. Revisados todos los textos de hematología y la revisión que sobre este tema se ha publicado en los últimos 10 años, no se encuentra un algoritmo que incorpore los conocimientos en este módulo expresados y que permita ser utilizado sistemáticamente. Recientemente se ha propuesto un algoritmo que parte de los hallazgos de extendido de sangre periférica, el cual se reproduce en la **figura 16** [19].

Como alternativa, partiendo del análisis de los conceptos plasmados en el presente módulo, una aproximación al diagnóstico etiológico de la trombocitopenia, utilizando las herramientas disponibles en el medio, podría resumirse en los siguientes pasos:

- Lo primero que debe hacerse es descartar una seudotrombocitopenia utilizando uno de los protocolos o el algoritmo propuesto en el presente módulo.
- Una vez que se ha descartado la posibilidad de una seudotrombocitopenia, se debe evaluar el volumen medio plaquetario y el índice de plaquetas inmaduras. Si el índice de plaquetas inmaduras está elevado, se deben considerar las posibilidades de diagnóstico relacionadas con las trombocitopenias por destrucción periférica de plaquetas, ya sea mediada por an-

ticuerpos, siendo las más representativas de este grupo la púrpura trombocitopénica idiopática y la trombocitopenia asociada con lupus eritematoso diseminado; o la no mediada por anticuerpos, siendo las más representativas el síndrome hemolítico urémico, la púrpura trombótica trombocitopénica y el hiperesplenismo, entre otras.

- Si el índice de plaquetas inmaduras está bajo, la trombocitopenia posiblemente está relacionada con un defecto en la producción de plaquetas, ya sea por una anemia aplásica, una leucemia, un síndrome dismielopoyético o una mieloptisis. En el caso de pacientes que reciben radio o quimioterapia está relacionada con la mielosupresión. En los casos anteriores estaría indicado hacer un aspirado o biopsia medular de acuerdo con el cuadro clínico y la sospecha etiológica.
- Evaluar el volumen medio corpuscular, las plaquetas grandes usualmente corresponden a plaquetas inmaduras y su interpretación sería la indicada en el numeral anterior. De igual manera, el volumen medio plaquetario por debajo del límite inferior, es sospechoso de una anemia aplásica, una leucemia, un síndrome dismielopoyético o una mieloptisis. En el caso de pacientes que reciben radio o quimioterapia está relacionada con la mielosupresión. En los casos anteriores estaría indicado hacer un aspirado o biopsia medular de acuerdo con el cuadro clínico y la sospecha etiológica. El síndrome de Wiskott-Aldrich tiene un volumen medio plaquetario cercano al 50% del valor mínimo de este parámetro.
- Observar cuidadosamente el extendido de sangre periférica para descartar el compromiso de otras series hematopoyéticas, la presencia de las diferentes anomalías relacionadas con las trombocitopenias previamente analizadas en el contexto de este módulo, y algo muy importante, confirmar y correlacionar los hallazgos cualitativos con los cuantitativos de las plaquetas.

Summary: Like fever and anemia, thrombocytopenia is a sign in which the etiology has to be investigated. Thrombocytopenia can be the result of a defect in platelet production or an increase in platelet destruction. Once thrombocytopenia is detected, the first thing to do is to rule out pseudothrombocytopenia. After the diagnosis of thrombocytopenia is confirmed, the physician, with the aid of the patient's clinic and diagnostic tests, should be able to determine the etiology before starting any treatment. This module presents the tools to correctly diagnose thrombocytopenia and pseudothrombocytopenia.

Key words: Thrombocytopenia, pseudothrombocytopenia, platelets, diagnosis, differential diagnosis, etiology.

Campuzano-Maya G. Evaluation of the thrombocytopenic patient. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 411-435.

Module 1 (Clinic and laboratory), number 64. Editora Médica Colombiana S.A., 2007®.

