



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características
clínicas

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio Clínico**

Autores:

Acosta Aldas, Diana Carolina
Calle Cepeda, Bryan Israel

Tutor:

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán

Riobamba, Ecuador. 2024

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotros, Diana Carolina Acosta Aldas, con número de cédula 1804395877 y Bryan Israel Calle Cepeda, con número de cedula 0650442122 autores del trabajo de investigación titulado: Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características clínicas, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autores de la obra referida será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 27 de marzo de 2025.



Diana Carolina Acosta Aldas

C.I: 1804395877



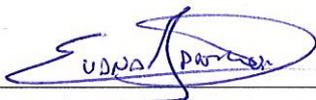
Bryan Israel Calle Cepeda

C.I: 0650442122

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Eliana Elizabeth Martínez Durán catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características clínicas, bajo la autoría de Diana Carolina Acosta Aldas y Bryan Israel Calle Cepeda; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 27 días del mes de marzo de 2025



Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán

C.I: 1714480827

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características clínicas, presentado por Diana Carolina Acosta Aldas, con cédula de identidad número 1804395877, y Bryan Israel Calle Cepeda con cédula de identidad número 0650442122 bajo la tutoría de la Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 08 de mayo de 2025

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **ACOSTA ALDAS DIANA CAROLINA** con CC: **1804395877**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLINICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**SINDROME DE BERNARD-SOULIER, PRUEBAS DE LABORATORIO Y CARACTERISTICAS CLINICAS**", cumple con el **8 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 23 de abril de 2025

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
TUTORA



Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, **CALLE CEPEDA BRYAN ISRAEL** con CC: **0650442122**, estudiante de la Carrera **LABORATORIO CLINICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**SINDROME DE BERNARD-SOULIER, PRUEBAS DE LABORATORIO Y CARACTERISTICAS CLINICAS**", cumple con el **8 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente, autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 23 de abril de 2025

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
TUTORA

DEDICATORIA

A Dios, por bendecirme en cada paso que he dado, a mis queridos padres que siempre me han apoyado en cada momento, enseñándome a ser perseverante en el logro de mis metas. Además de brindarme su amor incondicional y ser mi inspiración de superación cada día.

A mis hermanos, hermanas y sobrinos quienes me han motivado a perseverar en mis sueños y a no rendirme.

A mi hijo que es parte de mi inspiración y motivación para salir adelante.

A mis amigos, quienes compartieron conmigo toda clase de aventuras llenas de risas y desafíos.

Diana Carolina Acosta Aldas

Con todo cariño, dedico a Dios por brindarme la fortaleza para seguir adelante y poder llegar a este momento tan importante de mi vida.

A mis padres Rodolfo Calle y Patricia Cepeda, porque me han apoyado incondicionalmente en este proceso, han sido mi mayor fuente de fortaleza e inspiración para el éxito.

A mis hermanos Andrés, Milca y mi cuñado Rubén, porque han sido un apoyo y me han motivado a conseguir mis objetivos.

A mi sobrino Mateo, quien ha llenado mi vida de luz, esperanza y ternura.

También lo dedico a todas las personas especiales que me han acompañado en mi etapa universitaria y han contribuido tanto a mi formación académica, como personal.

Bryan Israel Calle Cepeda

AGRADECIMIENTO

Agradezco ante todo a Dios por bendecirme siempre y no abandonarme en ningún momento de mi vida.

A mis padres, hermanos, sobrinos e hijo quienes han sido mi inspiración, acompañándome en cada uno de mis pasos, gracias por su amor incondicional y por acompañarme en esta larga travesía.

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por permitirme formar parte de tan prestigiosa Facultad de Ciencias de la Salud.

Agradecerle a mi tutora de Tesis por su paciencia ya que me ha guiado en el desarrollo del presente trabajo.

Diana Carolina Acosta Aldas

Agradezco a Dios por darme la vida y la salud para llegar hasta esta etapa de mi vida.

A mis padres, por su guía, fortaleza, paciencia, porque con su trabajo y sacrificio, hicieron de mí una gran persona que supo el valor de luchar por sus sueños y metas a lo largo de mis estudios.

A mis hermanos, por su apoyo constante y sincero, por sus consejos para seguir adelante en mis estudios.

A la Universidad Nacional de Chimborazo por darme la oportunidad de formarme y cumplir mis sueños.

A los maestros por guiarme en el camino del saber y realizarme como profesional.

A mi tutora por su ayuda, su tiempo y paciencia a lo largo del desarrollo del trabajo.

Bryan Israel Calle Cepeda

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I. INTRODUCCION	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	19
Hematopoyesis	19
Plaquetas	20
Hemostasia	22
Síndrome de Bernard-Soulier (BSS)	26
Manifestaciones Clínicas	27
Pruebas de Laboratorio	29
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	36
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXOS	58

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas en pacientes con Síndrome de Bernard-Soulier.	41
Tabla 2. Pruebas de Laboratorio para el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier	44
Tabla 3. Alteraciones plaquetarias en el Síndrome de Bernard-Soulier	48

RESUMEN

El Síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno hemorrágico hereditario poco común causado por la deficiencia del complejo GPIb-IX-V, principal receptor del factor de von Willebrand y esencial para la adhesión plaquetaria. Se caracteriza principalmente por presencia de macroplaquetas y trombocitopenia. El objetivo del proyecto fue investigar las características clínicas y análisis de laboratorio para el diagnóstico de esta patología mediante una búsqueda bibliográfica. Este informe se llevó a cabo mediante un enfoque cualitativo, nivel descriptivo de diseño documental no experimental, corte transversal y de tipo retrospectivo. La información se recolectó en varias bases de datos como PubMed, SciELO, Elsevier, Blood Research, entre otros, con una población conformada por 52 bibliografías en la cual según con los criterios de inclusión y exclusión se seleccionó una muestra de 30 artículos. Se evidenció que en esta enfermedad la edad no es un factor importante y que los síntomas más importantes son epistaxis (25%), sangrado gingival (22,5%), menorragia (17,5%), seguido de otras como hematomas, sangrado gastrointestinal. Por otra parte, entre los exámenes más utilizados fueron el hemograma (16,9%), extendido de sangre periférica (16,9%), pruebas de agregación plaquetaria (18%) y citometría de flujo (14,4%). También se destacaron los cambios presentes en este síndrome como macrotrombocitopenia, déficit en el complejo de la glucoproteína Ib y disfunción de la agregación con ristocetina. En conclusión, la identificación precisa de las manifestaciones clínicas en conjunto con los exámenes adecuados contribuye a una detección oportuna de esta patología.

Palabras claves: Síndrome, Bernard-Soulier, Trombocitopenia, Plaquetas gigantes, GPIb-IX-V, Pruebas de Laboratorio.

ABSTRACT

Bernard-Soulier syndrome is a rare inherited bleeding disorder caused by a deficiency of the GPIb-IX-V complex, the primary receptor for von Willebrand factor, which is essential for platelet adhesion. The condition is primarily characterized by the presence of macroplatelets and thrombocytopenia. The objective of this project was to investigate the clinical features and laboratory tests used to diagnose this condition through a literature review. The study employed a qualitative approach with a descriptive, non-experimental, cross-sectional, and retrospective design. Information was gathered from various databases, including PubMed, SciELO, Elsevier, Blood Research, among others. A total of 30 articles were selected from an initial pool of 52 references, based on defined inclusion and exclusion criteria. Findings indicated that age is not a significant factor in the manifestation of this disease. The most common symptoms reported were epistaxis (25%), gingival bleeding (22.5%), and menorrhagia (17.5%), followed by other manifestations such as hematomas and gastrointestinal bleeding. The most frequently used diagnostic tests included complete blood count (16.9%), peripheral blood smear (16.9%), platelet aggregation studies (18%), and flow cytometry (14.4%). Key diagnostic findings associated with Bernard-Soulier syndrome include macrothrombocytopenia, glycoprotein Ib complex deficiency, and impaired ristocetin-induced platelet aggregation. In conclusion, the accurate identification of clinical manifestations, combined with the appropriate laboratory tests, is essential for the timely and effective diagnosis of Bernard-Soulier syndrome.

Keywords: Syndrome, Bernard-Soulier, Thrombocytopenia, Giant Platelets, GPIb-IX-V, Laboratory tests.



Mario Nicolas Salazar
Ramos



Revised by
Mario N. Salazar

CAPÍTULO I. INTRODUCCION

El presente trabajo se trató acerca del Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características clínicas para determinar información de esta patología, que poco común y que se le clasifica como un desorden de la coagulación. La principal característica es la disfunción de las plaquetas, que son las encargadas del proceso de coagulación sanguínea, resultando en una trombocitopatía. Para que un hijo desarrolle este síndrome, es necesario que tanto el padre como la madre aporten el gen, lo que indica que esta afección es hereditaria y se transmite a través de un patrón autosómico recesivo¹.

El Síndrome de Bernard-Soulier es una condición poco común que, transmitida de forma autosómica recesiva, aunque presenta una variante aparentemente dominante y se encuentra en el séptimo puesto entre las alteraciones más prevalentes de coagulación. Sus causas se deben a un déficit de función o una ausencia del complejo de glicoproteína Ib-IX-V, receptor principal del factor de von Willebrand, fundamental para la adhesión de las plaquetas al subendotelio. Este complejo está compuesto por cuatro péptidos: GPIb α , GPIb β , GPIX y GPV, los cuales se originan de diferentes genes que pueden sufrir cambios².

Los trombocitos desempeñan un papel importante en diversos procesos, tales como la respuesta inmunitaria, cicatrización y el cáncer, aunque su función primordial se centra en el control de la hemostasia primaria. Cuando se presenta una lesión de vasos sanguíneos, las células del endotelio se separan, lo que revela las fibras de colágeno y membrana basal. El factor von Willebrand (VWF) se adhiere a estas fibras creando un complejo que es identificado por el receptor GPIb-V-IX en la superficie plaquetaria³.

Esta conexión provoca que las plaquetas que están en circulación disminuyan su velocidad al alcanzar la zona lesionada, deteniéndose con el tiempo. Este proceso activa, atrae y agrupa las plaquetas que están cerca del área afectada, formando un tapón plaquetario que, en combinación con los factores de coagulación, ayuda a detener la pérdida de sangre³. Sangrados nasales recurrentes o duraderas, moretones, y hemorragias gingivales son indicativos iniciales del síndrome de Bernard-Soulier. Análisis de agregación plaquetaria y citometría de flujo (que examina la posible falta de la glucoproteína Ib en las plaquetas) son exámenes que facilitan la determinación de esta patología¹.

Se presenta trombocitopenia, macroplaquetas, y modificaciones en el funcionamiento a causa de la disfunción de dicho receptor, lo que provoca sangrados que se manifiesta fácilmente desde hematomas generados con facilidad hasta hemorragias graves durante procedimientos quirúrgicos. En pacientes heterocigotos, el Síndrome de Bernard-Soulier se relaciona con macrotrombocitopenia que puede causar síntomas leves o ser asintomático². Debido al rol fundamental de la GPIIb-V-IX en el proceso hemostático, que contribuye a guiar a las plaquetas al área lesionada, un funcionamiento inadecuado de estas células incrementa considerablemente el riesgo de sangrado³.

Alrededor de todo el mundo, este padecimiento ha sido reportado casi exclusivamente en la descendencia de padres consanguíneos. En países europeos y asiáticos hay una prevalencia estimada en menos de 1 caso por cada 1 000 000 de personas, con mayor predominio del género femenino con un 56% ². No obstante, en una investigación realizada en una pequeña población islandesa de 320.000 habitantes, se han reportado 12 pacientes con esta patología, lo que refleja una prevalencia mayor, 4 por cada 100 000 individuos⁴.

En un estudio realizado en Irán, se calculó una prevalencia, de 1 en 600 000 habitantes. Sin embargo, la incidencia podría ser aún mayor, cerca de 1 por cada 1 000 000 de habitantes, esto debido a problemas en su detección, cuando los pacientes no presentan sintomatología o los análisis no son definitivos, complicando su identificación².

En América del Norte, estudios han indicado que la frecuencia del Síndrome de Bernard-Soulier ha sido estimada en 1 por cada 1 000 000 de personas, razón por la cual se afirma que es una enfermedad infrecuente y en concordancia con otros autores, esto se debe a diagnósticos erróneos lo que obstaculiza en gran manera su investigación clínica⁵.

En Ecuador, no se encontraron datos o estudios que aporten a la investigación acerca del Síndrome de Bernard-Soulier, pruebas de laboratorio y características clínicas, esto tras una búsqueda de información en bases científicas como Scopus, Redalyc, PubMed, Google Scholar, Dialnet, Scielo.

Después de la revisión de la literatura científica en diversas bases de datos, no se observaron datos comprobados acerca de este síndrome en Chimborazo y Riobamba. Por lo mencionado anteriormente se planteó el desarrollo de la presente investigación buscando identificar clínicas mediante una búsqueda bibliográfica de información las características asociadas a este trastorno y los análisis de laboratorio que contribuyan a su descubrimiento.

En el capítulo II se recopiló información científica acerca del tema de investigación planteado, incorporando los temas más importantes en base de libros y artículos para la sustentación del marco teórico.

El capítulo III describió la metodología que se utilizó para esta investigación, resaltando el enfoque, el nivel, diseño, secuencia, cronología de los hechos, criterios de inclusión y exclusión, población, muestra, método de estudio, técnicas, procedimientos y consideraciones éticas.

El capítulo IV agrupó los datos a partir de bibliografía científica, los mismos que se sintetizaron en tablas de resultados junto con su análisis y discusión correspondiente.

El capítulo V expuso las conclusiones a las que se llegaron luego de realizar el trabajo, además se añadieron las referencias bibliográficas y anexos vinculados al trabajo de investigación.

El desorden en estudio surge debido a cambios genéticos que no permite la creación del complejo por medio del retículo endoplasmático y aparato de Golgi. Se produce una serie de cambios cuando hay una mutación en el receptor, lo que impide que el dominio N-terminal de Gplba (que actúa como el sitio de unión para diferentes proteínas de adhesión, receptores y factores de la coagulación) se conecte al factor de von Willebrand. Esto afecta principalmente la hemostasia primaria, lo que impide la captura de plaquetas en el lugar de lesión, además de limitar a la trombina en su función de activar las plaquetas².

La enfermedad se presenta regularmente en la infancia con síntomas como hematomas, hemorragias gingivales y púrpuras. En la mayoría de los casos, los pacientes pueden

experimentar sangrados gastrointestinales y hematuria. Aquellos con desórdenes hereditarios de la hemostasia tienden a tener hemorragias abundantes durante la cirugía².

En un estudio global realizado por Orsini y su equipo, se llegó a la conclusión que la cantidad en el sangrado quirúrgico en individuos con problemas plaquetarios disminuye cuando se aplican terapias antihemorrágicas. se observó que los pacientes que no recibieron dicha intervención tienen un sangrado más severo en comparación de aquellos que si lo recibieron. Con un tratamiento adecuado este tipo de problemas se pueden mitigarse².

En el Capítulo 1 de la Ley Orgánica de Salud destaca que “la atención integral se llevará a cabo a través de la acción colaborativa de todos los miembros del Sistema Nacional de Salud, especialmente en lo que respecta al control de enfermedades no transmisibles, congénitas, crónico-degenerativas, hereditarias y otros problemas prioritarios de salud pública. Incluirá la investigación de sus causas, impacto y magnitud sobre la salud, vigilancia epidemiológica, fomento de hábitos saludables, prevención, recuperación, rehabilitación, reintegración social de los afectados”⁶.

Capitulo II artículo 1 de la Ley Orgánica de Salud establece que “Se llevarán a cabo las medidas requeridas para el aseguramiento de salud, con el objetivo de incrementar su esperanza y elevar su calidad de vida, siguiendo principios de disponibilidad, accesibilidad, calidad y amabilidad con normas de excelencia, en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y sanación. Aquellos que padezcan estas condiciones serán considerados en situaciones de doble vulnerabilidad”⁶.

