

Prueba de tolerancia a la aspirina de Quick. Determinación de valores esperados en sujetos sanos.

N. N. POLINI , J. R. A. R. GARCIA*

Resumen La prueba de tolerancia a la aspirina de Quick, utilizando el tiempo de Duke, proporciona valores preaspirina entre 1 y 4 minutos y posaspirina entre 1,5 y 7 minutos. Se discute la prueba en relación con la técnica de Ivy y sus modificaciones, basadas en el uso de dispositivos mecánicos que efectúan incisiones en lugar de punciones, aportando evidencias que la técnica de Duke, debido a su gran reproducibilidad, proporciona una destacable seguridad operacional.

Introducción

La enfermedad de von Willebrand fue descrita por este autor en el año 1926 habiendo sido caracterizada por un tiempo de sangría prolongado y una herencia autosómica dominante. Es la anomalía hereditaria más común de la hemostasia y su causa radica en un defecto cualitativo o cuantitativo del Factor von willebrand, que es sintetizado en las células endoteliales y los megacariocitos.

Circula en el plasma complejado con el Factor VIII y es requerido para la adhesión normal de las plaquetas al subendotelio (1,2).

Actualmente se la describe como un síndrome heterogéneo, habiéndose establecido seis subtipos, cuatro de ellos de herencia dominante y los otros dos de herencia recesiva (3). En pacientes con formas leves o parciales de la enfermedad, el tiempo de sangría puede ser normal o intermitentemente prolongado (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) por lo que la sensibilidad clínica de esta prueba para su diagnóstico es del 73% (8). Para los casos de pacientes sospechados de padecer la enfermedad y que tienen

un tiempo de sangría normal o ligeramente aumentado, inferior a 7 minutos, Quick (4, 5) propuso una prueba de alargamiento provocado por la ingestión de 0,65 g de aspirina, habiendo además comprobado este autor, que ingiriendo hasta 1,15 g de aspirina, los resultados son prácticamente idénticos (4). Mielke et al. (7) propusieron la ingestión de 1,00 g de aspirina y utilizaron el tiempo de Ivy estandarizado por ellos, reemplazando la punción en el antebrazo, sometido a venostasis por una incisión lineal, para lo cual idearon un dispositivo denominado plantilla ("template") que permite efectuar cortes de 9 mm de largo por 1 mm de profundidad.

Este sistema fue modificado por Feusner (9) para ser utilizado en recién nacidos y niños pequeños, efectuando incisiones de 5 mm por 0,5 mm de profundidad.

El tiempo de sangría también se altera en las trombocitopatías, siendo su sensibilidad clínica, cuando se lo aplica a este tipo de patologías, del 43% (8) por lo que también se recomienda la prueba de la aspirina en pacientes sospechados de poseer un trastorno de la hemostasia primaria con un tiempo de sangría normal (3, 10, 11, 12).

La aparición del dispositivo manual ideado por Mielke et al. (7) inició una nueva etapa en la tecnología de la determinación del tiempo de san-

Dirección Postal:

Cátedra de Análisis Clínicos II

Departamento de Biología de la Universidad Nacional del Sur

San Juan 670

8000 - Bahía Blanca - Argentina

gría, caracterizada por el desarrollo de dispositivos mecánicos destinados a efectuar las incisiones. Entre los más citados tenemos el "Simplate" (General Diagnostics, EE.UU.) que efectúa cortes de 5 mm de largo por 1 mm de profundidad y el "Simpla-te II" (13) (General Diagnostics, EE.UU.) que efectúa dos cortes simultáneos de igual medida; ambos funcionan por un sistema de guillotina. El "Surgicutt" (International Technidyne Corp., EE.UU.) que también efectúa incisiones de 5 x 1 mm pero funciona por un sistema de resorte, al igual que la "Mayo Automatic Lancet" (EE.UU.), pero las incisiones efectuadas por este aparato miden 2 mm de largo por 5 mm de profundidad (15, 16).

En casi todos los laboratorios de análisis clínicos de nuestro país se utiliza el tiempo de sangría de Duke, el que debido a su sencillez, practicidad y fácil estandarización es muy improbable que sea abandonado. En razón de que la prueba de la aspirina mantiene su vigencia en la actualidad (3) y Quick (4, 5, 6) en sus trabajos no provee prácticamente datos con respecto a la respuesta a la aspirina en sujetos sanos, se ha efectuado un estudio destinado a obtener valores aceptables para poder interpretar adecuadamente los resultados obtenidos luego de aplicar la prueba en la clínica humana. Con la finalidad de objetivar en forma clara y adecuada los resultados de este estudio, se incluye una comparación con los obtenidos por otros autores utilizando técnicas diferentes.