Bibliografía

1. **Seligsohn U, Coller BS.** Classification, clinical manifestations and evaluation of disorders of hemostasis. *In* William's hematology, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ and Seligsohn U. McGraw Hill; New York. 2001; 1471-1478.
2. **Kaushansky K, Roth GJ.** Megakaryocytes and platelets. *In* Wintrobe's clinical hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader B. 11th Edition, Lipincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2004; 486-526.
3. **Briggs C, Harrison P, Machin SJ.** Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 77-91.
4. **Teo CP, Kueh YK.** Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital. *Ann Acad Med Singapore* 1989; 18: 379-381.
5. **Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA.** Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 285-289.

6. **Campuzano-Maya G.** Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 111-125.
7. **Mhaweche P, Saleem A.** Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 176-190.
8. **López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC.** Bernard-Soulier syndrome. *Blood* 1998; 91: 4397-4418.
9. **Ochs HD, Thrasher AJ.** The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 725-738; quiz 739.
10. **Lubran MM.** Hematologic side effects of drugs. *Ann Clin Lab Sci* 1989; 19: 114-121.
11. **Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB.** Drug-specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 701-706.
12. **Aster RH.** Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? *Semin Hematol* 2000; 37: 229-238.
13. **Stubner S, Grohmann R, Engel R, Bandelow B, Ludwig WD, Wagner G, et al.** Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 Suppl 1: S70-78.
14. **Arepally GM, Ortel TL.** Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809-817.
15. **Daneschvar HL, Daw H.** Heparin-induced thrombocytopenia (an overview). *Int J Clin Pract* 2007; 61: 130-137.
16. **Bodensteiner DC, Doolittle GC.** Adverse haematological complications of anticancer drugs. Clinical presentation, management and avoidance. *Drug Saf* 1993; 8: 213-224.
17. **Lim S, Boughton BJ, Bareford D.** Thrombocytopenia following routine blood transfusion: micro-aggregate blood filters prevent worsening thrombocytopenia in patients with low platelet counts. *Vox Sang* 1989; 56: 40-41.
18. www.ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html.
19. **Sekhon SS, Roy V.** Thrombocytopenia in adults: A practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006; 99: 491-498; quiz 499-500, 533.
20. **Marwick C.** Platelet volume/count relationship aids thrombocytopenia prognosis. *Jama* 1983; 249: 2863-2864.
21. **George JN, Rizvi MA.** Thrombocytopenia. *In* William's haematology, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ and Seligsohn U. 6th ed, McGraw-Hill; New York. 2001; 1495-1539.
22. **Onder O, Weinstein A, Hoyer LW.** Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents. *Blood* 1980; 56: 177-182.
23. **Payne BA, Pierre RV.** Pseudothrombocytopenia: a laboratory artifact with potentially serious consequences. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 123-125.