La realización de este estudio es fundamental para comprender mejor las características clínicas que se van a presentar en pacientes que son diagnosticados con la patología en estudio, además el diagnóstico temprano y el manejo adecuado son cruciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

En base a esto se realizó la siguiente pregunta: ¿Es de utilidad investigar las características clínicas y pruebas de laboratorio del Síndrome de Bernard-Soulier?

Debido a que los síntomas son similares con otras enfermedades hemorrágicas y a su baja prevalencia, su diagnóstico puede ser complicado y tardío. Además, con la falta de conocimiento generalizado sobre el síndrome, conlleva a la aplicación de tratamientos insuficientes e inadecuados, aumentando el riesgo de hemorragias graves entre otras complicaciones. Por ello, es de suma importancia profundizar en el conocimiento de los análisis junto con las manifestaciones clínicas asociados a esta patología.

Este trabajo de investigación permitirá consolidar la información disponible e identificar parámetros de detección claros y precisos para la enfermedad. Al realizar esta revisión, se podrá ofrecer un recurso valioso para los profesionales de la salud, que facilite la identificación temprana del trastorno. Esto no solo permitirá un diagnóstico más oportuno, sino también un tratamiento adecuado, mejorando así el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta rara disfunción plaquetaria.

Los beneficiarios principales de esta investigación serán los profesionales de la salud que día a día se enfrentan a la necesidad de reconocer trastornos hemorrágicos raros. Mediante la identificación de las manifestaciones clínicas más frecuentes y los exámenes de laboratorio, este estudio ofrecerá herramientas útiles para optimizar la detección temprana y evitar de esta forma, complicaciones derivadas de un tratamiento inadecuado. De la misma manera, los pacientes que tienen esta enfermedad serán indirectamente beneficiados al recibir diagnósticos más precisos y oportunos, reduciendo el riesgo de eventos hemorrágicos graves que comprometan su calidad de vida.

Este trabajo buscará ampliar el conocimiento de los mecanismos patológicos y las manifestaciones clínicas del síndrome de Bernard-Soulier, consolidando los hallazgos de la literatura científica disponible. Desde una perspectiva práctica, el estudio proporcionará información sobre las pruebas de laboratorio que permitan mejorar la precisión diagnóstica, fortaleciendo el manejo clínico de los pacientes. La presente investigación tendrá un impacto significativo ya que, puede facilitar a los avances en el diagnóstico y manejo de esta afección, mejorando la calidad de atención de los pacientes afectados por esta enfermedad poco conocida pero potencialmente grave.

El objetivo fue investigar las características clínicas y las pruebas de laboratorio para el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier mediante una búsqueda bibliográfica, estableciendo los siguientes objetivos específicos:

- Analizar las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes diagnosticados con el Síndrome de Bernard-Soulier, mediante la recopilación de la literatura científica.
- Destacar las pruebas de laboratorio más utilizadas que contribuyan al diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier a través del análisis documental de artículos científicos.
- Distinguir las alteraciones plaquetarias en pacientes con el Síndrome de Bernard-Soulier mediante la revisión de documentos científicos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Hematopoyesis

La hematopoyesis es un conjunto de procesos biológicos que desencadenan en la producción de células sanguíneas, tales como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Estas células tienen un ciclo de vida breve, por lo que es necesario un proceso continuo de renovación que se adapte a las necesidades del organismo para mantener sus niveles balanceados a lo largo de la vida⁷ (Anexo 1).

Los hematíes se generan en la médula ósea a través de un mecanismo denominado “eritropoyesis”. La célula madre que da lugar a los eritrocitos se conoce como unidad formadora de brotes eritroides con gran capacidad de multiplicarse. Esta célula da lugar a las unidades de colonias eritroides, que poseen un limitado potencial de producción. Bajo la influencia de varios factores, como la eritropoyetina, se desarrollan los precursores que tienen una diferenciación morfológica reconocible siendo el proeritroblasto, eritroblasto basófilo, eritroblasto policromatófilo, eritroblasto ortocromático, reticulocito y por último el glóbulo rojo maduro⁸.

La formación, multiplicación y desarrollo que da lugar a los distintos tipos de las células hemáticas blancas se conoce como leucopoyesis, y varía según el tipo celular que provienen. Los granulocitos son productos de las Unidades formadoras de colonias granulocitos, eritrocitos, macrófagos y megacariocitos (UFC-GEMM), que a su vez dan origen a las UFC-G iniciando la formación de los precursores: mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, células en cayado y finalmente leucocitos completamente formados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos)⁸.

Durante la monopoyesis, las UFC-GEMM producen las unidades formadoras de colonias monocíticas (UFC-M) que llevan a la generación de monoblastos, promonocitos y monocitos. En la fase de creación de linfocítica, la célula progenitora se origina de la célula madre pluripotente resultando en linfoblastos, prolinfocitos y linfocitos, que maduran en diferentes sitios, entre ellos: la médula ósea, bazo, ganglios linfáticos y timo⁸.

Megacariopoyesis

A lo largo del tiempo se ha aceptado que los trombocitos se derivan de los megacariocitos, sin embargo, los mecanismos por los que se forman y liberan al torrente sanguíneo continúa siendo un tema controvertido. En la última fase de formación megacariocítica, se produce la maduración de su citoplasma, que dará lugar a la formación y su posterior liberación de las plaquetas⁹ (Anexo 2).

El antecesor inicial es la unidad formadora de ráfagas megacariocíticas (BFUMK), produciendo grandes colonias de megacariocitos, después está el CFU-MK, que tiene una capacidad de proliferación más limitada y genera colonias de menor tamaño. Estos se diferencian, alcanzan la madurez y pasan por un proceso de poliploidización hasta convertirse en megacariocitos desarrollados, listos para una producción efectiva de plaquetas promovida por la trombopoyetina y ciertas interleuquinas como la IL-3, IL-6, IL-7^{8,10}.

Trombopoyesis

Una vez que el megacariocito alcanza plena madurez, genera largas extensiones de su citoplasma, llamadas proplaquetas, que más tarde se fraccionarán. El último proceso de división puede suceder dentro del torrente sanguíneo, favorecido por la presión del flujo de sangre. Recientemente se ha identificado la existencia de formas intermedias denominadas preplaquetas, que tienen una forma discoidal relativamente más grandes que la plaqueta¹⁰.

La trombopoyesis finaliza en corto periodo de horas, en el cual casi todo el citoplasma se transforma, dando origen a alrededor de 1000-5000 trombocitos cada uno. La interacción con el colágeno tipo I en el primer espacio restringe la producción prematura de proplaquetas y la liberación al compartimento medular¹⁰.

Plaquetas

Los fragmentos celulares que desempeñan un papel importante para el desarrollo de la hemostasia son las plaquetas, ellas cumplen una función clave en los desórdenes

hemorrágicos y trombóticos. Estas células anucleadas se originan debido a la fragmentación citoplasmática del megacariocito y su fisiología se regula de acuerdo con su estructura, mecanismos de señalización y su sistema metabólico. Su participación en muchas funciones homeostáticas, así como su fácil obtención para investigaciones, ha justificado su utilización como modelo experimental resultando de gran valor en los campos de la biología celular⁹.

Las plaquetas son células sin núcleo con una forma discoide que miden aproximadamente 0.5 - 3.0 μm . Su desarrollo proviene de los megacariocitos mediante un proceso conocido como endomitosis. La hormona responsable de garantizar el correcto desarrollo de los trombocitos es la trombopoyetina. A diferencia de la eritropoyetina que se produce principalmente en el hígado y en el riñón, la trombopoyetina se sintetiza en la médula ósea y el músculo liso, que a su vez se elimina por medio de las mismas plaquetas que genera, lo que significa que, a mayor destrucción de plaquetas, se encontrará mayor concentración de trombopoyetina en la circulación^{7,11} (Anexo 3).

Cada uno de los megacariocitos genera alrededor de 2.000 plaquetas después de un proceso de maduración en la médula que dura entre 4 y 5 días. Tras ser liberadas de la médula ósea, estas células ingresan al torrente sanguíneo donde sus valores normales oscilan entre 150 a 400 mil por μL . No hay una reserva plaquetaria en la médula, y por lo general, el 20% permanece en el bazo, mientras que el 80% de ellas están en circulación⁹.

La función primordial de los trombocitos es activarse al atravesar un endotelio que ha sufrido daños para generar agregaciones. Presentan rápidamente receptores en su membrana y pseudópodos, mientras se unen a componentes del subendotelio y construyen el tapón hemostático. Dado que las plaquetas poseen una vida media cerca de diez días, un adulto promedio necesita producir alrededor de 1×10^{11} plaquetas diariamente, una tasa de fabricación que puede elevarse de 10 a 20 veces en situaciones de necesidad⁹.

Las plaquetas contienen diversos organelos importantes, entre los cuales se destacan los lisosomas, mitocondrias, peroxisomas, gránulos alfa y gránulos densos. Estos últimos desempeñan un papel crucial en la coagulación, ya que tienen factores esenciales. Los gránulos alfa contienen los factores V, VIII, factor de von Willebrand, selectina P, fibronectina, trombospondina, fibrinógeno, β -tromboglobulina, factor plaquetario y el factor

de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Por otro lado, los gránulos densos albergan adenosín difosfato (ADP), serotonina y calcio. Además, el citoplasma puede incluir otros compuestos como epinefrina, norepinefrina, citocinas y óxido nítrico¹¹ (Anexo 4).

Hemostasia

El proceso que se encarga de mantener la circulación de la sangre dentro de los vasos sanguíneos se lo conoce como hemostasia. Este mecanismo abarca tanto las funciones anticoagulantes, como las reacciones que se producen cuando un vaso sanguíneo se lesiona, incluyendo la coagulación y su disolución. La hemostasia constituye un mecanismo que, a través de un proceso intrincado, realiza dos funciones fundamentales^{12,13} (Anexo 5).

- Evitar la coagulación sanguínea en el organismo, de manera que permita la circulación adecuada del fluido en los vasos sanguíneos.
- Eliminar fugas de sangre del espacio intravascular que ocurre por medio de la lesión en un vaso sanguíneo comprometiendo su continuidad.

Esta última función se lleva a cabo por medio de la creación de una red de fibrina que también suministrará los componentes necesarios para restaurar las paredes del vaso, y cuando ya no es requerida, este mismo mecanismo se encargará de su eliminación mediante el proceso de destrucción. Este procedimiento debe ejecutarse de forma rápida, específica y con un control preciso, ya que, una falla conlleva graves consecuencias produciendo hemorragias y trombosis⁷. Su estudio, se clasifica en varias etapas que son: la fase vascular, hemostasia primaria, hemostasia secundaria, regulación antitrombótica y la fibrinólisis. Sin embargo, es esencial tener en cuenta que todas las etapas se realizan casi al mismo tiempo¹².

Fase vascular

El endotelio saludable genera las moléculas clave que previenen la trombosis, además de sintetizar compuestos que actúan contra las plaquetas, que evitan la coagulación y elementos antiinflamatorios. En un endotelio en buen estado, se desarrollan elementos como prostaciclina (PGI₂) el óxido nítrico (NO), que son sustancias que dilatan los vasos y mantienen a las plaquetas en reposo e inactivas¹².

La primera reacción que ocurre tras la ruptura del vaso sanguíneo es la constricción del mismo, lo que ayuda a minimizar la pérdida de sangre. Al romperse el endotelio, libera al factor de von Willebrand (FvW) almacenado en los cuerpos de Weibel-Palade, que es necesario para que las plaquetas se activen y se adhieran al colágeno. También se libera factor tisular (TF), que es fundamental para el inicio del proceso de coagulación¹².

Hemostasia primaria

Este proceso comienza apenas unos segundos tras la lesión, con la unión de las plaquetas a las paredes vasculares para frenar la pérdida de sangre en vénulas, pequeñas arteriolas y capilares. Se lleva a cabo una vasoconstricción que desvía la sangre de la zona dañada, mientras que los trombocitos se fijan a la pared del vaso afectado, liberando el contenido de los gránulos e interactuando con otras plaquetas, estableciendo la base del primer tapón plaquetario. Asimismo, estas células juegan un rol en la activación de coagulación al ofrecer una superficie adecuada para la formación de complejos enzimáticos. El tapón plaquetario se genera a través de la combinación de varios mecanismos^{13,14}:

- Adhesión plaquetaria al subendotelio vascular que ha sufrido daño (facilitada por el factor de von Willebrand).
- Agregación primaria de las plaquetas cuando se activa el receptor glucoprotéico IIb/IIIa, lo que permite que se conecten entre sí.
- Agregación secundaria de otras plaquetas al tapón formado a causa de la liberación de compuestos intraplaquetarios.
- Consolidación del coágulo y su retracción.
- Establecimiento del tapón hemostático final mediante la creación del polímero de fibrina.
- Finalización del sangrado y comienzo de los procesos de restauración del vaso afectado.

Hemostasia secundaria

Se distingue por la activación del proceso de coagulación, en el que se identifican dos vías primordiales: la vía extrínseca, que comienza por lesión en el tejido, y la vía intrínseca, que se activa al entrar en contacto con superficies irregulares de los vasos. Ambas operan de manera conjunta para asegurar una respuesta adecuada ante un daño en los vasos sanguíneos. Las dos vías se unen en la vía común, donde se activa el factor X lo que lleva a la producción de trombina, una enzima esencial en la creación de fibrina¹⁵.

Cascada de la coagulación

Es un procedimiento que facilitará a la activación de los elementos de coagulación, crucial para detener la hemorragia cuando ocurre una herida. Esta conversión es posible gracias a la trombina que actúa directamente sobre el fibrinógeno, una proteína soluble del plasma, convirtiéndose en fibrina y crea una red que refuerza el tapón inicial, estabilizando así el coágulo¹⁵ (Anexo 6).

Vía extrínseca: Todo comienza con la interacción del factor tisular (FT) en circulación con el factor VII, luego los factores IX y X se activan con la asistencia del complejo FVIIa-FT, transformándose en FIXa y FXa lo que intensifica en sistema activado del factor VII. El factor Xa desempeña un papel vital en este proceso de la coagulación ya que se encarga de activar la protrombina¹⁵.

Vía intrínseca: Se origina con la activación del factor XII, el cimógeno AMP, la precalicreína y el factor XI. Posteriormente, el factor XIa activará el FXI y formará un complejo con el FVIII, que está unido al factor von Willebrand. Juntos, estos activarán el factor X, integrándolo en la vía común para estimular la protrombina¹⁵.

Vía común: Forma la trombina, actúa sobre el fibrinógeno promoviendo su polimerización y desarrollando redes de fibrina, activando el FXIII, el cual consolida el coágulo. Esta trombina estimulará los FVIII y FV que son importantes en la activación del FX, FII y FXI contribuyendo a la agregación irreversible. Esto retroalimenta la vía intrínseca impulsando

el inhibidor de la fibrinólisis por trombina, evitando que la plasmina detenga la coagulación¹⁶.

Regulación antitrombótica

El endotelio saludable desempeña un papel esencial en esta regulación. El inhibidor del factor tisular (IFT) se asocia con el factor Xa, neutralizándolo e inhiben al FT, contribuyendo así a evitar la producción de trombina. Por otro lado, la trombina también posee propiedades que ayudan a prevenir la trombosis; al unirse a la trombosmodulina (TM) facilita la activación de la proteína C, que, junto a la proteína S, que es su cofactor, se ocupa de hidrolizar los factores V y VIII de la coagulación limitando así la formación del coágulo¹².

Además, la antitrombina (AT) actúa inhibiendo a la trombina de manera directa, y su actividad se ve incrementada al unirse a un glucosaminoglucano (GAG), que puede ser el heparán sulfato o la heparina. Las proteínas que pueden regular el proceso antitrombótico como IFT, TM y AT son producidas por el endotelio. En el hígado se sintetiza la Proteína C y la Proteína S¹².

Fibrinólisis

Este es el mecanismo de degradación del trombo. Los almacenamientos de fibrina son descompuestos por una enzima se genera a partir del plasminógeno a través del activador tisular de plasminógeno (t-PA), el cual es la plasmina. La urokinasa (u-PA) también actúa como un activador de la plasmina. Esta enzima actúa en los polímeros del fibrinógeno, resultando en productos derivados de fibrinógeno, así como en la fibrina estable, es decir, aquella que tiene enlaces cruzados gracias al factor XIII, lo que produce los dímeros-D¹².