Materiales y Métodos

Muestra: La muestra estaba integrada por 49 estudiantes universitarios, 11 varones y 38 mujeres, de edad comprendida entre 22 y 27 años. No estaban medicados ni habían ingerido aspirina los tres últimos días anteriores a la ejecución de la prueba. fueron citados a las 8 horas de la mañana y el estudio se efectuó en los meses de abril, mayo y junio.

Tiempo de sangría preaspirina: Se empleó la técnica de Duke, de acuerdo al método descrito por Quick (6). Para efectuar la incisión se utilizó una lanceta descartable número 4 (cuchilla de 4 mm por 1 mm en su parte más ancha) marca Feather (Japón). Se operó por duplicado, efectuándose una determinación en el lóbulo de cada oreja.

Tiempo de sangría posaspirina: Luego de efectuado el tiempo basal cada sujeto ingirió 1,0 g de aspirina (2 comprimidos de Cafiaspirina Bayer) y dos horas después se le repitió el tiempo de Duke.

Cálculos: Para efectuar los cálculos estadísticos se operó con los resultados de los tiempos de sangría transformados en segundos y una vez realizados los mismos, se recalcaron en minutos y segundos. Para estudiar la distribución de frecuen-

TABLA I: Resultados obtenidos, discriminados por sexo, antes y después de la ingestión de 1,0 g de aspirina. Los valores están expresados en minutos y segundos.

Preaspirina	n	media	rango	d.e.	precisión	C.V. %
Varones	11	3:15	2:08-4:22	0:535	0:10	3,18
Mujeres	38	2:55	1:40-4:11	0:678	0:11	4,31
Total ²	49	2:56	1:00-4:11	0:778	0:11	4,31
Posaspirina	n	media ¹	rango	d.e.	precisión	C.V. %
Varones	11	4:08	1:13-7:04	1:478	0:10	2,45
Mujeres	38	3:49	1:09-6:28	1:298	0:14	4,01
Total ²	49	3:53	1:49-7:02	1:383	0:13	3,68

1.- Medias geométricas
 2.- La diferencia es estadísticamente significativa (t 4,28 para un valor crítico de 3,49 p < 0,001)

cia de los resultados pre y posaspirina se utilizó la prueba de Kolmogorov y Smirnov (14). Para verificar si las distribuciones asimétricas eran log normal se utilizó el método de Moore y col. (15). Para calcular la precisión analítica de los duplicados, se aplicó la fórmula:

$$d.e. = \pm \sqrt{Ed^2/2n} \text{ propuesta por Youden (16).}$$

Resultados

En la tabla I puede observarse los resultados de los tiempos de sangría. La distribución de frecuencia de los tiempos preaspirina es simétrica, no así la de los tiempos posaspirina, que es asimétrica pero log normal, por lo que se utilizó la conversión logarítmica de los datos para calcular las medias, desvíos estándar y los rangos correspondientes.

En la Tabla II puede observarse la diferencia hallada entre los tiempos de sangría efectuados en el lóbulo de cada oreja.

En la Tabla III puede observarse la distribución de los resultados de la respuesta a la aspirina, donde se ha discriminado las que exceden el valor del límite superior preaspirina de aquellas que no lo hacen.

Discusión

Los resultados de la Tabla I indican que el tiempo de sangría preaspirina oscila prácticamente entre 1:00 y 4:00 minutos, con una media de 3:00 minutos. Se halló un tiempo de 5:15 minutos que correspondía a una mujer cuyo tiempo posaspirina también dio 5:15 minutos. Estos resultados coinciden con los de Quick (6) que reportó valores entre 1:00 y 4:00 minutos y que resultados de hasta 5:30 minutos, si bien se consideran anormales, no son patológicos. Blatrix y Corredor (17), en un estudio efectuado en 100 sujetos normales, hallaron un rango de 1:30 a 4:30 minutos con una media de 2:30

minutos. en cuanto a los resultados posaspirina, que son significativamente más prolongados que los preaspirina, se caracterizan por una distribución asimétrica log normal y una dispersión mayor, que va de 1:30 a 7:00 minutos. Con respecto a los resultados discriminados por sexo, si bien los tiempos de sangría son más prolongados en los varones que en las mujeres, la diferencia no es estadísticamente significativa. Bain y Foster (18) utilizando la técnica de Ivy estandarizada por ellos, hallaron que los resultados de las mujeres son significativamente más prolongados que los de los varones, pero utilizando las técnicas "Trombolette" (Labora Mannheim, Alemania), que produce incisiones de 10 mm de largo por 1 mm de profundidad, y "Simplat II", no hallaron diferencia por sexo (19).