24. **Campuzano-Maya G.** Editorial: Trombocitopenia: una materia pendiente. *Medicina & Laboratorio* 2007; 13: 109-110.
25. **Easton JA, Fessas C.** The incidence of Dohle bodies in various diseases and their association with thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1966; 12: 54-60.
26. **Mant MJ, Doery JC, Gaudie J, Sims H.** Pseudothrombocytopenia due to platelet aggregation and degranulation in blood collected in EDTA. *Scand J Haematol* 1975; 15: 161-170.
27. **García-Suárez J, Merino JL, Rodríguez M, Velasco A, Moreno MC.** Pseudotrombocitopenia: incidencia, causas y métodos de detección. *Sangre (Barc)* 1991; 36: 197-200.
28. **Silvestri F, Virgolini L, Savignano C, Zaja F, Velisig M, Baccarani M.** Incidence and diagnosis of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a consecutive outpatient population referred for isolated thrombocytopenia. *Vox Sang* 1995; 68: 35-39.
29. **Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A.** EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol* 1991; 36: 195-201.
30. **Lombarts AJ, Zijlstra JJ, Peters RH, Thomasson CG, Franck PF.** Accurate platelet counting in an insidious case of pseudothrombocytopenia. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1063-1066.
31. **van der Meer W, Allebes W, Simon A, van Berkel Y, de Keijzer MH.** Pseudothrombocytopenia: a report of a new method to count platelets in a patient with EDTA- and temperature-independent antibodies of the IgM type. *Eur J Haematol* 2002; 69: 243-247.
32. **Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR.** Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983; 62: 487-494.
33. **Levin J, Bessman JD.** The inverse relation between platelet volume and platelet number. Abnormalities in hematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age. *J Lab Clin Med* 1983; 101: 295-307.
34. **Threatte GA, Adrados C, Ebbe S, Brecher G.** Mean platelet volume: the need for a reference method. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 769-772.
35. **Lippi U, Schinella M, Modena N, Nicoli M.** Unpredictable effects of K3 EDTA on mean platelet volume. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 391-393.36. **O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA.** Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 431-436.
37. **Gene LG, Asselta A.** Uso del mezclador vortex para disolver agregados plaquetarios. *Medicina & Laboratorio* 1998; 8: 33-37.
38. **Bizzaro N.** EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol* 1995; 50: 103-109.
39. **Kjeldsberg CR, Swanson J.** Platelet satellitism. *Blood* 1974; 43: 831-836.
40. **Cohen AM, Lewinski UH, Klein B, Djaldetti M.** Satellitism of Platelets to Monocytes. *Acta Haematol* 1980; 64: 61-64.
41. **Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizzaro N, Potenza R, De Angelis V.** IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 178-183.
42. **Español I, Muñiz-Díaz E, Domingo-Claros A.** The irreplaceable image: Platelet satellitism to granulated lymphocytes. *Haematologica* 2000; 85: 1322.