Estos se encuentran de manera habitual en el plasma, sin que necesariamente indiquen la existencia de un coágulo, cualquier situación que cause un aumento de trombina puede generar cantidades diminutas de fibrina y provocar la creación de dímeros-D, como en casos observados de cáncer, durante el embarazo e incluso asociado con la edad. Cuando sus niveles superan lo considerado normal por los laboratorios (<500 ng/ml) se interpretan como un indicativo del tamaño de un coágulo reciente. Además, existen factores que inhiben la

fibrinólisis como el inhibidor del activador de plasmina 1 (PAI-1) que impide la acción al u-PA o t-PA y, así como también, la α 2-antiplasmina que actúa sobre la plasmina¹² (Anexo 7).

Síndrome de Bernard-Soulier (BSS)

Este padecimiento (descrito en 1948 por primera vez por los hematólogos franceses Jean Bernard y Jean-Pierre Soulier), es el resultado de una falta de la glicoproteína Ib, que actúa como receptor para el factor de von Willebrand. Como consecuencia, las plaquetas no logran adherirse adecuadamente a la zona donde se produce la herida como sería lo habitual. Aquellos que sufren de BSS presentan plaquetas significativamente más grandes del tamaño promedio^{1,17,18}.

La enfermedad se trata de una condición rara que se hereda de manera autosómica recesiva, aunque existe una variante que parece ser de herencia dominante, y esta ocupa entre los trastornos de coagulación más frecuentes apenas el séptimo puesto; Se presenta una alteración o falta del complejo de glicoproteína (GP) Ib-IX-V, que actúa como el principal receptor del factor de von Willebrand, esencial para la adhesión de las plaquetas al subendotelio. Este complejo se compone de cuatro péptidos: GPIb α , GPIb β , GPIX y GPV, los cuales provienen de diferentes genes que pueden sufrir cambios^{2,17,18}.

A causa de la falla en ese receptor, la patología se caracteriza por la presencia de trombocitopenia, macroplaquetas y alteraciones en la función plaquetaria lo que da lugar a hemorragias que se expresan a través de hematomas generados con mucha facilidad y sangrados graves durante procedimientos quirúrgicos. En individuos heterocigotos, la disfunción se relaciona con síntomas leves o ausencia de ellos y tiene una función plaquetaria aparentemente normal².

Etiología

En las cuatro partes del complejo, se observan alteraciones genéticas en las tres siguientes: GPIb-alfa, GPIb-beta y GPIX. En investigaciones llevadas a cabo en 211 familias con BSS, se localizaron aproximadamente 112 mutaciones. Estas eran homocigotas y se originaban a

partir de matrimonios entre parientes, lo que ocurre debido a que estas personas son portadoras, pero que no presentan sintomatología^{19,20}.

La mutación se hereda de manera autosómica dominante, y se localiza principalmente en los genes GP1BA, GP1BB, GP9, que pueden ocurrir son heterogéneas y estas pueden manifestarse por deleciones, inserciones, con cambios en el marco, sentido erróneo. Han existido casos raros de herencia autosómica dominante que se han heredado con patrones autosómicos recesivos¹⁹.

El síndrome de Bernard Soulier bialélico (SBSb) se refiere a aquellos individuos que presentan alteraciones en ambos alelos (herencia autosómica recesivo). Por el contrario, el monoalélico (SBSm) se caracteriza por tener una mutación en un solo alelo (herencia autosómica dominante). Cuando hay un déficit funcional en variantes bialélicas debido a deleciones, inserciones o mutaciones sin sentido, se genera una disfunción en el complejo GPIb, lo que impide su interacción con el receptor de von Willebrand y la trombina¹⁹.

Epidemiología

Al ser una enfermedad poco frecuente, solo se han informado 100 casos en poblaciones como Japón, Europa y América del norte, ya que esta afección es extremadamente rara es probable que sea mayor debido a diagnósticos erróneos fácilmente confundibles con otras enfermedades y falta de notificación de casos, pero se ha estimado una prevalencia inferior a 1/1 000000, y, debido a que son mutaciones de origen autosómico, suele presentarse tanto en mujeres como en hombres^{20,21,22}.

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes con BSS muestran un conjunto de síntomas como hemorragias nasales (epistaxis), sangrado habitual en la piel y encías junto con hemorragias severas como resultado de lesiones, traumatismos e intervenciones quirúrgicas. Los episodios de sangrado suelen ser prolongados, que, por lo general llegan a tener un número de plaquetas reducido (trombocitopenia) y plaquetas de mayor tamaño en comparación con la población saludable^{6,18}.

En situaciones raras, los afectados pueden experimentar vómito con sangre (hematemesis) o evacuaciones sanguinolentas a consecuencia de sangrado en el tracto digestivo. Durante la juventud, el síndrome de Bernard-Soulier tiende a provocar más complicaciones en el género femenino que en el masculino, ya que durante la menstruación y el parto existe un alto riesgo de sangrado abundante²³. Esto se determina mediante el número de trombocitos que tiene cada paciente ya que se han observado recuentos que van de 20.000/uL a 140.000/uL²⁴.

Este trastorno puede pasar desapercibido en los pacientes hasta que el valor de plaquetas disminuye y se presentan los síntomas antes descritos, también existen los sangrados severos post quirúrgicos o posterior a algún trauma. Los pacientes en algunos casos llegan a desarrollar anemia ya que esto se da por consecuencia de sangrados frecuentes como en los periodos menstruales en mujeres²⁴.

Diagnóstico

En la actualidad, no hay un acuerdo sobre una única evaluación que pueda identificar todos los trastornos relacionados con la funcionalidad de las plaquetas, por lo que, es necesario contar con un historial clínico exhaustivo y realizar varios exámenes bajo la supervisión de un médico especialista en los trastornos de la coagulación²⁴ (Anexo 8).

Generalmente, se observan irregularidades en diversos análisis, el tiempo de sangría suele ser más extenso de lo habitual. En un extendido de una muestra sanguínea bajo el microscopio, se puede presentar plaquetas de gran tamaño. Este análisis, suele ser reemplazado por exámenes más específicos; el tiempo de cierre (que evalúa el tiempo en que tarda en formarse un tapón plaquetario en una muestra de sangre) es más prolongado de lo normal²³.

En la prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina, las plaquetas no tienden a agruparse como se espera. Además, exámenes como la citometría de flujo facilita la detección de una cantidad disminuida o la ausencia total de los receptores GPIb/IX/V del factor de von Willebrand en la superficie plaquetaria, siendo esta una prueba diagnóstica. Las pruebas genéticas también ayudan a corroborar su detección²³.

Tratamiento

La mayoría de las personas que padecen la patología necesitan recibir atención médica antes de someterse a cirugías, tras sufrir lesiones o accidentes. En ciertas situaciones, se puede requerir medicamentos para manejar epistaxis severas u otros episodios de sangrado, como menstruaciones abundantes. Las alternativas de tratamiento que se pueden administrar son^{23,25}:

- Factor VIIa recombinante
- Medicamentos que inhiben la fibrinólisis, como el ácido tranexámico
- Desmopresina
- Suplementos de hierro para combatir la anemia resultante de hemorragias prolongadas o excesivas.
- Selladores de fibrina
- Terapias hormonales, como anticonceptivos o dispositivos intrauterinos (DIU) con levonorgestrel, para controlar la menorragia.
- En situaciones quirúrgicas, pueden requerirse transfusiones de plaquetas en casos graves de hemorragias.

Pruebas de Laboratorio

Hemograma y Extendido de Sangre periférica

Un recuento plaquetario entre 20 y 100 mil x mm³ son característicos en la mayoría de los individuos con esta enfermedad. No obstante, se ha documentado valores tan bajos como 10 mil x mm³. En un extendido sanguíneo es común observar disminución en el número de plaquetas, así como la presencia de macroplaquetas. Al existir incertidumbre si la cantidad de plaquetas ha aumentado, se puede verificar el volumen plaquetario medio (VPM) en el analizador hematológico. Un VPM mayor a 12,4 fl tiene una alta probabilidad de un aumento en su dimensión¹⁹ (Anexo 9).

Una biometría hemática completa y el frotis de sangre periférica deben ser realizados como pruebas para obtener una orientación inicial. El conteo de plaquetas brinda datos cruciales e

importantes para conducir los siguientes pasos en la evaluación del diagnóstico de este tipo de trastornos. En caso de que el recuento sea normal, pero exista la sospecha de una afección hereditaria, se sugiere la revisión de la función trombocítica. La presencia de trombocitos con tamaño normal, pero con cifras bajas se asocia a varios trastornos plaquetarios hereditarios (IPDS) y adquiridos, y la macrotrombocitopenia (trombocitopenia con gran tamaño plaquetario) puede observarse en la enfermedad de Bernard-Soulier²⁶.

Además, los analizadores hematológicos automatizados recientes ofrecen un índice plaquetario adicional, conocido como la fracción de plaquetas inmaduras (IPF), en relación con las plaquetas maduras. Estas plaquetas son las que han sido generadas recientemente y se liberan en la sangre periférica desde la médula ósea, actuando de forma similar a los reticulocitos. La cantidad y su proporción inmadura indican la velocidad a la que se producen, lo que refleja la actividad trombopoyética²⁶.

La Fracción de Plaquetas Inmaduras (FPI) puede distinguir las enfermedades plaquetarias hereditarias debido a la insuficiencia medular adquirida. Una investigación reveló que la FPI tiende a ser mayor en los trastornos hereditarios que en la trombocitopenia autoinmune y otras razones de trombocitopenia; no obstante, es necesario realizar una evaluación más profunda de la sensibilidad y especificidad diagnósticas²⁶.

Los detalles sobre el tamaño, cantidad y morfología de los trombocitos pueden conseguirse a través de un extendido sanguíneo. Aunque la biometría hemática puede ofrecer datos sobre el número y dimensiones de las plaquetas, puede resultar impreciso en casos de micro y macrotrombocitopenia. El tamaño es significativo en cuanto al diagnóstico, especialmente en relación con la cantidad trombocítica presente²⁶ (Anexo 10).

Se puede estimar de manera aproximada al comparar el diámetro con los eritrocitos normales. La trombocitopenia acompañada de plaquetas grandes (alrededor de 3-7 μm de diámetro, que es similar al diámetro de un glóbulo rojo normal) o gigantes (de 10-20 μm de diámetro, que superan el tamaño normal de los hematíes) puede indicar condiciones de trastornos hereditarios macrotrombocitopénicos²⁶.

Volumen Plaquetario Medio

El tamaño de las plaquetas se puede estimar a través del volumen plaquetario medio (VPM) y la identificación de plaquetas relativamente grandes, normalmente se señala mediante analizadores hematológicos automatizados. Según un estudio, un MPV superior a 12,4 fL mostró una especificidad del 89% y una sensibilidad del 83% para distinguir los trastornos plaquetarios hereditarios de la púrpura trombocitopénica inmune (ITP)²⁶.

Tiempo de Sangría

Establece el tiempo que necesita para que se detenga el sangrado provocado por un corte realizado en pequeños vasos sanguíneos superficiales. Se divide en dos procedimientos que se describirán a continuación:

Técnica de Ivy

Inicia desinfectando el área del antebrazo con alcohol al 80%, luego se coloca un esfigmomanómetro con una presión constante de 40 mmHg. A continuación, se realiza una incisión con una lanceta desechable (1 mm de ancho por 1 cm de largo). Finalmente se activa el cronómetro y para absorber las gotas de sangre usar papel filtro cada 30 segundos sin tocar el borde de la herida para impedir la separación del coágulo hasta que el sangrado se detenga. Los valores de referencia son de 2 a 5 minutos²⁷.

Técnica de Duke

Primeramente, se desinfecta el lóbulo de la oreja con alcohol al 80%, después se utiliza una lanceta para realizar una punción, luego se debe recoger cada gota de sangre con papel filtro, cada 30 segundos sin tocar la herida. El tiempo es contabilizado por un cronómetro desde que inicia la técnica hasta que cese la hemorragia. Sus valores normales oscilan entre 1 a 3 minutos²⁷.

Exámenes de función plaquetaria

Agregometría por transmisión de luz

La agregometría por transmisión de luz (LTA) se considera el examen más común para evaluar la función plaquetaria. Esta técnica utiliza el plasma rico en plaquetas junto a varios activadores plaquetarios como adenosín difosfato (ADP), epinefrina, ácido araquidónico (AA), colágeno, y ristocetina. De acuerdo con las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), se puede implementar un "panel de extensión" de activadores plaquetarios, que incluye el péptido que activa el receptor de trombina TRAP-6 (PAR1) (PAR1-AP), y el mimético del tromboxano A₂, U46619²⁶.

La LTA evalúa las alteraciones en la turbidez o densidad óptica que los agonistas provocan en el plasma rico en plaquetas. Entre los aspectos evaluados se encuentra la velocidad de agregación plaquetaria, el cambio de forma, porcentaje de agregación al final del tiempo de observación, la duración de la fase de retraso, el porcentaje máximo de agregación, desagregación y la presencia de una "onda secundaria" provocada por epinefrina. Un deterioro en la agregación plaquetaria al reaccionar con más de un activador indica un trastorno hereditario plaquetario. La falta de respuesta a la ristocetina indica el síndrome de Bernard-Soulier²⁶ (Anexo 11).

El incremento de la agregación de las plaquetas al responder a concentraciones reducidas de ristocetina sugiere la enfermedad de von Willebrand (vWD) de tipo plaquetario, originada por un fenotipo de ganancia de función de la GPIIb/IIIa, que exhibe mayor afinidad por el vWF, lo que resulta a la adhesión de los multímeros de vWF más grandes a las plaquetas en reposo, así como su retiro del flujo sanguíneo, diferenciándolo así del Síndrome de Bernard-Soulier²⁶.

Agregación plaquetaria con Ristocetina

Los estudios de agregación plaquetaria (conocidas también como agregometría por transmisión de luz) muestran una mínima respuesta al uso de la ristocetina, la cual no se normaliza con la incorporación de plasma normal. Esta particularidad es útil para diferenciar

el síndrome de Bernard-Soulier de la enfermedad de von Willebrand. Las reacciones al colágeno, al ADP, y al ácido araquidónico se encuentran normales. Por el contrario, hay algunos pacientes en los que la agregación plaquetaria en respuesta a la trombina es inferior³.

La evaluación de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) se emplea como un análisis *in vitro* para verificar la existencia y la correcta función del complejo de la glucoproteína plaquetaria GP Ib α -V-IX y el factor de von Willebrand (VWF) y generalmente se efectúa usando el plasma rico en plaquetas (PRP). La alteración en la respuesta de VWF/GPIb α -V-IX se cuantifica en relación con varias concentraciones de ristocetina y puede señalar deficiencias en la actividad del GPIb α -V-IX o en el factor VWF²⁸ (Anexo 12).

Los ensayos que se basan en RIPA comprenden un método adicional para examinar esta conexión, ayudando a determinar si los defectos hallados a través de RIPA residen en el VWF o en GPIb α -V-IX. En otras palabras, la recuperación de un rastro anormal de RIPA después de mezclar el plasma rico en plaquetas con plasma normal y volver a ponerlo en contacto con ristocetina a 1,0 mg/ml sugiere una alteración en la función/cantidad de VWF²⁸.

Citometría de Flujo

La citometría de flujo aplicada a la glucoproteína plaquetaria actúa como la prueba que confirma el diagnóstico. Revela una disminución significativa de las proteínas CD42a (GPIX) y CD42b (GPIb-alfa). Debido a que este procedimiento solo necesita pequeñas cantidades de sangre, esta se adapta muy bien a pacientes recién nacidos, bebés y niños pequeños³.

Esta técnica evalúa las densidades específicas de los receptores de los trombocitos, siendo muy valiosa para identificar el síndrome de Bernard-Soulier, ya que se vincula con la carencia de una glicoproteína en lugar de su funcionalidad. Este procedimiento permite examinar la capacidad de expresión de las proteínas superficiales de las plaquetas en el BSS²⁴ (Anexo 13).