La precisión analítica de la técnica de Duke, calculada estadísticamente (Tabla I) es excelente, pues el coeficiente de variación es inferior al 5% en todos los casos. Cabe consignar que no hemos hallado trabajos donde se hayan procesado estadísticamente los resultados cuando se opera por duplicado, pero Kumar et al. (20) efectuaron un estudio comparativo entre las técnicas "Template y Simplate II" y, "para obtener un tiempo de sangría más exacto, debido a que una sola determinación da resultados variables" operaron por duplicado. Se calculó la precisión analítica de la tabla de resultados de estos autores, utilizando la misma técnica empleada en este estudio, pudiendo observarse los resultados en la Tabla IV, donde es dable apreciar que las diferencias de precisión con respecto al tiempo de Duke son realmente enormes. Cabe mencionar aquí que cuando más impreciso es un método de análisis, tanto más se expande el rango normal de valores.

En cuanto a las diferencias de resultados entre los lóbulos de cada oreja, que se hallan expuestos en la Tabla II, puede observarse que prácticamente

TABLA II: Diferencia entre los tiempos de sangría efectuados en el lóbulo de cada oreja, antes y después de la ingestión de 1,0 g de aspirina.

Diferencias	Preaspirina		Posaspirina	
	n	%	n	%
Sin diferencia	24	49	22	45
Diferencia de 1/2 min.	23	47	25	51
Diferencia de 1 min.	2	4	1	2
Diferencia de 2 min.	-	-	1	2

en la mitad de los casos no se halló diferencia y que en la otra mitad era de 1/2 minuto. Al respecto, Quick (6) menciona que raras veces se observa diferencias de más de 1:00 minuto y este estudio muestra una diferencia de 1:00 minuto en dos casos (preaspirina) lo que equivale al 2% de los resultados.

Con respecto al hallazgo de resultados posaspirina más cortos que los preaspirina, que se observan en la Tabla III, hemos revisado la literatura a nuestro alcance con el objeto de verificar si esta es una particularidad del tiempo de Duke o si también se da con otras técnicas. En la Tabla V puede observarse los resultados hallados, de donde se desprende que con cualquier técnica pueden obtenerse resultados posaspirina más cortos que los preaspirina.

En cuanto al porcentaje de casos en que se observa una prolongación del tiempo de sangría luego de la ingestión de aspirina, en la Tabla VI puede observarse los resultados obtenidos por otros autores, de los cuales se han discriminado los casos en que la respuesta excede el límite superior preaspirina. Bain y al. (19) dicen que como la aspirina induce un defecto en la función plaquetaria, la respuesta obtenida tras su ingestión, es un indicador de la sensibilidad de la prueba. Como este autor

no halló diferencias significativas con las tres técnicas que estudió las que dieron respectivamente 88%, 74% y 94%, de resultados posaspirina más prolongados que los preaspirina, cabe concluir que la sensibilidad de la técnica de Duke, que ocupa una posición intermedia con un 80%, no discrepa del tiempo de Ivy ni de sus modificaciones.

Otro aspecto relacionado con los resultados de la prueba de la aspirina es el grado de respuesta tras la ingestión de la misma.

Con el objeto de tener una idea más clara y objetiva de este parámetro y su comparación con el de otras técnicas analíticas, se ha generado un "índice de aumento" del tiempo de sangría tras la ingestión de aspirina, para cuyo cálculo se divide el valor del límite superior normal posaspirina por el valor correspondiente preaspirina. En la Tabla VII puede observarse los índices obtenidos. Del análisis de la Tabla surge que la técnica de Duke proporciona resultados prácticamente iguales a la de Ivy estandarizada por Bain y Forster (19), que consiste en efectuar cuatro punciones con una lanceta cuya hoja mide 2,5 mm por 1,5 mm de ancho, promediándose los tiempos obtenidos (18). Si bien los índices de aumento de las diferentes técnicas son muy similares, siendo la diferencia entre el más bajo (1,5 minutos) y el más alto (2,1 minutos) del

TABLA III: Distribución de los resultados del tiempo de Duke, dos horas después de la ingestión de 1,0 g de aspirina.

Resultados posaspirina	n	%
Más cortos que los preaspirina	4	8,2
Iguales que los preaspirina	6	12,2
Más prolongados que los preaspirina	22	44,9
Exceden el límite superior preaspirina	17	34,7

TABLA IV: Precisión analítica calculada con los resultados de Kumar et al. (20) y la del estudio presente. Los valores están expresados en minutos y segundos.