43. **Lazo-Langner A, Piedras J, Romero-Lagarza P, Lome-Maldonado C, Sánchez-Guerrero J, López-Karpovitch X.** Platelet satellitism, spurious neutropenia, and cutaneous vasculitis: casual or causal association? *Am J Hematol* 2002; 70: 246-249.
44. **McGregor DH, Davis JW, Liu PI, Gates E, Poindexter AR.** Platelet satellitism: experimental studies. *Lab Invest* 1980; 42: 343-355.
45. **Cesca C, Ben-Ezra J, Riley RS.** Platelet satellitism as presenting finding in mantle cell lymphoma. A case report. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 567-570.
46. **Mori M, Kudo H, Yoshitake S, Ito K, Shinguu C, Noguchi T.** Transient EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient with sepsis. *Intensive Care Med* 2000; 26: 218-220.
47. **Hosseinzadeh M, Kumar PV, Rahemi M.** Platelet satellitism in lupus erythematosus resolving after treatment. *Acta Haematol* 2006; 115: 131-132.
48. **Bizzaro N, Brandalise M.** EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Association with antiplatelet and antiphospholipid antibodies. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 103-107.
49. **Matarazzo M, Conturso V, Di Martino M, Chiurazzi F, Guida G, Morante R.** EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a case of liver cirrhosis. *Panminerva Med* 2000; 42: 155-157.
50. **Solanki DL, Blackburn BC.** Spurious thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 14S-17S.
51. **Bizzaro N, Fiorin F.** Coexistence of erythrocyte agglutination and EDTA-dependent platelet clumping in a patient with thymoma and plasmocytoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 159-162.
52. **Kozak M, Dovic T, Rozman P, Blinc A.** A case of pseudothrombocytopenia after infusion of abciximab in vivo and anticoagulant-independent platelet clumping after challenge with abciximab in vitro. *Wien Klin Wochenschr* 2000; 112: 138-141.
53. **Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, Cabot CF, Mascelli MA, Harrington RA, et al.** Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 75-83.
54. **Wool RL, Coleman TA, Hamill RL.** Abciximab-associated pseudothrombocytopenia. *Am J Med* 2002; 113: 697-698.
55. **Savage RA.** Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol* 1984; 81: 317-322.
56. **Lombarts AJ, de Kieviet W.** Recognition and prevention of pseudothrombocytopenia and concomitant pseudoleukocytosis. *Am J Clin Pathol* 1988; 89: 634-639.
57. **Schrezenmeier H, Muller H, Gunsilius E, Heimpel H, Seifried E.** Anticoagulant-induced pseudothrombocytopenia and pseudoleukocytosis. *Thromb Haemost* 1995; 73: 506-513.
58. **Lindsay RM, Koens F, Linton AL.** An evaluation of the Coulter thrombocounter in counting platelets before and after contact with foreign surfaces and its use in tests of platelet retention. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 863-872.
59. **Kjeldsberg CR, Hershgold EJ.** Spurious thrombocytopenia. *Jama* 1974; 227: 628-630.
60. **Nicholls PD.** Erroneous platelet counts on the Coulter Model S Plus counter after correction for hyperlipaemia. *Med Lab Sci* 1983; 40: 69-71.
61. **Carrascosa M, Perez-Castrillon JL, Pascual F, Olalla JJ, Valle R.** Pernicious anemia presenting with acute generalized thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1995; 48: 125.
62. **Junca J, Flores A, Granada ML, Jimenez O, Sancho JM.** The relationship between idiopathic thrombocytopenic purpura and pernicious anaemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 513-516.
63. **Benjlali L, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Lebbar K, Aouni M, Adnaoui M, et al.** Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 827-829.
64. **Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, Kuga T, Kuroda H, Kusakabe T, et al.** Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood* 1998; 92: 46-52.
65. **Young NS, Maciejewski JP.** Aplastic anemia. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 381-417.
66. **Sleijfer DT, Mulder NH, Nieweg HO, Anders GJ, Gouw WL.** Acquired pancytopenia in relatives of patients with aplastic anaemia. *Acta Med Scand* 1980; 207: 397-402.
67. **Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C.** Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med* 1951; 87: 48-65.
68. **Berg SL, Steuber CP, Poplack DG, 1155-1162.** Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 1155-1162.
69. **Miller KB, Daoust PR.** Clinical manifestations of acute myeloid leukemia. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 1071-1097.
70. **Patel DV, Rai KR.** Chronic lymphocytic leukemia. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 1437-1454.
71. **De Angelo DJ, R.M. S.** Myelodysplastic syndromes: Biology and treatment. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 1195-1208.
72. **Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS.** Hairy cell leukemia. *In* Hematology. Basic principles and practice, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. 4th edition, Elsevier, Inc; Philadelphia, Pennsylvania. 2005; 1455-1465.