La citometría de flujo es fundamental puesto que se detecta una interacción normal con los anticuerpos anti-CD41 (GPIIb) y CD61 (GPIIIa), mientras que la conexión es anormal con

CD42a (GPIX), CD42b (GPIb α), CD42c (GPIb β) y CD42d (GPV), lo que indica la presencia de esta patología. Asimismo, ofrece información clave sobre el conteo de plaquetas y plaquetas reticuladas, las cuales son aquellas formas inmaduras que tienen un mayor tamaño que las plaquetas envejecidas^{24,29}.

Microscopía Electrónica

Aunque no es una prueba en sí, la investigación en biología de las plaquetas a través de técnicas de microscopía electrónica cuenta con una historia extensa y significativa. Poco tiempo después de que se comenzara a utilizar el microscopio electrónico, aparecieron los primeros análisis estructurales de los trombocitos usando este procedimiento. En la microscopía electrónica de transmisión (MET), un haz de electrones se envía por medio de una sección delgada para examinar las estructuras internas. A través de esta técnica, se pueden revelar las alteraciones ultraestructurales de las plaquetas, que llevan al diagnóstico de enfermedades^{2,30}.

Con el desarrollo de apropiados protocolos de fijación, la EM se ha convertido en una herramienta esencial para el estudio de las plaquetas, tanto para investigaciones como para diagnósticos clínicos. En la actualidad, estas técnicas siguen siendo instrumentos relevantes en los estudios de la hemostasia ya que, mientras las técnicas de microscopía electrónica continúan avanzando, surgen nuevas modalidades de imágenes contribuyendo de mejor manera a la detección de patologías³⁰.

Pruebas Moleculares

Aunque las pruebas para medir la funcionalidad plaquetaria han sido muy costosas y complejas, generalmente los resultados no suelen ser definitivos en los individuos evaluados. Es por esta razón que los análisis genéticos son de gran ayuda en estos pacientes, pero debido al alto número de los genes existen inconvenientes. La creación de métodos de secuenciación de nueva generación ha incrementado la eficiencia y reducido los costos en el diagnóstico de diversas afectaciones como el BSS².

Los análisis moleculares que también pueden ser cruciales en la detección del síndrome de Bernard-Soulier se basan en la secuenciación de las áreas codificantes y no codificantes de los genes GPIb α , GPIb β y GPIX. Recientemente, la secuenciación de nueva generación (Next-Generation sequencing) se ha adaptado para funcionar como un método de diagnóstico molecular^{2,31} (Anexo 14).

De este modo, un número creciente de laboratorios y empresas a través de diversos ensayos han logrado ofrecer servicios que abarcan desde la identificación y caracterización de microorganismos causantes de enfermedad, diagnóstico de cáncer, detección de polimorfismos genéticos, etc. Los estudios genéticos y de la biología molecular sigue en constante evolución y es posible que se pueda distinguir muchas variantes más del síndrome de Bernard-Soulier que aún son desconocidas³¹.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Enfoque

El proyecto tuvo un enfoque cualitativo puesto que se centró en obtener información actualizada en las diferentes bases de datos científicas sobre las pruebas de laboratorio y características clínicas de la enfermedad. No se aplicó la estadística como base metodológica, lo que descartó la utilización de grandes cantidades de datos numéricos.

Tipo de investigación

Según el nivel: Este estudio fue de tipo descriptivo, debido a que se analizó las características clínicas y pruebas de laboratorio para el diagnóstico la patología a través de una revisión bibliográfica.

Según el diseño: Documental no experimental, puesto que se basó en la búsqueda, análisis e interpretación de la información y no se vieron afectadas las variables.

Según la secuencia temporal: La investigación fue de corte transversal, puesto que se llevó a cabo en un solo momento, en el cual se recopilaron los datos para su análisis, obteniendo un solo grupo de resultados.

Según la cronología de los hechos: De tipo retrospectivo, puesto que se analizó la información en las bases de datos científicas publicadas en años anteriores.

Población y Muestra

Población

En la presente investigación, la población de estudio estuvo comprendida de 52 artículos científicos publicadas en las diversas bases de datos científicas que contengan información relevante acerca de las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio de la patología.

Muestra

Luego de aplicar criterios de selección, la muestra estuvo comprendida de 30 artículos científicos relacionados tema de investigación de hasta 10 años de ser publicadas y se seleccionó de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos científicos que proporcionen información relevante acerca del Síndrome de Bernard-Soulier, las pruebas de laboratorio y características clínicas.
- Revisiones bibliográficas publicadas desde el 2014 hasta el 2024.
- Artículos que se encuentren disponibles en las diversas bases de datos científicas.

Criterios de exclusión

- Artículos publicados hace más de diez años en las bases de datos científicas.
- Revisiones bibliográficas que no tengan fuentes confiables
- Artículos científicos con información incompleta acerca del tema.

Método de Estudio

Se desarrolló un análisis y una síntesis de la información obtenida de diversos artículos científicos, libros, revistas, vinculados con la temática de la investigación.

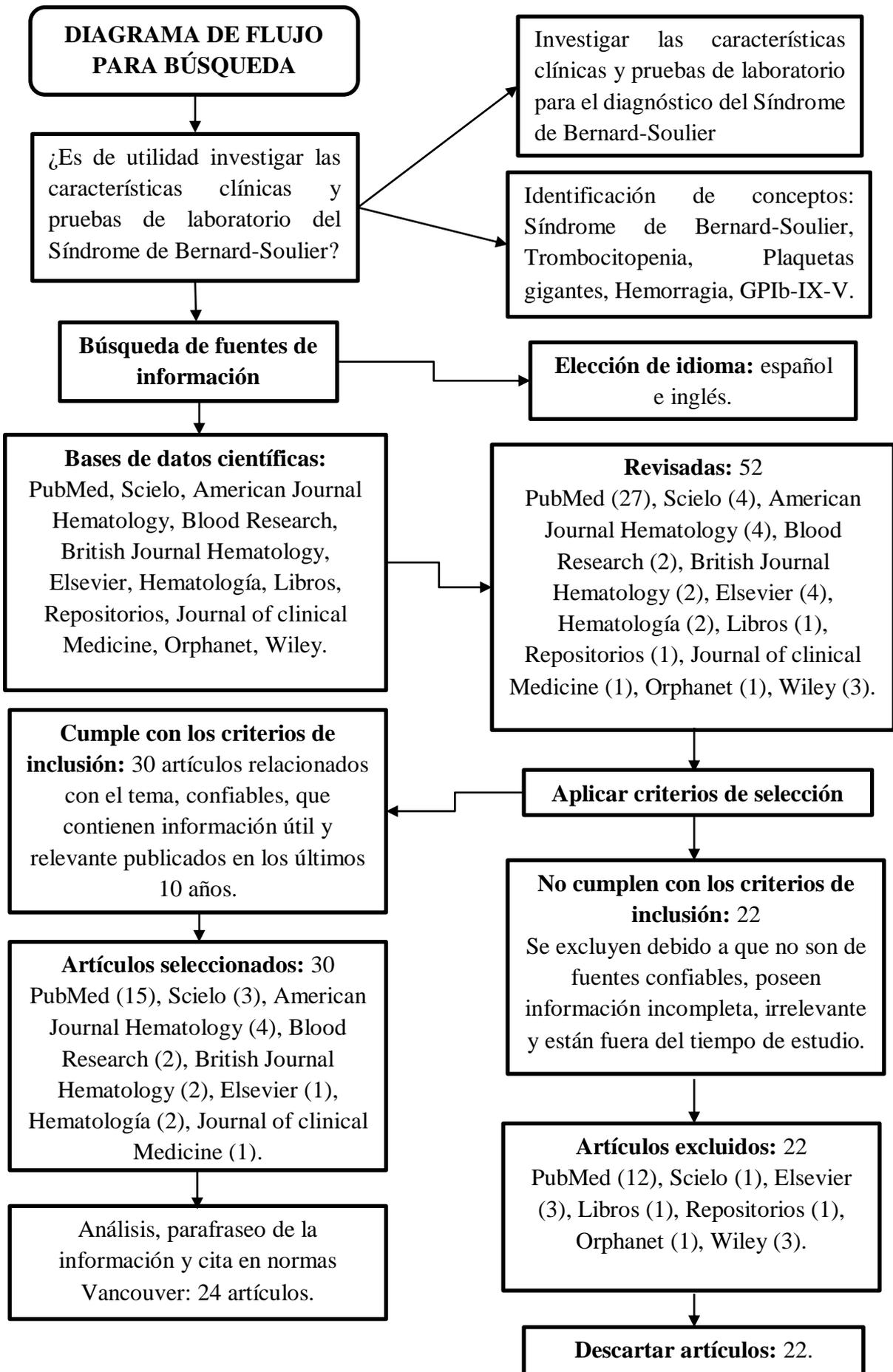
Técnicas y Procedimientos para la recolección de datos

Técnica: Observación y recolección de datos.

Instrumento: Se revisaron los artículos obtenidos en las bases de datos científicas para su respectiva recolección y análisis de la información.

Consideraciones Éticas

El presente proyecto de investigación fue de revisión bibliográfica, y se centró en la recolección de datos en fuentes confiables, por lo que no fue necesario un comité de ética puesto que no se manipularon muestras biológicas.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En base a la revisión bibliográfica de artículos y el análisis de los mismos, en el presente capítulo se presentan los resultados obtenidos, dando de esta manera el cumplimiento a los objetivos planteados.

En la Tabla 1 se pueden observar las manifestaciones clínicas más frecuentes que se presentan en la afección de acuerdo con diversas fuentes bibliográficas que se analizaron.

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas en pacientes con Síndrome de Bernard-Soulier

N°	Autor	Año	Población	Género		Edad	Características Clínicas
				Masculino	Femenino		
1	Sahoo et al ³² .	2019	426 pacientes	403	23	De >1 a <7 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Sangrado de mucosas (oral y encías) • Sangrado Gastrointestinal • Hematomas
2	Blaauwgeers et al ³³ .	2020	96 pacientes	35	61	De 28 a 57 años	<ul style="list-style-type: none"> • Menorragia • Hemorragia posparto
3	Bragadottir et al ⁴ .	2015	60 pacientes	34	26	De 12 a 77 años	<ul style="list-style-type: none"> • Hematomas • Epistaxis • Sangrado gingival • Menorragia • Anemia
4	Shahverdi et al ³⁴ .	2017	1 paciente	-	1	3 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Hematomas corporales
5	Ghallussi et al ³⁵ .	2020	1 paciente	1	-	< 1 año	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Petequias • Sangrado gingival
6	Demirci et al ³⁸ .	2022	1 paciente	-	1	24 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis

							<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado gastrointestinal • Sangrado gingival
7	Durai et al ³⁹ .	2023	1 paciente	-	1	26 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Sangrado gingival • Menorragia • Anemia
8	Bhadra & Chakraborty ⁴⁰ .	2020	1 paciente	-	1	31 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Sangrado gingival • Sangrado gastrointestinal • Anemia
9	Kanda et al ⁴² .	2017	1 paciente	-	1	14 años	<ul style="list-style-type: none"> • Menorragia • Anemia • Palidez
10	Bhayva et al ⁴³ .	2023	1 paciente	-	1	20 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Sangrado gingival • Menorragia • Meleno
11	Sánchez et al ⁴⁴ .	2014	8 pacientes	2	6	De 20 a 60 años	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Sangrado gingival • Sangrado gastrointestinal • Menorragia
12	Karaman et al ⁴⁵ .	2016	50 pacientes	-	50	De 12 a 17 años	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Epistaxis • Menorragia • Sangrado gingival

Análisis

En la tabla 1 se resaltan las características clínicas más frecuentes en pacientes con Síndrome de Bernard-Soulier. Entre las manifestaciones se presenta la epistaxis (25%) y sangrado gingival (22,5%), siendo estas las principales características en los pacientes, seguido por menorragia (17,5%), hematomas (10%), sangrado gastrointestinal (10%) y anemia (10%). Petequias (2,5%) y hemorragias posparto (2,5%) son los hallazgos clínicos que se encuentran en menor proporción. Además, se evidenció que los síntomas predominan en el género femenino debido a la menstruación y parto con un rango de edad variable, por lo que se puede decir que la patología se presenta en cualquier etapa de vida.

Discusión

Autores como Sahoo et al.³², Shahverdi et al.³⁴ y Demirci et al.³⁸, concuerdan que la manifestación clínica más frecuente que se presenta en los pacientes con la enfermedad es la Epistaxis, al igual que Bhadra et al.⁴⁰, Bhayva et al.⁴³. Sánchez et al.⁴⁴ afirma que esta manifestación clínica suele estar presente en las trombopatías ocasionando en algunos casos complicaciones de origen hemostático. Karaman et al.⁴⁵ por su parte señalan que el sangrado nasal recurrente es el síntoma con mayor frecuencia en este tipo de patología. Del mismo modo, estos autores junto con Durai et al.³⁹, recalcan que otra característica clínica que suele presentarse con mayor regularidad en el BSS es el Sangrado gingival.

Sahoo et al.³² y Ghallussi et al.³⁵ coinciden en sus estudios, que los hematomas también son signos frecuentes para tomar en cuenta en el diagnóstico de la afección. En menor predominancia, Blaauwgeers et al.³³, Bragadottir et al.⁴, Durai et al.³⁹, Bhadra et al.⁴⁰, Kanda et al.⁴², Sánchez et al.⁴⁴ y Karaman et al.⁴⁵, afirman que las manifestaciones clínicas como hemorragias graves, menorragia y anemia también forman parte de las características clínicas que se pueden presentar en esta enfermedad, mientras que Bhayva et al.⁴³, también incluye la hemorragia gastrointestinal cuando existen complicaciones graves.

En la Tabla 2, se destacaron las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier, a través de la revisión de documentos científicos.

Tabla 2. Pruebas de Laboratorio para el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier

N.º	Autor	Año	Población	Pruebas de Laboratorio									
				BH	ES	VPM	CF	PAP		PM	TS	TC	Total
								RIPA	LTA				
1	Blaauwgeers et al ³³ .	2020	96 pacientes	X	X			X	X	X	X		6
2	Roldán et al ² .	2019	1 paciente	X	X	X	X	X		X			6
3	Bragadottir et al ⁴ .	2015	14 pacientes	X	X	X		X			X	X	6
4	Sahoo et al ³² .	2019	426 pacientes	X	X		X		X		X	X	6
5	Bohyun ⁴⁷ .	2022	14 pacientes	X	X	X			X		X		5
6	Busonero et al ³⁶ .	2020	6528 pacientes	X	X	X	X			X			5
7	Martínez et al ⁴⁸ .	2015	4 pacientes				X	X					2
8	Heller et al ⁴⁹ .	2020	114 pacientes	X	X	X	X	X		X	X		7
9	Kontogiannis et al ³⁷ .	2023	14 pacientes	X	X	X			X		X	X	6

10	Durai et al ³⁹ .	2023	1 paciente	X	X		X	X					4
11	Mohan et al ⁴¹ .	2021	5 pacientes	X	X	X		X					4
12	Minkov et al ⁵¹ .	2021	3 pacientes	X	X		X	X		X		X	6
13	Morera et al ²⁴ .	2023	1 paciente	X	X	X	X				X		5
14	Gómez et al ¹³ .	2018	5 pacientes	X	X	X			X		X		5
15	Rubak et al ⁵² .	2016	25 pacientes				X						1
16	Kaufmann et al ⁵³ .	2020	555 pacientes	X	X	X	X		X		X	X	7
17	Langer et al ⁵⁴ .	2018	110 pacientes						X				1
18	Ballmaier et al ⁵⁵ .	2015	46 pacientes				X						1
Total				14	14	9	12	8	7	5	9	5	83
%				16.9%	16.9%	10.8%	14.4%	9.6%	8.4%	6.02%	10.8%	6.02%	100%

BH: Biometría Hemática, ES: Extendido Sanguíneo, VPM: Volumen Plaquetario Medio, CF: Citometría de Flujo, PAP: Pruebas de Agregación Plaquetaria, RIPA: Agregación Plaquetaria Inducida por Ristocetina, LTA: Agregometría por Transmisión de Luz, PM: Pruebas Moleculares, TS: Tiempo de Sangría, TC: Tiempos de Coagulación.