Técnica	Preaspirina				Posaspirina			
	n	x	Precisión	C.V. %	x	Precisión	C.V. %	
Template	24	3:39	1:17 ¹	34,5	7:50	2:13 ³	28,4	
simplate II	24	4:45	0:47 ²	10,6	7:51	1:52 ⁴	20,2	
Duke	49	2:56	0:11	4,3	3:53	0:13	3,7	

Todas las diferencias de precisión difieren significativamente de las del tiempo de Duke: 1 F 54,7; 2 F 20,3; 3 F 98; 4 F 70; para un valor crítico de 2,71 p < 0,005.

TABLA V: Resultados posaspirina más cortos que los preaspirina, determinados en este estudio y en otros estudios.

Técnica	Autor	n	Tiempos más cortos	%
Ivy	(19)	35	1	2,9
Template	(21)	19	5	26,3
Template	(20)	24	1	4,2
Trombolette	(19)	35	7	20,0
Simplate II	(19)	35	1	2,9
Simplate II	(20)	24	2	8,4
Duke	-	49	4	8,2

TABLA VI: Resultados posaspirina más prolongados que los preaspirina determinados en este estudio y en otros estudios.

Técnica	Autor	n	No exceden el Límite super.		Exceden el Límite super.		Total	
			n	%	n	%	n	%
Ivy	(19)	35	20	57	11	31	31	88
Template	(7)	30	-	-	17	57	-	-
Template	(20)	24	6	25	17	71	23	96
Trombolette	(19)	35	19	54	7	20	26	74
Simplate II	(20)	24	13	54	9	37	22	91
Simplate II	(19)	35	21	60	12	34	33	94
Duke	-	49	22	45	17	35	39	80

TABLA VII: Índices de aumento obtenidos dividiendo el valor del límite superior posaspirina por el equivalente preaspirina y ordenados en función de los valores obtenidos. Los valores están expresados en minutos y centésimos de minuto.

Técnica	Autor	n	Preaspirina		Posaspirina		Índice de aumento
			x	Rango	x	Rango	
Template	(21)	19	3,4	1,7 a 7,0	6,2	3,1 a 10,3	1,5
Ivy	(19)	35	2,5	1,3 a 3,9	3,9	1,5 a 6,3	1,6
Ivy	(23)	-	5,0	2,5 a 7,5	7,3	4,0 a 12,0	1,6
Template	(7)	60	5,0	2,5 a 10,0	9,5	4,0 a 16,0 ¹	1,6
Ivy	(22)	-	5,0	2,5 a 7,0	7,3	4,0 a 12,0	1,7
Duke	-	49	2,9	1,7 a 4,2	3,9	1,8 a 7,0	1,7
Trombolette	(19)	35	3,3	1,1 a 10,0	4,7	1,3 a 17,8	1,8
Simplate II	(24)	30	5,2	2,2 a 8,2	9,2	5,6 a 14,8	1,8
Simplate II	(13)	20	3,7	1,5 a 5,9	6,2	1,2 a 11,2	1,9
Simplate II	(20)	24	4,8	2,8 a 8,0	7,9	4,0 a 16,5	2,1
Template	(11)	100	4,5	1,5 a 7,5	9,4	3,1 a 15,7	2,1
Template	(9)	20	2,8	0,5 a 5,5	8,1	4,5 a 11,7	2,1
Simplate II	(19)	35	6,6	3,4 a 13,0	11,7	4,8 a 28,5	2,2
Template	(20)	24	3,7	1,8 a 6,0	7,8	3,3 a 14,0	2,3

1.- 30 sujetos aspirina y 30 placebo.

53%, se aprecia una gran diferencia entre los límites superiores preaspirina, que van de 3,9 minutos a 13,0 minutos, siendo del 333% la diferencia entre ellos. Mayor aún es la diferencia entre los tiempos posaspirina, que van de 6,3 minutos hasta 25,5 minutos, siendo la diferencia en este caso del 452%. Cabe mencionar al respecto, que el dispositivo manual "Template" ideado por Mielke et al. (7) fue desarrollado para estandarizar el tiempo de Ivy, lo que según estos autores "limitó durante mucho tiempo su utilidad en la clínica". En cuanto a los dispositivos mecánicos que aparecieron posteriormente, no se revelan superiores, pues las dificultades para estandarizar las técnicas persisten, debido a que dependen fundamentalmente de la presión ejercida con el dispositivo al efectuar los cortes, la que además se halla supeditada a la personalidad del operador y su estado de ánimo, siendo también cuestionables los resultados cuando los pacientes son excitables (25, 26).