73. **Kappers-Klunne MC, van Vliet HH.** IgM and IgG platelet antibodies in a case of infectious mononucleosis and severe thrombocytopenia. *Scand J Haematol* 1984; 32: 145-148.
74. **Liebman HA, Stasi R.** Secondary immune thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 557-573.
75. **Ananworanich J, Phanuphak N, Nuesch R, Apateerapong W, Rojnuckarin P, Ubolyam S, et al.** Recurring thrombocytopenia associated with structured treatment interruption in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 723-725.
76. **Pizarro PR, Aguad RL, Castro GJ.** Trombocitopenia grave e infección por virus de inmunodeficiencia humana. Comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2007; 24: 63-67.
77. **Laboratorio Clínico Hematológico.** Manual de procedimientos. 2007, Medellín, Colombia.
78. **ICSH.** Recommended methods for the visual determination of white cell and platelet counts. 1988, WHO LAB 88, 3. 1988;
79. **Harrison P, Horton A, Grant D, Briggs C, MacHin S.** Immunoplatelet counting: a proposed new reference procedure. *Br J Haematol* 2000; 108: 228-235.
80. **Nosanchuk JS, D'Souza JP, Mudholkar GS, Lin CC, Verno M, Buchanan B.** A comparative study of five commercial reagents for the Coulter Model S: a proposed method for reagent evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 258-262.
81. **Sociedad Colombiana de Patología Clínica.** Manual de Codificación, Nomenclatura, Nivelación y Valores de Exámenes de Laboratorio Clínico. Edimeco S.A., Medellín, Colombia. 2007, 1-100.
82. **Van den Bossche J, Devreese K, Malfait R, Van de Vyvere M, Wauters A, Neelis H, et al.** Reference intervals for a complete blood count determined on different automated haematology analysers: Abx Pentra 120 Retic, Coulter Gen-S, Sysmex SE 9500, Abbott Cell Dyn 4000 and Bayer Advia 120. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 69-73.
83. **Langford K, Luchtman-Jones L, Miller R, Walck D.** Performance evaluation of the Sysmex XT-2000i automated hematology analyzer. *Lab Hematol* 2003; 9: 29-37.
84. **Nakul-Aquarone D, Sudaka-Sammarcelli I, Ferrero-Vacher C, Starck B, Bayle J.** Evaluation of the Sysmex Xe-2100 hematology analyzer in hospital use. *J Clin Lab Anal* 2003; 17: 113-123.
85. **Briggs C, Kunka S, Machin SJ.** The most accurate platelet count on the Sysmex XE-2100. Optical or impedance? *Clin Lab Haematol* 2004; 26: 157-158.
86. **Stanworth SJ, Denton K, Monteath J, Patton WN.** Automated counting of platelets on the Bayer ADVIA 120 analyser. *Clin Lab Haematol* 1999; 21: 113-117.
87. **Picard F, Gicquel C, Marnet L, Guesnu M, Levy JP.** Preliminary evaluation of the new hematology analyzer COULTER GEN-S in a university hospital. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 681-686.
88. **Grimaldi E, Scopacasa F.** Evaluation of the Abbott CELL-DYN 4000 hematology analyzer. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 497-505.
89. **Peng L, Gao X, Jiang H, Peng Z, Su J.** Laboratory evaluation of the Sysmex SE-9500 automated haematology analyser. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 237-242.
90. **Sandhaus LM, Osei ES, Agrawal NN, Dillman CA, Meyerson HJ.** Platelet counting by the coulter LH 750, sysmex XE 2100, and advia 120: a comparative analysis using the RBC/platelet ratio reference method. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 235-241.
91. **Harris N, Jou JM, Devoto G, Lotz J, Pappas J, Wranovics D, et al.** Performance evaluation of the ADVIA 2120 hematology analyzer: an international multicenter clinical trial. *Lab Hematol* 2005; 11: 62-70.
92. **Johannessen B, Roemer B, Flatmoen L, Just T, Aarsand AK, Scott CS.** Implementation of monoclonal antibody fluorescence on the Abbott CELL-DYN Sapphire haematology analyser: evaluation of lymphoid, myeloid and platelet markers. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 84-96.
93. **Threatte GA.** Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993; 13: 937-950.
94. **Jackson SR, Carter JM.** Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Rev* 1993; 7: 104-113.
95. **Campuzano-Maya G.** El hemograma electrónico. *Laboratorio Al Día* 1995; 5: 28-41.
96. **Campuzano-Maya G.** El hemograma. *Medicina & Laboratorio* 1998; 8: 19-32.
97. **Trowbridge EA, Martin JF.** The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost* 1987; 58: 714-717.
98. **Bath PM, Butterworth RJ.** Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157-161.
99. **Wiwanitkit V.** Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 175-178.
100. **Kaito K, Otsubo H, Usui N, Yoshida M, Tanno J, Kurihara E, et al.** Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2005; 128: 698-702.
101. **Bessman JD, Gardner FH.** Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 177-180.
102. **Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH.** Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood Cells* 1985; 11: 127-135.
103. **Macchi I, Chamlian V, Sadoun A, Le Dirach A, Guilhot J, Guilhot F, et al.** Comparison of reticulated platelet count and mean platelet volume determination in the evaluation of bone marrow recovery after aplastic chemotherapy. *Eur J Haematol* 2002; 69: 152-157.
104. **Bessman JD.** The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984; 16: 161-170.
105. **Karpatskin S, Freedman ML.** Hypersplenic thrombocytopenia differentiated from increased peripheral destruction by platelet volume. *Ann Intern Med* 1978; 89: 200-203.