Análisis

En la tabla 2 se destacan las pruebas de laboratorio para la detección de la patología. La Biometría hemática y extendido sanguíneo son mencionados como exámenes iniciales para el BSS ambos con un 16,9%, otros autores describen la agregación plaquetaria como análisis confirmatorios más utilizados con el 18%. Citometría de flujo ocupa el tercer lugar con el 14,4%. La determinación del volumen plaquetario medio y tiempo de sangría indican un aspecto importante al ser utilizado en un 10,8% respectivamente, mientras que los ensayos moleculares alcanzaron el 6,02%. Tiempos de coagulación se citan con un 6,02%, sin embargo, esta prueba no tiene mucha relevancia ya que sus valores suelen ser normales, siendo de esta forma la menos utilizada.

Discusión

La mayoría de los autores como Blaauwgeers et al.³³, Bragadottir et al.⁴, Shahverdi et al.³⁴, Holyome et al.⁴⁶, Bohyun⁴⁷, Ghallussi et al.³⁵, Bhadra et al.⁴⁰, Kontogiannis et al.³⁷, Demirci et al.³⁸ y Kaufmann et al.⁵³, destacan que el hemograma es una prueba inicial muy importante para observar las alteraciones sanguíneas en los pacientes con Síndrome de Bernard-Soulier, al igual que Durai et al.³⁹, Mohan et al.⁴¹, Minkov et al.⁵¹, Roldán et al.² y Gómez et al.¹³ quienes señalan que este examen de laboratorio sirve como guía para otras pruebas confirmatorias.

De la misma manera, Morera et al.²⁴ y Gómez et al.¹³, consideran muy importante que, junto al hemograma, el frotis de sangre periférica representa una gran ayuda para orientar al diagnóstico del síndrome. Bohyun⁴⁷ y Kaufmann et al.⁵³ concuerdan con lo postulado con los demás autores, al tomar en cuenta el extendido sanguíneo como un fundamento clínico que servirá a la detección de esta enfermedad.

Minkov et al.⁵¹, Kaufmann et al.⁵³, y Ballmaier et al.⁵⁵ en sus análisis afirman que la citometría de flujo representa una de las pruebas más importantes en la determinación del BSS, ya que, gracias a este examen, se puede observar alteraciones en la membrana plaquetaria compatibles con la afección.

Rubak et al.⁵², Kaufmann et al.⁵³, y Langer et al.⁵⁴, concuerdan que las pruebas de agregación plaquetarias son consideradas como confirmatorias en el Síndrome de Bernard-Soulier ya que, presenta una agregación normal al adenosin difosfato (ADP), epinefrina, colágeno, pero hay un déficit o falta de agregación plaquetaria con ristocetina, confirmando el diagnóstico del BSS.

Holyome et al.⁴⁶, Heller et al.⁴⁹ y Minkov et al.⁵¹, en sus estudios destacan las pruebas moleculares como las más importantes para confirmar el Síndrome de Bernard-Soulier en los pacientes, ya que, de esta forma, se pueden detectar mutaciones que ocurren en la membrana plaquetaria. Shahverdi et al.³⁴ asegura que los tiempos de coagulación pueden presentar valores normales, por lo que no tiene relevancia en la detección de la enfermedad, mientras que Busonero et al.³⁶ afirma que el tiempo de sangría es un análisis que puede ayudar a la detección de la enfermedad

En la Tabla 3, se distinguen las alteraciones plaquetarias presentes en los pacientes con Síndrome de Bernard-Soulier con sus causas a través de la búsqueda y análisis de artículos científicos.

Tabla 3. Alteraciones plaquetarias en el Síndrome de Bernard-Soulier

N°	Autor	Año	Población	Género		Edad	Alteraciones plaquetarias	Causas
				Masculino	Femenino			
1	Holyome et al ⁴⁶ .	2020	1 paciente	1	-	8 años	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas grandes • Agregados plaquetarios sueltos • Trombocitopenia 	Una variante homocigótica en GP1BB: c.47 T > C, p.(Leu16Pro). Ausencia de expresión de la glucoproteína plaquetaria Ib (CD42)
2	Bohyun ⁴⁷ .	2022	14 pacientes	5	9	De 1 a 40 años	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas grandes • Agregación plaquetaria ausente con ristocetina • Trombocitopenia 	Afectación en los genes de GPIBA, GPIBB, GPIX. Expresión defectuosa de GPIb/IX
3	Ghallussi et al ³⁵ .	2020	1 paciente	1	-	< 1 año	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Plaquetas grandes • Déficit de adhesión a Ristocetina 	Variaciones homocigóticas de matrimonios consanguíneos en GP1BA, GPIBB y GP9.

4	Kontogiannis et al ³⁷ .	2023	14 pacientes	-	14	De 14 a 40 años	<ul style="list-style-type: none"> • Macroplaquetas • Trombocitopenia • Agregación ausente con Ristocetina 	Disfunción plaquetaria debido a mutaciones del complejo génico GPIB-IX-V
5	Demirci et al ³⁸ .	2022	1 paciente	-	1	24 años	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Plaquetas grandes 	Disminución importante en la expresión de CD42b. Mutación homocigótica en GP1BA
6	Nurden et al ⁵⁰ .	2020	1 paciente	1	-	48 años	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas gigantes • Trombocitopenia • Agregación plaquetaria ausente con ristocetina 	Mutaciones en GP1BB y GP9 impidiendo la expresión superficial de GPIb α
7	Bhadra & Chakraborty ⁴⁰ .	2020	1 paciente	-	1	31 años	<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas gigantes • Trombocitopenia 	Fluorescencia muy reducida en citometría de flujo con el anticuerpo anti-GpIb IX y anti-GpIb, mostrando deficiencias de ambas glucoproteínas
8	Mohan et al ⁴¹ .	2021	27 pacientes	15	12	De 25 a 70 años	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Plaquetas grandes • Adhesión fallida a Ristocetina 	Defectos cualitativos o cuantitativos del complejo de glucoproteína IbIX/V (GPIbIX/V)

9	Goncalvez et al ⁵⁶ .	2024	1 paciente	-	1	75	<ul style="list-style-type: none"> • Macroplaquetas con forma irregular • Trombocitopenia 	Las mutaciones genéticas del complejo glucoproteína Ib-IX-V
10	Mekchay et al ⁵⁷ .	2020	7 pacientes	-	7	De 14 a 48 años	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Plaquetas grandes 	Anomalías en la expresión de genes GP1BA, GP1BB o GP9

Análisis

En la Tabla 3 se describen las principales alteraciones plaquetarias que ocurren en la afección. Se puede reflejar concordancia en todos los autores al destacar la trombocitopenia y presencia de plaquetas gigantes en los análisis. También se observa una agregación plaquetaria ausente en respuesta a la ristocetina, lo que refleja un defecto funcional característico. Esta disfunción se debe a mutaciones en el complejo GPIb-IX-V, fundamental para la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular.

Discusión

Holyome et al.³², Bohyun⁴⁷ y Ghallussi et al.³⁵ postulan que la alteración más frecuente en pacientes con BSS es la presencia de macroplaquetas o plaquetas gigantes, por lo que, observarlas es un signo de alarma de la enfermedad. Kontogiannis et al.³⁷, Demirci et al.³⁸, Nurden et al.⁴⁹, Mohan et al.⁴¹, Goncalvez et al.⁵⁶ y Mekchay et al.⁵⁷ afirman que en la mayoría de los individuos diagnosticados con esta enfermedad presentan trombocitopenia, esta alteración puede presentarse de forma leve (120 000 xmm³ a 150 000 xmm³), moderada (50 000 xmm³ a 100 000 xmm³) o severa (<50 000 xmm³).

Por su parte, Bhadra et al.⁴⁰ afirma que la trombocitopenia puede o no presentarse en el trastorno, ya que, en algunos casos, los valores son normales en el hemograma y en otros casos llega a ser leve, por lo que no es representativo de la enfermedad, pero al presentarse en conjunto con macroplaquetas, si pueden ser considerados como características importantes.

Además, Bohyun⁴⁷ y Mekchay et al.⁵⁷, afirman en sus postulados que, en pacientes con BSS, existe una alteración muy importante en el complejo de la Glucoproteína GPIb-IX-V, de la membrana plaquetaria, imposibilitando de esta forma, que estas pierdan la capacidad de adherirse a otras plaquetas, causando problemas en la hemostasia primaria.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Se concluye que:

- A través de la revisión de artículos científicos, se ha identificado que el Síndrome de Bernard-Soulier es un trastorno hemorrágico que se caracteriza por presentar alteraciones plaquetarias en el complejo GPIb-IX-V. De acuerdo con el estudio realizado se comprobó que puede aparecer en cualquier edad y tiene mayor prevalencia a presentar sintomatología en mujeres que en hombres debido a sangrados menstruales y el parto. Entre las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes que padecen esta enfermedad se encuentran hematomas, hemorragia gingival, epistaxis, sangrado gastrointestinal, menorragia y petequias. Estas manifestaciones corresponden el punto de partida para el diagnóstico oportuno y toma de decisiones.
- Se destacaron las pruebas de laboratorio que contribuyen a la detección de la enfermedad, como el hemograma, en el que se puede observar la disminución en el conteo de plaquetas y elevación del Volumen Plaquetario Medio (VPM), así como el frotis de sangre periférica en el que se muestran alteraciones morfológicas son las más utilizadas como orientación para el diagnóstico. Sin embargo, las pruebas de agregación plaquetaria y citometría de flujo son esenciales ya que revelan los trastornos característicos de este síndrome. Otra prueba confirmatoria es la valoración molecular, ya que identifica mutaciones en el gen que codifica el complejo GP Ib-IX-V.
- La alteración plaquetaria más común en el trastorno de estudio es la ausencia o déficit del complejo GP Ib-IX-V, dificultando el proceso de adhesión plaquetaria, observándose cambios morfológicos como la presencia de trombocitos gigantes acompañadas de trombocitopenia, provocando episodios de sangrado recurrentes resaltados en las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente, por lo que, la identificación precisa de estos cambios es fundamental para el diagnóstico del Síndrome de Bernard-Soulier y su correcto tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Behen D. Trombastenia de Glanzmann y Síndrome de Bernard-Soulier [Internet]. 2021 [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://hemaware.org/es/bleeding-disorders-z/trombastenia-de-glanzmann-y-sindrome-de-bernard-soulier>
2. Roldán M, Herrera L, Towinson M, Martínez L. Síndrome de Bernard-Soulier. Scielo. 2019; 35(5): 713-720.
3. Martínez G. Development of gene-therapy tools for Bernard-Soulier syndrome type C treatment. [Internet]. Universidad de Granada; 2023 [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/84671>.
4. Bragadottir G, Birgisdottir E, Gudmundsdottir B, Hilmarsdottir P, Vidarsson B, Magnusson M, et al. Clinical phenotype in Bernard-Soulier syndrome heterozygous and biallelic: a case-control study. Am. J Hematol. 2015; 90(2): 149-55
5. Alsañafi I. Al-Harbi I. Aldor S. Albaekati B. Alahmadi G. Una mutación puntual en Phe71Ser de la glicoproteína IX como causa genética del síndrome de Bernard-Soulier: informe de un caso. Clinical Case Reports. 2018; 6(4): 686-689
6. Ministerio de Salud Pública. Ley Orgánica de Salud. [Internet]. 2015 [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>
7. Moraleda J. Pregrado de Hematología. 4th ed. Murcia: Universidad de Murcia; 2017
8. Hernández K. Hematopoyesis, una revisión de sus modelos experimentales y su regulación molecular. [Internet]. Universidad Autónoma de México. 2021 [citado 22 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000814785/3/0814785.pdf>
9. Bermejo E. Plaquetas [Artículo de Revisión].; 2017 [citado 09 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.sah.org.ar/revistasah/numeros/vol21/extra/06-Vol%2021-extra.pdf>.
10. Heller PG. Megacariocitopoyesis y Trombopoyesis. Hematología. 2017; 21(7)
11. Grimaldo F. Fisiología de la Hemostasia. Revista Mexicana de Anestesiología. 2017 Julio-Septiembre; 40(2).
12. González A. De la Peña A. Rojas M. López N. Ustarroz M. et al. Fisiología de la Hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. Scielo. 2021;63(5)

13. Gómez B, Rodríguez F, Díaz E. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Scielo*. 2018; 34(2): 244-263
14. Vayne C. Pouplard C. Hemostasia: fisiología y principales pruebas de exploración. Elsevier. 2021; 25(1): 1-10
15. Rodríguez S, Guzmán S, Barreno S, Rubio B, Nava A. Hemostasia y factores asociados a tendencia trombotica. *Revista Mexicana de Patología Clínica Medicina de Laboratorio*. 2019; 66(4).
16. González H, Herraiz R, Moreno J. Enfermedad de von Willebrand y otros trastornos frecuentes de la coagulación. *Pediatría Integral*. 2021; 25(5).
17. Farhan S, Iqbal I, Ahmed N. Síndrome de Bernard-Soulier: 10 años de experiencia en un hospital de tercer nivel. *Pak J med Sci*. 2019; 35(3): 705-708
18. Monteiro M, Almeida L, Días L. Síndrome de Bernard-Soulier: un trastorno hemorrágico poco común. Frecuentemente mal diagnosticado y mal controlado. *BMJ Case Reports*. 2021; 14(8)
19. Almomani M, Angla A. Síndrome de Bernard-Soulier. [Internet]. 2024 [citado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557671/>
20. Effendi I, Nadeem A, Sarfraz S, Shahid M, Farooq M, Anand A. Síndrome de Bernard-Soulier: reporte de un caso de Pakistán. *Clinical Case Report*. 2023; 11(8)
21. Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (Hemorrhagic thrombocytopenic dystrophy). *BioMed Central* [Internet]. [citado 22 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1660532/pdf/1750-1172-1-46.pdf>
22. Ali O, Raashid S, Asghar S, Majeed R, Sherazi M, et al. Melena recurrente en un caso diagnosticado de síndrome de Bernard-Soulier. *J Community Hosp Inter Med Percept*. 2021; 11(3): 384-387
23. Federación Mundial de Hemofilia. ¿Qué son los trastornos hereditarios de la función plaquetaria? [Internet]. 2023 [citado 09 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1475.pdf>
24. Morera A, Gutiérrez D, Calvo M, Cartín W, Valverde K. Síndrome de Bernard-Soulier: plaquetopenia en pacientes pediátricos. *Acta Méd. Costarric*. 2024; 66(2): 1-5.
25. Lee A, Maier C, Batsuli G. Anemia ferropénica y manejo del sangrado en pacientes pediátricos con síndrome de Bernard-Soulier y trombocitopenia de Glanzmann: un análisis de una sola institución. *Author Manuscript*. 2023; 28(4): 633-641