106. **Giles C.** The platelet count and mean platelet volume. *Br J Haematol* 1981; 48: 31-37.
107. **Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM.** Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem* 1997; 43: 1072-1076.
108. **Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH.** Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
109. **Nelson RB, 3rd, Kehl D.** Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer* 1981; 48: 954-956.
110. **Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR, Jr.** Platelet size in health and hematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982; 78: 150-153.
111. **Ingram M, Coopersmith A.** Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol* 1969; 17: 225-229.
112. **Kienast J, Schmitz G.** Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* 1990; 75: 116-121.
113. **Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, Carmody MB, Vary CP, Hillman RS.** The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 637-646.
114. **Richards EM, Baglin TP.** Quantitation of reticulated platelets: methodology and clinical application. *Br J Haematol* 1995; 91: 445-451.
115. **O'Malley CJ, Rasko JE, Bassar RL, McGrath KM, Cebon J, Grigg AP, et al.** Administration of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor to humans stimulates the production of functional platelets that show no evidence of in vivo activation. *Blood* 1996; 88: 3288-3298.
116. **Nakamura T, Uchiyama S, Yamazaki M, Okubo K, Takakuwa Y, Iwata M.** Flow cytometric analysis of reticulated platelets in patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 2002; 106: 171-177.
117. **McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ.** Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol* 2004; 126: 861-869.
118. **Lakkis N, Dokainish H, Abuzahra M, Tsyboulev V, Jorgensen J, De Leon AP, et al.** Reticulated platelets in acute coronary syndrome: a marker of platelet activity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2091-2093.
119. **Zucker ML, Murphy CA, Rachel JM, Martinez GA, Abhyankar S, McGuirk JP, et al.** Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation. *Lab Hematol* 2006; 12: 125-130.
120. **Takami A, Shibayama M, Orito M, Omote M, Okumura H, Yamashita T, et al.** Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 501-507.
121. **Wang C, Smith BR, Ault KA, Rinder HM.** Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy. *Transfusion* 2002; 42: 368-374.
122. **Stohlawetz P, Stiegler G, Knobl P, Hocker P, Panzer S.** The rise of reticulated platelets after intensive chemotherapy for AML reduces the need for platelet transfusions. *Ann Hematol* 1999; 78: 271-273.
123. **Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, Ishida T, Shoda E, Miyazaki K, et al.** Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1106-1110.
124. **Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ.** Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2004; 126: 93-99.
125. **Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, et al.** A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* 2006; 118: 463-469.
126. **Kickler TS, Oguni S, Borowitz MJ.** A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 282-287.
127. **Brugnara C, Lux SE.** Introduction to anemias. In: *Blood: principles and practice of hematology*, Handin RI, Lux SE and Stossel TP. 2th edition, Lippincott Williams & Wilkins Company; Philadelphia, PA, USA. 2003; 1346-1360.
128. **Briggs C, Hart D, Kunka S, Oguni S, Machin SJ.** Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2006; 16: 101-109.
129. **Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al.** The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer* 2007; 109: 1705-1714.
130. **Psaila B, Bussell JB.** Immune thrombocytopenic purpura. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 743-759, vii.
131. **Campuzano-Maya G.** Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter* 2007; 12: 265-273.
132. **Ziakas PD, Routsias JG, Giannoulis S, Tasidou A, Tzioufas AG, Voulgarelis M.** Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 71-80.
133. **Fernandez M, Alarcon GS, Apte M, Andrade RM, Vila LM, Reveille JD.** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort: XLIII. The significance of thrombocytopenia as a prognostic factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 614-621.
134. **Hardaway RE.** Disseminated intravascular coagulation in shock. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 1969; 36: 159-170.
135. **Sarode R, Gottschall JL, Aster RH, McFarland JG.** Thrombotic thrombocytopenic purpura: early and late responders. *Am J Hematol* 1997; 54: 102-107.
136. **Harker LA.** Platelets in thrombotic disorders: quantitative and qualitative platelet disorders predisposing to arterial thrombosis. *Semin Hematol* 1998; 35: 241-252.
137. **Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Mansouri Taleghani B.** Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2006; 90: 245-254.

138. Elliott MA, Nichols WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1154-1162.
139. Hosler GA, Cusumano AM, Hutchins GM. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 834-839.
140. Peck-Radosavljevic M. Hypersplenism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 317-323.
141. Brown KA. Peripheral blood smears: preparation and staining are still important. *Clin Lab Sci* 1990; 3: 311-312.
142. Breuer GS, Raveh D, Rudensky B, Rosenberg R, Ruchlemer R, Halevy J. Remember the blood smear: a clinical laboratory vignette. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 1089-1090.
143. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med* 2005; 353: 498-507.
144. Campuzano-Maya G. Editorial: Los contadores de células: son excelentes pero no son perfectos. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 309-310.
145. Campuzano-Maya G. Alteraciones del hemograma relacionadas con los contadores de células. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 363-384.
146. Lindenbaum J, Nath BJ. Megaloblastic anaemia and neutrophil hypersegmentation. *Br J Haematol* 1980; 44: 511-513.
147. Campuzano-Maya G. Anemia perniciosa. *Medicina & Laboratorio* 1997; 7: 679-694.
148. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1441-1448.
149. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. Autoimmunity 2004; 37: 357-361.
150. Bick RL. Hemostasis defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 249-280.
151. Perkins SL. Examination of the blood and bone marrow. *In* Wintrobe's clinical hematology, Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevaf F and Glader B. 11th Edition, Lipincott Williams & Wilkins; Philadelphia. 2004; 16-34.
152. Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. *Am J Hematol* 2004; 76: 92-93.
153. Chang JC, Naqvi T. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bone marrow metastasis and secondary myelofibrosis in cancer. *Oncologist* 2003; 8: 375-380.
154. Bodem CR, Hamory BH, Taylor HM, Kleopfer L. Granulomatous bone marrow disease. A review of the literature and clinicopathologic analysis of 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62: 372-383.
155. Hakawi AM, Alrajhi AA. Tuberculosis of the bone marrow: clinico-pathological study of 22 cases from Saudi Arabia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1041-1044.
156. Levy TM, Blundell E, Slade R, Burton P, Hows J. Diagnosis of sarcoidosis by bone marrow trephine biopsy. *Br J Haematol* 1993; 84: 179-181.
157. Yanardag H, Pamuk GE, Karayel T, Demirci S. Bone marrow involvement in sarcoidosis: an analysis of 50 bone marrow samples. *Haematologia (Budap)* 2002; 32: 419-425.
158. Blair S, Álvarez G, Echeverri M, Campuzano-Maya G. Anemia, trombocitopenia y malaria. *Biomédica* 1997; 17: 206-207.
159. Ali N, Anwar M, Ayyub M, Nadeem M, Ejaz A, Qureshi AH, et al. Hematological evaluation of splenomegaly. *J Coll Physicians Surg Pak* 2004; 14: 404-406.
160. Kunishima S, Matsushita T, Kojima T, Amemiya N, Choi YM, Hosaka N, et al. Identification of six novel MYH9 mutations and genotype-phenotype relationships in autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions. *J Hum Genet* 2001; 46: 722-729.
161. Seri M, Pecci A, Di Bari F, Cusano R, Savino M, Panza E, et al. MYH9-related disease: May-Hegglin anomaly, Sebastian syndrome, Fechtner syndrome, and Epstein syndrome are not distinct entities but represent a variable expression of a single illness. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 203-215.
162. Noris P, Spedini P, Belletti S, Magrini U, Balduini CL. Thrombocytopenia, giant platelets, and leukocyte inclusion bodies (May-Hegglin anomaly): clinical and laboratory findings. *Am J Med* 1998; 104: 355-360.
163. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A, Rozenfeld-Granot G, Carlsson LE, Savige J, et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-1045.
164. Kunishima S, Kojima T, Matsushita T, Tanaka T, Tsurusawa M, Furukawa Y, et al. Mutations in the NMMHC-A gene cause autosomal dominant macrothrombocytopenia with leukocyte inclusions (May-Hegglin anomaly/Sebastian syndrome). *Blood* 2001; 97: 1147-1149.
165. Chiang M, Fleming M. The pseudo-Pelger-Huët anomaly in pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 293-295.
166. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982; 2: 1013-1015.
167. Breederveld K, van Royen EA, Ten Cate JW. Severe factor V deficiency with prolonged bleeding time. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 32: 538-548.
168. Evensen SA, Myhre L, Stormorken H. Haemostatic studies in osteogenesis imperfecta. *Scand J Haematol* 1984; 33: 177-179.
169. Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 1-20.
170. Campuzano-Maya G. Estudio de la médula ósea. *Laboratorio Al Día* 1995; 5: 295-311.
171. Ryan DH. Examination of the marrow. *In* William's haematology, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ and Seligsohn U. 6th ed, McGraw-Hill, Inc; New York. 2001; 17-25.
172. Calpin C, Dick P, Poon A, Feldman W. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocy-