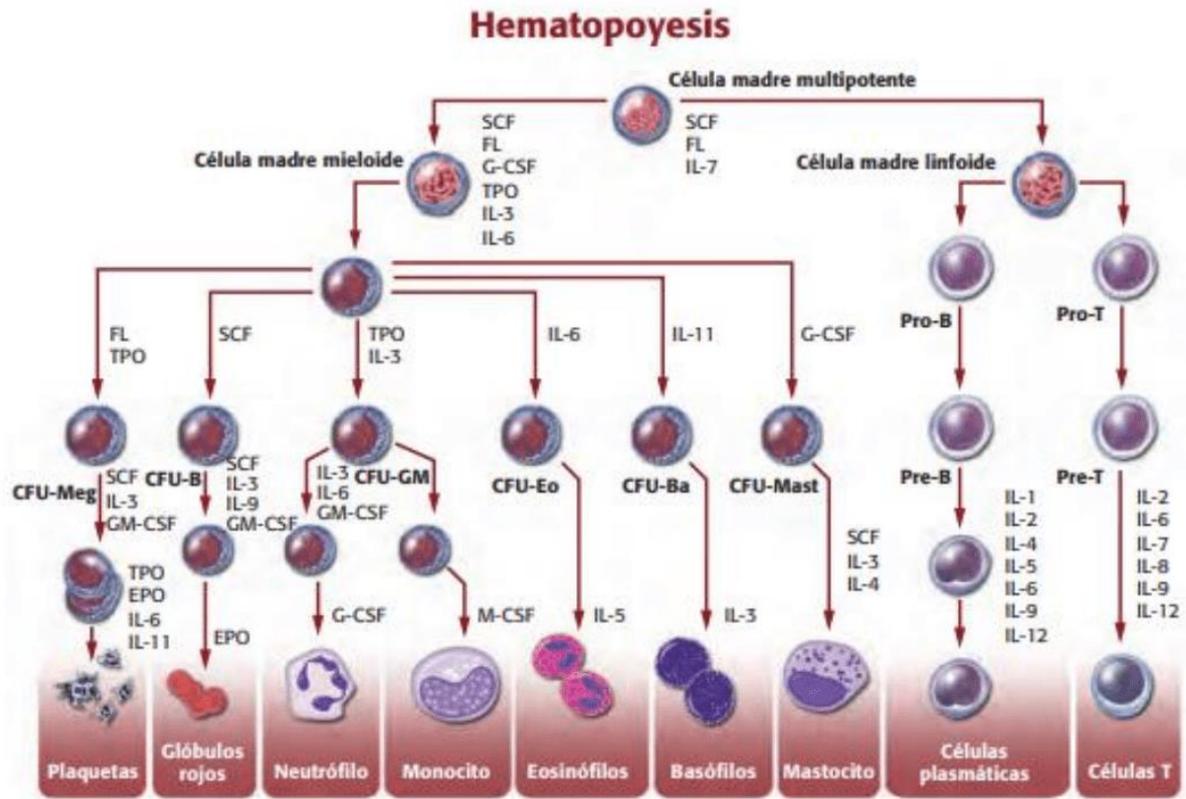
26. Kim B. Estudio Diagnóstico de los trastornos plaquetarios hereditarios. [Internet]. 2022 [citado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.bloodresearch.or.kr/journal/view.html?doi=10.5045/br.2022.2021223>
27. Allaica R, Hurtado S. Pruebas de laboratorio en la valoración de la hemostasia primaria. [Internet]. 2024 [citado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/12836/1/Allaica%20Agualsaca%2c%20R.%20-%20Hurtado%20Ram%c3%adrez%2c%20S.%20%282024%29%20Pruebas%20de%20laboratorio%20en%20la%20valoraci%c3%b3n%20de%20la%20hemostasia%20primaria..pdf>
28. Frontroth J, Favalaro E. Estudios de agregación plaquetaria inducida por Ristocetina (RIPA) y mezcla de RIPA. [Internet]. 2022 [citado 10 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804849/>
29. Keller D, Spagnol F, Alegretti A, Pilger D, Granero M. Inmunofenotipificación por citometría de flujo de plaquetas sanas y pacientes hospitalizados con sospecha de disfunción plaquetaria: Desafíos para establecer un valor de corte. Elsevier. 2023; 46(5): 136-142
30. Tomaiuolo M, Litvinov R, Weisel J, Stalker T. Uso de la microscopía electrónica para el estudio de las plaquetas. Author Manuscript [Internet]. 2020 [citado 10 de enero de 2025]; 31(5). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7332414/>
31. Farfán M. Biología molecular aplicada al diagnóstico clínico. Elsevier [Internet]. 2015 [citado 10 de enero de 2025]; 26(6). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-biologia-molecular-aplicada-al-diagnostico-S0716864015001546>
32. Sahoo T, Naseem S, Ahluwalia J, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Inherited bleeding disorders in North Indian children: 14 years of age experience in a tertiary care center. Indian J Hematol Blood Transfus. 2019; 36(2): 330-336.
33. Blaauwgeers M, Kruip M, Beckers E, Coppens M, Eikenboom J, Van Galen K, et al. Hemorrhagic phenotype and diagnostic characterization of patients with congenital platelet defects. Am. J Hematol. 2020; 95(10): 1142-1147
34. Shahverdi E, Abolghasemi H, Ahmadinejad M. Combined occurrence of Bernard-Soulier syndrome and prekallikrein deficiency. Blood Research. 2017; 52(3): 229-231.

35. Ghallussi D, Rousset C, Popovici C, Florentino G, Saut N, Saultier P, Tsimaratos M, et al. Bernard-Soulier syndrome: first human case due to a homozygous deletion of the GP9 gene. *Br J Haematol.* 2020; 188(6): 87-90.
36. Busonero F, Steri M, Orrú V, Sole G, Olla S, Marongiu M, Maschio A, et al. A Sardinian founder mutation in glycoprotein Ib platelet subunit beta (GP1BB) that impacts thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020; 191(5): 124-128.
37. Kontogiannis A, Matsas A, Valsami S, Effrosyni M, Panoskaltsis T, Christopoulos P. Primary Hemostasis Disorders as a Cause of Heavy Menstrual Bleeding in Women of Reproductive Age. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17).
38. Demirci U, Altan E, Gülsüm E, Inan C, Cenk N, Muzaffer A. Successful pregnancy and delivery management in a patient with Bernard Soulier Syndrome. *Medicina Obstétrica.* 2023; 16(3): 203-205.
39. Durai V, Subburaj S, Subbaiah M. Pregnancy Outcome in Bernard-Soulier Syndrome. *J Obstet Gynaecol India.* 2023; 73(5): 445-450.
40. Bhadra D, Chakraborty S. Bernard–Soulier syndrome (BSS) with uncontrollable menorrhagia. *Asian Journal of Transfusion Science.* 2020; 14(1): 93-95.
41. Mohan G, Malayala S, Mehta P, Balla M. A Comprehensive Review of Congenital Platelet Disorders, Thrombocytopenias and Thrombocytopathies. *Cureus.* 2020; 12(10).
42. Kanda K, Kunishima S, Sato A, Abe D, Nishijima S, Ishigami T. Un caso brasileño de síndrome de Bernard-Soulier con dos mutaciones fundadoras distintas. [Internet]; 2017. [citado 30 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5529668/>
43. Bhavya J, Kumar N, Kumar N, Jitendra S, Kumar K. Clinical Dilemma, Bernard Soulier Syndrome versus Immune Thrombocytopenic Purpura: A Case Report. *Bentham Science.* 2023; 23(1): 72-75.
44. Sánchez I, Antón A, Padilla J, Velasco F, Lucia J, Lozano M, et al. Caracterización funcional y molecular de los trastornos plaquetarios hereditarios en la Península Ibérica: resultados de un estudio colaborativo. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9 (213)
45. Karaman K, Celyan N, Karaman E, Akbayram S, Tuba H, et al. Evaluación de los trastornos hemostáticos en adolescentes con menorragia: experiencias de un hospital de referencia terciario. *Indian J Haematol Blood Transfus.* 2016; 32(3): 356-361
46. Holyome A, Cooper, N, Qureshi A, Bain B. “ITP” is not always immune thrombocytopenia. *Am. J Hematol.* 2020; 95(12): 1614-1615.

47. Bohyun K. Diagnostic workup of inherited platelet disorders. *Blood Research*. 2022; 57(S1): 11-19.
48. Martínez M, López B, Parra I. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la función de las plaquetas. *Rev. Latinoam. Patol. Med. Lab*. 2015; 62(4): 245-252.
49. Heller PG, Goette NP, Marín C, Baroni MC, Ayala C, Altuna D, Arrieta ME, et al. Fenotipificación de trombocitopenias hereditarias: nuestra experiencia en 50 familias. *Hematología*. 2020; 24(2): 9-19.
50. Nurden T, Nurden P. Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives. *Haematologica*. 2020; 105(8): 2004-2019.
51. Minkov M, Zeithofer P, Zoubek A, Kager L, Panzer S, Haas O. Novel Compound Heterozygous Mutations in Two Families With Bernard–Soulier Syndrome. *Front. Pediatr*. 2021; 8(1).
52. Rubak P, Nissen P, Kristensen S, Hvas A. Investigación de la función plaquetaria y de los trastornos plaquetarios mediante citometría de flujo. *Platelets*. 2015; 27(1): 66-74
53. Kaufmann J, Adler M, Alberio L, Nagler M. Utilidad del analizador de la función plaquetaria en pacientes con sospecha de trastornos de la función plaquetaria: estudio de precisión diagnóstica. *TH Open*. 2020; 4(4): 27-36
54. Langer S, Dass J, Saraf A, Kotwal J. Pruebas de función plaquetaria: una auditoría de cinco años de pruebas de función plaquetaria realizadas para trastornos hemorrágicos en un centro de atención terciaria de un país en desarrollo. *Indian J Pathol Microbiol*. 2018; 61(3): 366-370
55. Ballmaier M, Holter W, Germeshausen M. Detección por citometría de flujo de MPL (CD110) como herramienta diagnóstica para la diferenciación de trombocitopenias congénitas. *Haematologica*. 2015; 100(9): 341-344
56. Goncalvez P, Fortunato M. Perioperative Management of a Frail Patient With Bernard-Soulier Syndrome. *Cureus*. 2024; 16(2).
57. Mekchay P, Ittiwut C, Ittiwut R, Akawat B, Maneesri S, Leela N, Muanpetch S, et al. Whole exome sequencing for diagnosis of hereditary thrombocytopenia. *Medicine*. 2020; 99(47).

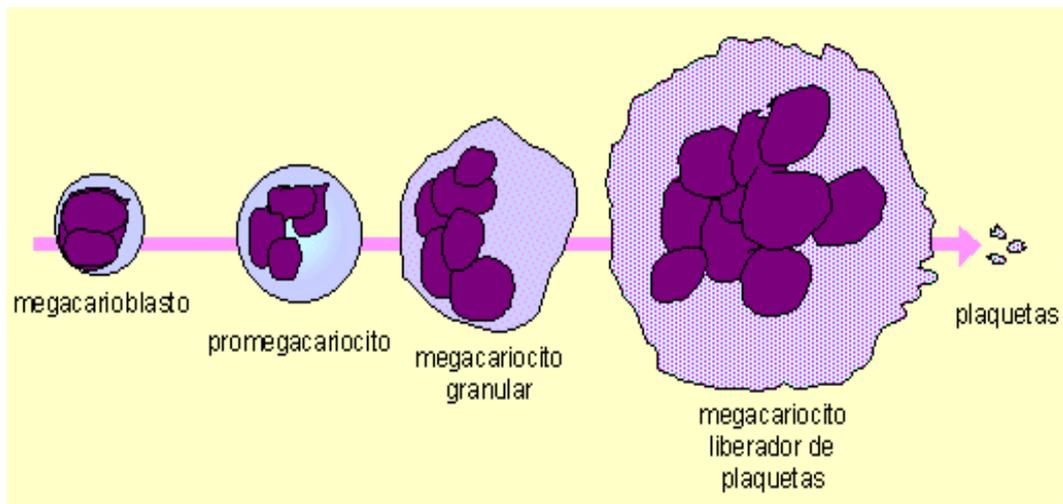
ANEXOS

Anexo 1. Hematopoyesis



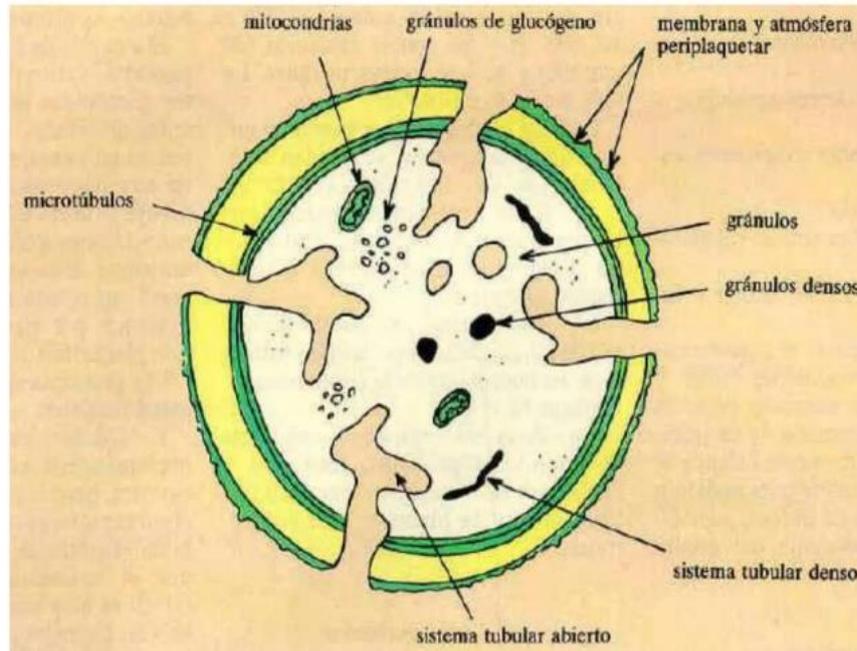
Fuente: <https://apunty.com/doc/hematopoyesis-docx-quimica-biologica-bioquimica>

Anexo 2. Trombopoyesis



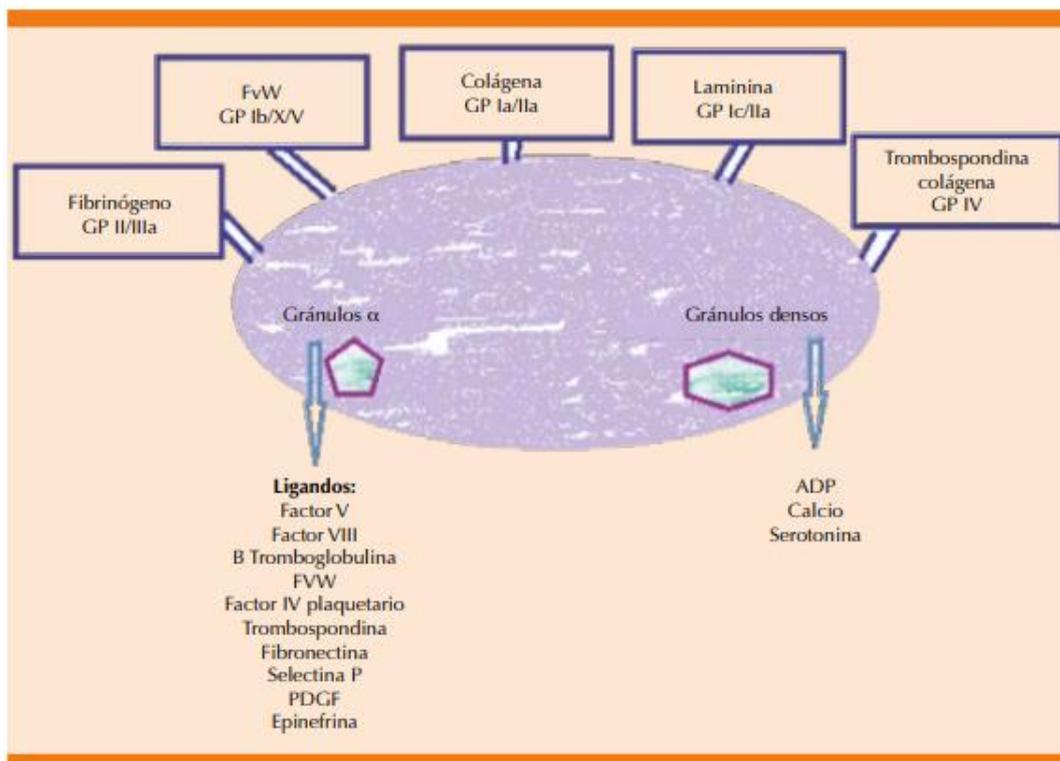
Fuente: <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2010/05/trombopoyesis.html>