- topenic purpura to rule out leukemia? Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 345-347.
173. **Klaassen RJ, Doyle JJ, Krahn MD, Blanchette VS, Naglie G.** Initial bone marrow aspiration in childhood idiopathic thrombocytopenia: decision analysis. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 511-518.
 174. **Fleming MD, Kutok JL, Skarin AT.** Examination of the bone marrow. // Blood: principles and practice of hematology, Handin RI, Lux SE and Stossel TP. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins Company; Philadelphia, PA, USA. 2003; 59-80.
 175. **Harrington WJ, Sprague CC, Minnich V, Moore CV, Aulvin RC, Dubach R.** Immunologic mechanisms in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1953; 38: 433-469.
 176. **Hedge UM, Zuible A, Ball S, Roter BL.** The relative incidence of idiopathic and secondary autoimmune thrombocytopenia: a clinical and serological evaluation in 508 patients. Clin Lab Haematol 1985; 7: 7-16.
 177. **McMillan R.** Therapy for adults with refractory chronic immune thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 1997; 126: 307-314.
 178. **Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, Garvey-Williams J, Santos A, Meyer R, et al.** A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. Br J Haematol 1989; 71: 97-105.
 179. **George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al.** Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996; 88: 3-40.
 180. **Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, et al.** Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. Nature 1994; 369: 568-571.
 181. **Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, et al.** Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1996; 93: 704-706.
 182. **Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, Meng G, Young NS, Dunbar CE, et al.** Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. Blood 1996; 87: 4068-4071.
 183. **Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, et al.** Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycoferritin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. Am J Clin Pathol 2001; 115: 656-664.
 184. **Coller BS, Kalomiris E, Steinberg M, Scudder LE.** Evidence that glycoferritin circulates in normal plasma. J Clin Invest 1984; 73: 794-799.
 185. **Steinberg MH, Kelton JG, Coller BS.** Plasma glycoferritin. An aid in the classification of thrombocytopenic disorders. N Engl J Med 1987; 317: 1037-1042.
 186. **Beer JH, Buchi L, Steiner B.** Glycoferritin: a new assay--the normal plasma levels and its potential usefulness in selected diseases. Blood 1994; 83: 691-702.
 187. **Steffan A, Pradella P, Cordiano I, Girolami A, De Marco L, Fabris F.** Glycoferritin in the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. Eur J Haematol 1998; 61: 77-83.
 188. **Houwerzijl EJ, Louwes H, Esselink MT, Smit JW, Vellenga E, de Wolf JT.** Increased glycoferritin index and normal thrombopoietin levels in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura with a decreased rate of platelet production. Haematologica 2005; 90: 710-711.



BIG BEN, LONDRES. 2007
César Augusto Calle Calle