Anexo 3. Estructura Plaquetaria



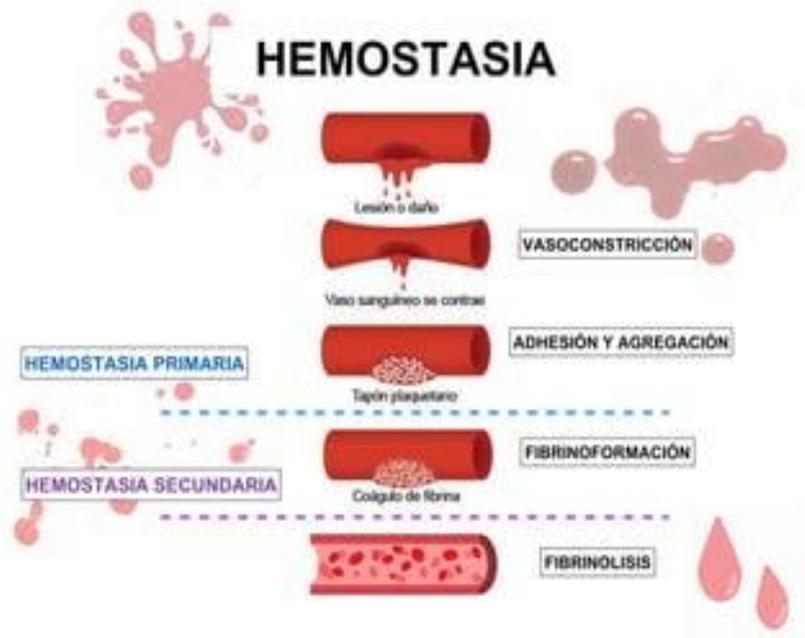
Fuente: <https://es.slideshare.net/slideshow/iv-bserie-trombotica-2021i-1ppt/266794182#5>

Anexo 4. Principales receptores y ligandos de las plaquetas



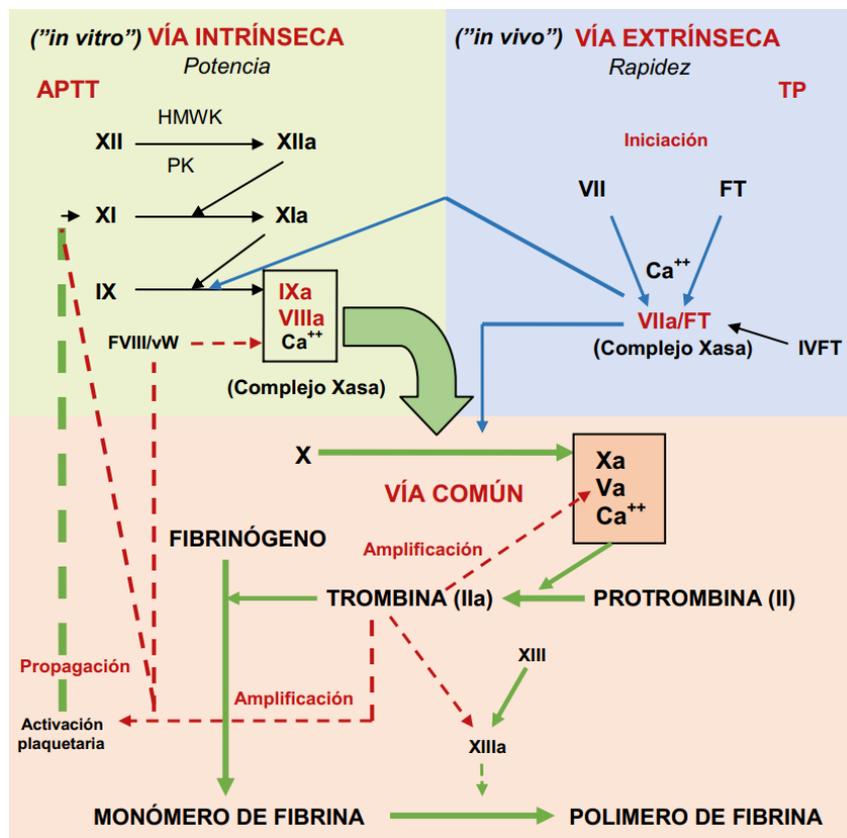
Fuente: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n2/0186-4866-mim-34-02-244.pdf>

Anexo 5. Hemostasia



Fuente: <https://es.slideshare.net/slideshow/hemostasia-y-coagulacion-76677236/76677236>

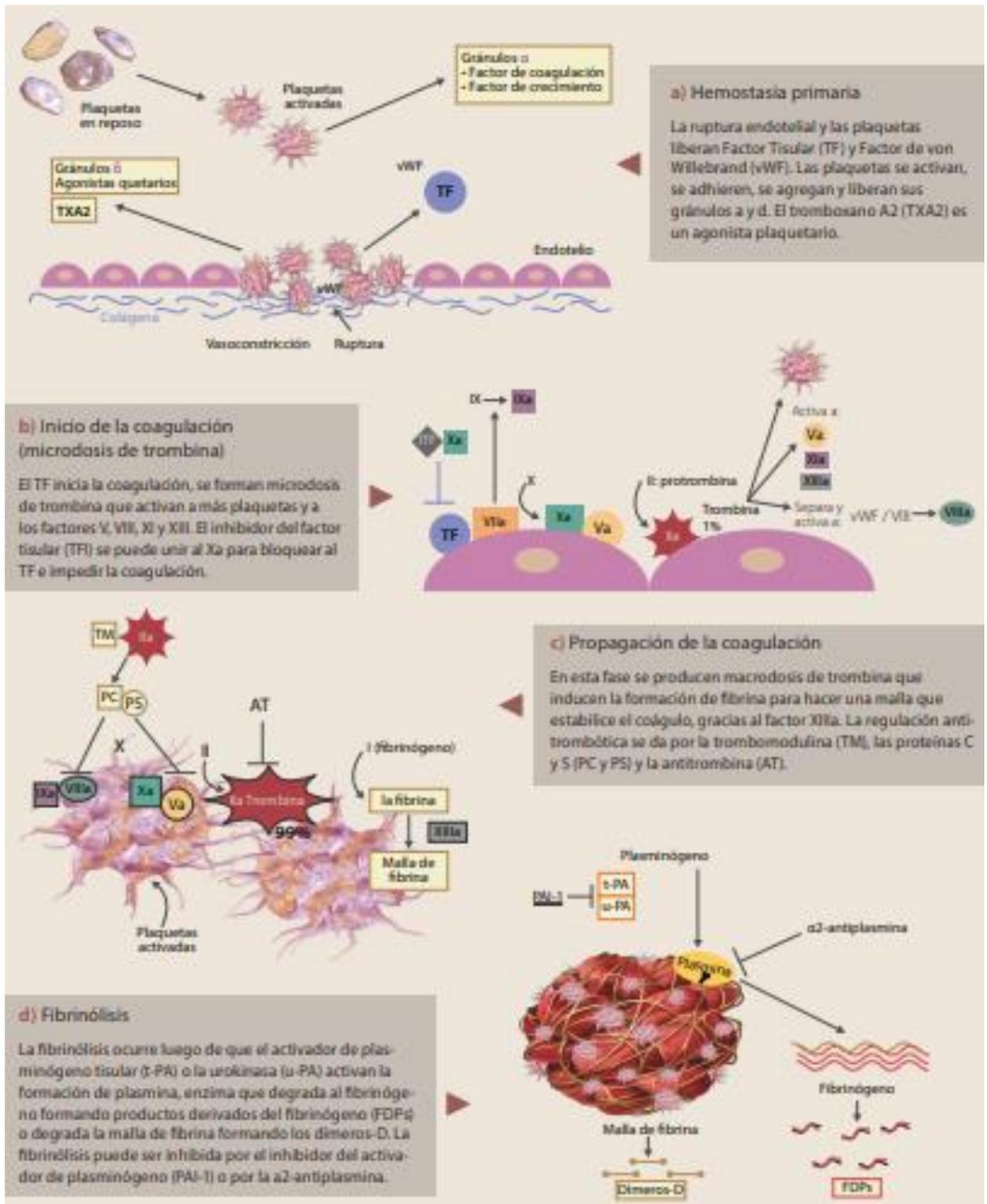
Anexo 6. Cascada de la Coagulación



Fuente: [https://pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv05/05/n5-242-](https://pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv05/05/n5-242-253_HermeGlez.pdf)

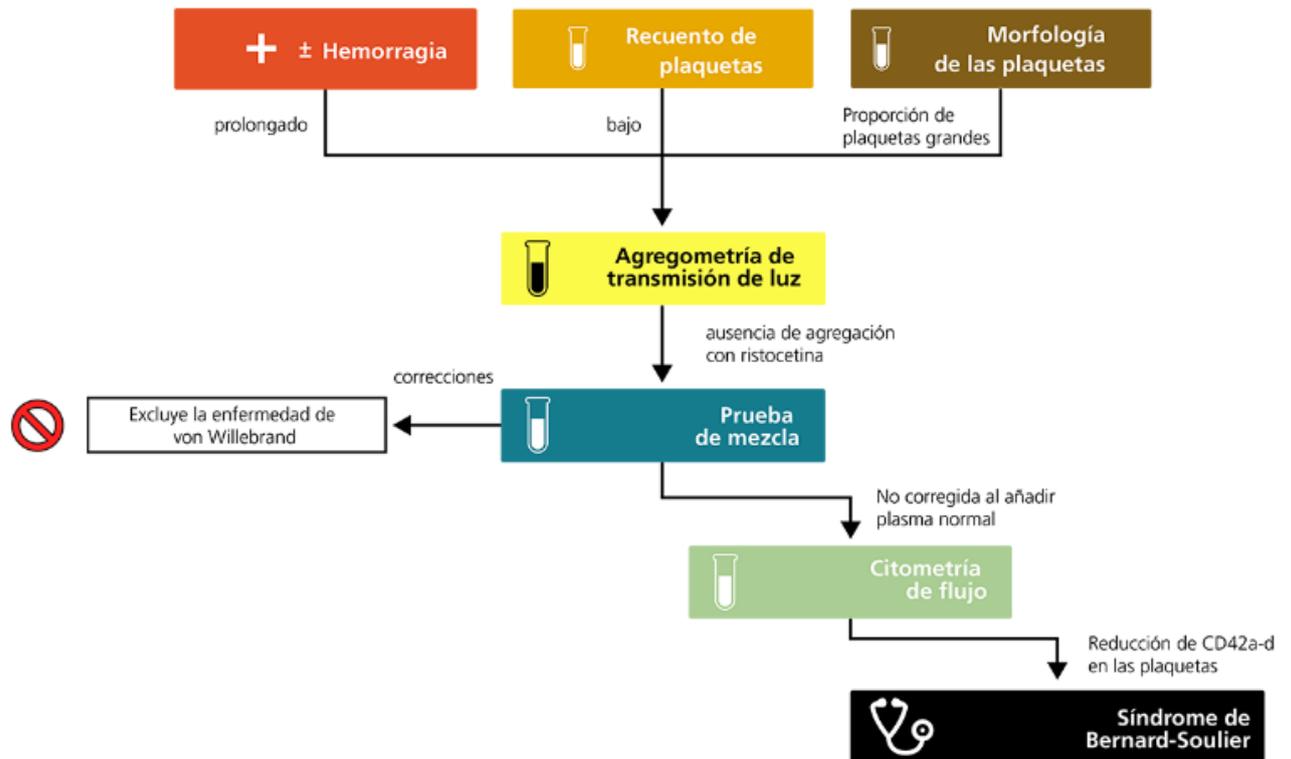
[253_HermeGlez.pdf](#)

Anexo 7: Fisiología de la Hemostasia



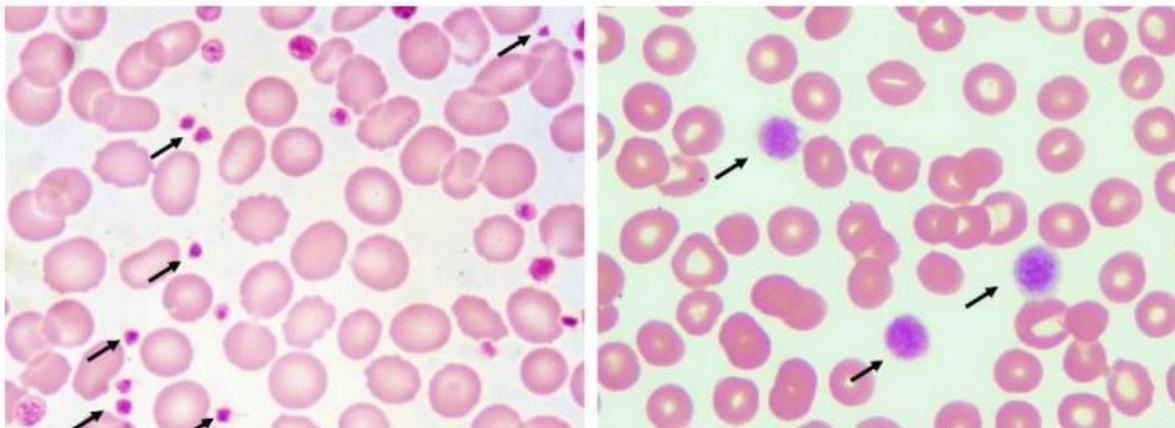
Fuente: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v63n5/2448-4865-facmed-63-05-45.pdf>

Anexo 8. Protocolo de diagnóstico



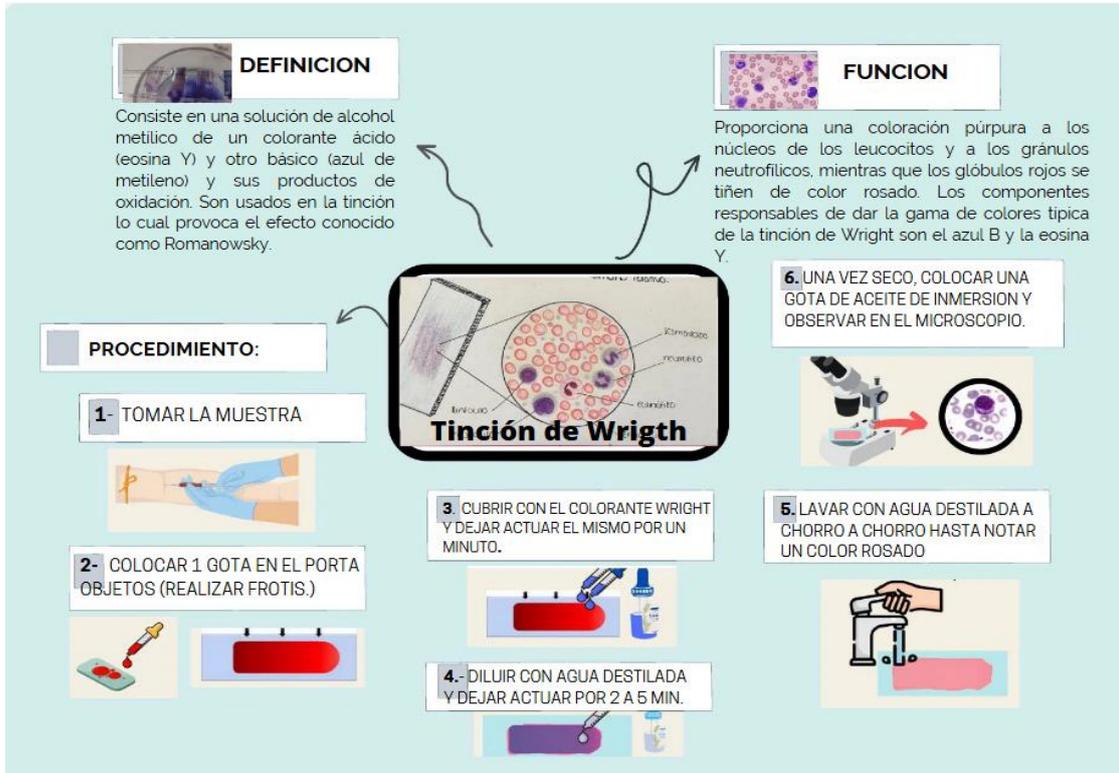
Fuente: https://www.coagulationassays.com/es_es/home/diagnosis-monitoring/bernard-soulier-syndrome.html

Anexo 9. Comparación de frotis de sangre de donante sano y paciente con síndrome de Bernard-Soulier.



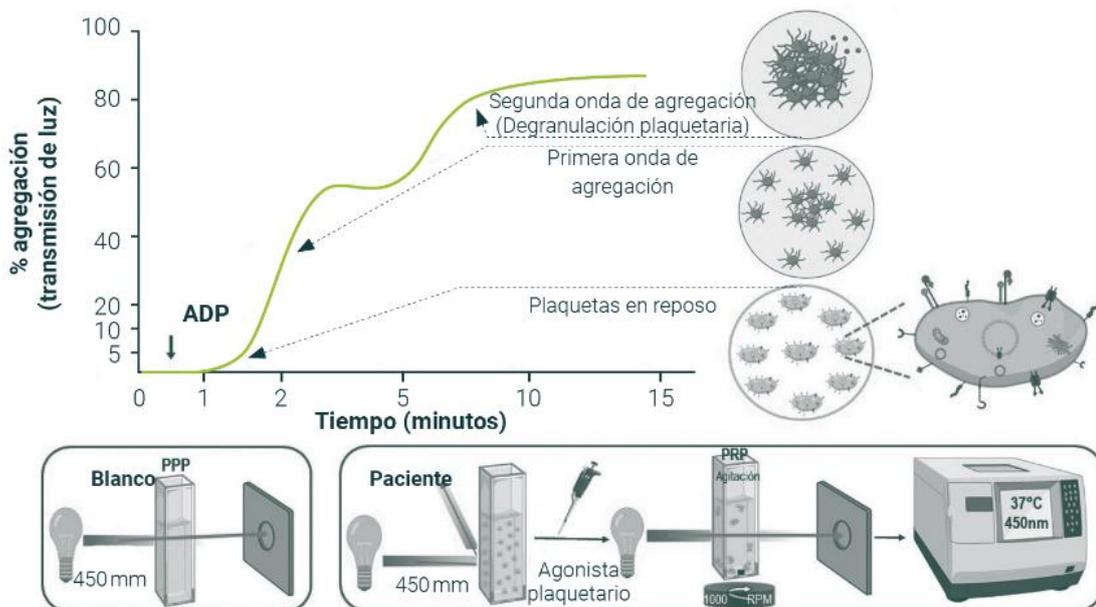
Fuente: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/84671>

Anexo 10: Técnica de frotis de sangre periférica y guía de la tinción Wright



Fuente: <https://www.udocz.com/apuntes/388526/tincion-de-wright#pf1>

Anexo 11: Agregometría por Transmisión de Luz (LTA)



Fuente: <https://lajclinsci.com/vD-6-51>

Anexo 12: Inserto de prueba de agregación plaquetaria inducida por Ristocetina

Kit Para Valoración del Co-factor de la Ristocetina



Instrucciones de uso

USO PREVISTO

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp está destinado a la cuantificación de la actividad del factor von Willebrand (vWF) mediante la valoración analizada de la actividad del co-factor de la ristocetina.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp, mide la capacidad del plasma de un paciente de aglutinar plaquetas fijas en formalina en presencia de ristocetina. Se evalúan los plasmas de pacientes en presencia de plaquetas fijas en formalina y ristocetina para determinar el índice de cambio en la aglutinación de plaquetas. Los resultados pueden interpolarse con una curva estándar para determinar la actividad del co-factor de la ristocetina.

MATERIALES NECESARIOS PERO NO SUMINISTRADOS

Pipetas para 500 μ L, 200 μ L y 25 μ L.

Agregómetro con registrador gráfico o con software para trazado.

Cubetas de agregómetro.

Tubos de plástico para la dilución de las muestras de plasma estándar y de pacientes.

PRESENTACIÓN

El kit para valoración del co-factor de la ristocetina de abp se presenta de la siguiente manera:

4 x 5 mL de plaquetas humanas fijas en formalina.

2 x 1 mL de ristocetina liofilizada 10 mg/mL.

2 x 1,0 mL de estándar de referencia derivado del plasma humano normal - liofilizado.

2 x 0,5 mL de control anormal derivado del plasma humano.

2 x 25 mL de solución salina tamponada con Tris (TBS) con conservantes y estabilizantes.

PREPARACIÓN DEL REACTIVO

Plaquetas liofilizadas

Dejar que los viales se establezcan a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 5 mL de solución salina tamponada con Tris. Dejar en reposo durante un mínimo de 15 minutos. Mezclar suavemente antes de usar invirtiendo el vial. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable durante 56 días una vez reconstituido si se almacena a 2 - 8 °C. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Ristocetina

Dejar que el vial se establezca a temperatura ambiente antes de usar. Reconstituir con 1 mL de agua de grado reactivo para alcanzar una concentración final de 10 mg/mL. Dejar en reposo durante 15 minutos. Asegurarse de que todas las partículas se hayan disueltas antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Cualquier porción que no se utilice puede ser congelada y almacenada a -20 °C. Estable durante 14 días a -20 °C.

Estándar de referencia

Dejar que el vial se establezca a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 1,0 mL de agua de grado reactivo. Dejar en reposo durante 10 - 15 minutos, rotando suavemente de manera esporádica. Asegurarse de que todas las partículas se disuelvan antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Plasma anormal de pacientes control

Dejar que el vial se establezca a temperatura ambiente antes de su reconstitución. Reconstituir con 0,5 mL de agua de grado reactivo. Dejar en reposo durante 10 - 15 minutos, rotando suavemente de manera esporádica. Asegurarse de que todas las partículas se disuelvan antes de usar. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial. Estable durante 7 horas una vez reconstituido si se almacena a temperatura ambiente.

Solución salina tamponada con Tris

Solución tamponada ya preparada. Contiene azida de sodio al 0,1% y Tiomersal al 0,02%. Almacenar a 2 - 8 °C. Estable hasta la fecha de vencimiento en la etiqueta del vial.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Solamente para uso diagnóstico *in vitro*.

Cada unidad de plasma utilizado en este producto ha sido controlada para verificar la presencia de anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo I y II, antígeno de superficie de Hepatitis B y C, dando un resultado negativo.

Sin embargo, no existen pruebas que puedan garantizar fehacientemente que el plasma humano no transmite enfermedades infecciosas. De la misma manera que con todos los materiales de origen humano, este producto se debe tratar como infeccioso y se deben tomar las precauciones necesarias. Descartar el material de desecho de acuerdo con las normas de cada país en particular.

PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Muestra: La muestra de elección es plasma obtenido de la recogida de sangre completa venosa y citrato de sodio al 3,2% como anticoagulante.

Recogida y preparación de la muestra: Obtener la muestra de sangre venosa mediante venopunción. Transferir inmediatamente la sangre a un tubo con el anticoagulante adecuado (citrato de sodio al 3,2%) y mezclar bien por inversión. Centrifugar la muestra a 1500 G durante 20 minutos. Sacar el plasma de los tubos dentro de los 60 minutos. Analizar la muestra de plasma dentro de las 4 horas para obtener resultados óptimos o almacenarla congelada a -20 °C por un período máximo de 2 semanas. Evitar la técnica de congelación/descongelación. (Estándar NCCLS H21-A2').

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

Calibración de la valoración

Preparar la curva estándar haciendo diluciones seriadas de plasma de referencia en la solución tamponada de la siguiente manera:

Tubo	Vol. de sol. tamp.	Vol. de ref.	% asignado Valor de ref.
1	0,3 mL	0,3 mL	100
2	0,1 mL	Tubo 1 de 0,3 mL	75
3	0,1 mL	Tubo 2 de 0,2 mL	50
4	0,2 mL	Tubo 3 de 0,2 mL	25

Preparar las diluciones de plasma del paciente o de control mediante la adición de 0,1 mL de plasma a 0,1 mL de TBS en un tubo de plástico. Mezclar bien.

Para preparar un blanco necesario para establecer la referencia del 100% para cada cubeta de muestra, añadir 0,10 mL de TBS a 0,05 mL de plaquetas reconstituidas.

Procedimiento de la valoración

1. Añadir 0,2 mL de plaquetas reconstituidas a un tubo de agregometría, asegurándose de que esté presente la varilla agitadora.
2. Añadir 0,025 mL de ristocetina a la cubeta de muestra. Mezclar bien. Incubar durante 120 segundos.
3. Durante la incubación, ajustar la referencia al 100% mediante el uso del blanco preparado en la sección anterior. Si es necesaria una referencia al 0% se utiliza normalmente TBS.
4. Comenzar el proceso de agregación añadiendo 0,025 mL de dilución del estándar de referencia al 100% a la ristocetina que contiene las plaquetas. Observar y registrar el patrón de agregación, finalizando la aglutinación a los 180 segundos.
5. Repetir los pasos 1 - 4 para todas las diluciones del estándar de referencia al 75%, 50% y 25%.
6. Repetir los pasos 1 - 4 para las diluciones de plasma del paciente o de control.
7. Las muestras anormales (por debajo del 40%) deben repetirse usando plasma sin diluir y deben dividirse por la mitad para obtener un mayor grado de precisión del resultado.

CONTROL DE CALIDAD

El kit de valoración incluye un plasma de control. El valor del co-factor de la ristocetina de este control tiene un margen fijo. Al analizarse como plasma de prueba e interpolarse con la curva estándar de valoración, el resultado obtenido debe caer dentro de este margen. Si el control anormal no cae dentro del margen, repetir la curva estándar y el control. Si el control no cae dentro del margen nuevamente, esto indica el deterioro del reactivo. Póngase en contacto con abp para obtener más ayuda.

RESULTADOS

A. Determinación de la pendiente

1. Ver las instrucciones del fabricante del instrumento.

B. Preparación de la curva estándar a partir de los valores de pendiente

1. En el papel milimetrado de tipo log-log que se suministra, trazar la concentración de vWF en el eje X y el porcentaje máximo de aglutinación (pendiente) en el eje Y. Recuerde corregir los valores del eje X para la concentración de vWF en el estándar de referencia.
2. Trazar una línea que se ajuste perfectamente con los cuatro puntos.

C. Determinar la actividad del co-factor de la ristocetina en muestras de pacientes

1. A partir del valor de la pendiente del plasma de un paciente, interpolar con la línea de ajuste perfecto, extendiéndola al eje X y estableciendo el nivel de actividad del co-factor de la ristocetina del paciente. También es posible utilizar software de trazado automatizado para determinar los niveles de actividad del co-factor de la ristocetina de las muestras de pacientes.

VALORES ESPERADOS

En general, se reconocen tres tipos de vWd. La vWd general del tipo I se caracteriza por niveles reducidos de todos los multímeros normales en plasma y plaquetas. El tipo II muestra un patrón anormal de multímeros plasmáticos con patrones plaquetarios normales o anormales, y el tipo III posee factor de von Willebrand indetectable. Los resultados normales varían entre el 63% y el 99%. En la enfermedad de von Willebrand los resultados son generalmente inferiores al 40% y por lo general por debajo del 30%².

LIMITACIONES

Es posible que las situaciones tales como el embarazo o la infusión de concentrados² de Factor VIII de tipo comercial no reflejen con precisión la enfermedad de von Willebrand. Sin embargo, es probable que la actividad del co-factor de la ristocetina se haya convertido en el indicador más fiable de la enfermedad de von Willebrand. Parece ser la valoración más estrechamente relacionada con la actividad biológica del factor de von Willebrand.

RIESGO Y SEGURIDAD

Solución salina tamponada con Tris clasificada como perjudicial: contiene azida de sodio.

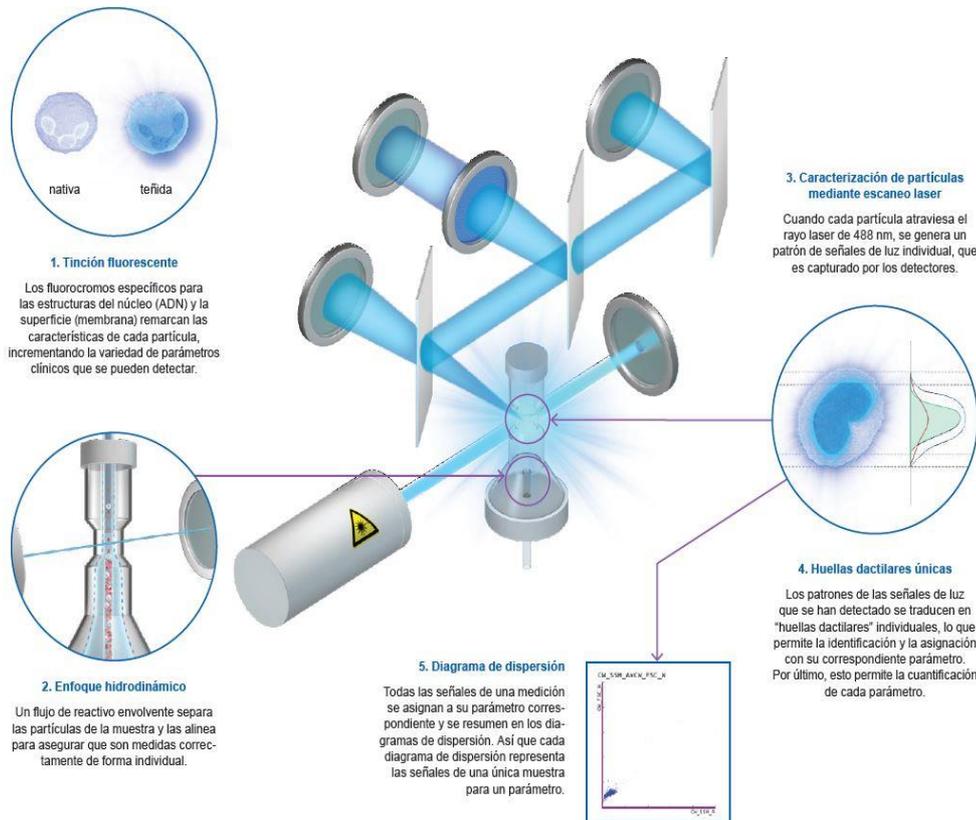
Se deben seguir los procedimientos de seguridad y sanitarios habituales del laboratorio.

REFERENCIAS

1. NCCLS, Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and performance of coagulation assays, 2nd edition H21-A3 1991
2. Thompson, J.M., Blood coagulation and haemostasis, a practical guide, third edition, Longman group (FE) pg. 142,145,192, 1985.

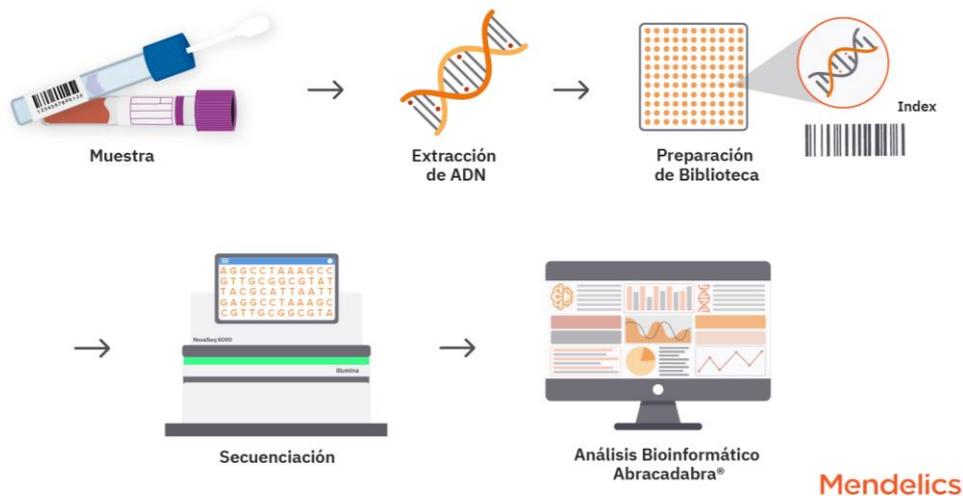
Fuente: <https://www.abpcorp.com/wp-content/uploads/2016/03/Ristocetin-Co-Factor-Assay-Kit-Package-Insert-ref.-ABP-RCOF-LIT-Rev-0-Feb-11.pdf>

Anexo 13: Citometría de Flujo



Fuente: <https://www.sysmex.es/academia/centro-de-conocimiento/sysmex-blog/urinalisis/la-cff-en-el-estudio-del-sedimento-urinario/>

Anexo 14: Pruebas Moleculares para el diagnóstico de la enfermedad



Fuente: <https://blog.mendelics.com.br/es/secuenciacion-de-nueva-generacion-ngs/>