En conexión con lo expuesto anteriormente, Rodgers y Levin (27), en una revisión de 27 estudios sobre el tiempo de sangría, hallaron una gran variabilidad en la capacidad de las diferentes técnicas para detectar la ingestión de aspirina y aportan evidencias de que los dispositivos recientemente diseñados, pese a los alegatos de los fabricantes, no aumentan su habilidad discriminadora debido a que no mejoran la reproductibilidad de las técnicas. A todo esto, Zeigler (23) propone efectuar el tiempo de Ivy sin venostasis. Para los autores de este estudio, resulta claro que una incisión de 5 ó 10 mm de largo no es lo mismo que una punción.

Para concluir, la prueba de la aspirina de Quick utilizando el tiempo de Duke, posee una sensibilidad comparable a la de Ivy estandarizada por Bain y Forster (18), es de realización más simple, y debido a su gran reproductibilidad proporciona una destacable seguridad operacional.

Bibliografía

- 1) LIAN ECY, DEYKIN D.: Diagnosis of von Willebrand's disease. A comparative study of diagnostics test of nine families with von Willebrand's disease and its differential diagnosis from hemophilia and trombocytopathy. *Am J. Med.*, 60: 344, 1976.
- 2) RODEGHIERO F, CASTAMAN G, DINI E: Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. *Blood*, 69:454, 1987.
- 3) TRIPLETT DA: Laboratory diagnosis of von Willebrand's disease. *Mayo Clin. Proc.*, 66:832, 1991.
- 4) QUICK AJ: Salicylates and bleeding: the aspirin tolerance test. *Am. J. Med. Sci.*, 252: 265, 1966.
- 5) QUICK AJ: Acetylsalicylic acid as a diagnostic aid in hemostasis. *Am. J. Med. Sci.*, 254: 392, 1967.
- 6) QUICK AJ: The Duke bleeding time. *Am. J. Clin. pathol.*, 17: 459, 1967.
- 7) MIELKE CH JR, KANESHIRO MM, MAHER IA, WEINER JM, RAPAPORT SI: The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood*, 34: 204, 1969.
- 8) GOLDENBERG K, VERDAIN BARNES H, REDDING MM: Diagnostic testing handbook for clinical decision making. Year Book medical Publishers Inc. London, 1989, pág. 196.
- 9) FEUSNER JH: Normal and abnormal bleeding times in neonates and young children utilizing standardized template technics. *Am. J. Clin. Pathol.*, 74: 73, 1980.
- 10) KANESHIRO MM, MIELKE CH JR, KASPER CK, RAPAPORT SI: Bleeding time after aspirin in disorders of intrinsic clotting. *New Eng. J. Med.*, 281: 1039, 1969.
- 11) HARKER LA, SLICHTER SJ: The bleeding time as a screening test for evaluation of platelet function. *New Eng. J. Med.*, 287: 155, 1972.
- 12) MUSGRAVE KA, TRIPLETT DA: The bleeding time test. *Tromb Haemost.*, 8: TH 86-2, 1986.
- 13) BABSON SR, BABSON AL: Development and evaluation of a disposable device for performing simultaneous duplicate bleeding time determinations. *Am. J. Clin. pathol.*, 70: 406, 1978.
- 14) WU GT, TWOMEY SL, THIERS RE: Statistical evaluation of method comparison data. *Clin. Chem.*, 21: 315, 1975.
- 15) HENRY RJ, DRYER RL: Algunas aplicaciones de la estadística a los análisis clínicos. *Mét. Selec. Anál. Clín.*, 4: 267, 1966.
- 16) YODEN WJ, STEINER EH: Statistical manual of the Association of Official Analytical Chemists. ADAC, Washington, 1975, pág. 18.
- 17) BLATRIX C, CORREDOR J: Techniques de mesure du temps de saignement. *Nouv. Rev. Franc. Hemat.*, 3: 290, 1963 (Citado en WEIS HJ: von Willebrand's disease -Diagnostics criteria- Analytic review: *Blood*, 32: 668, 1968).

- 18) BAIN B, FORSTER T: A sex difference in the bleeding time. *Tromb. Haemost.*, 43: 131, 1980.
- 19) BAIN B, FORSTERS T, BAKER A: An assessment of the sensitivity of 3 bleeding time techniques. *Scand J. Haematol.*, 30: 311, 1983.
- 20) KUMAR R, ANSELL JE, CANOSO RT, DEYKIN D: Clinical trial of a new bleeding-time device. *Am. J. Clin. pathol.*, 70: 642, 1978.
- 21) BICK RL, ADAMS T, SCHMALHORST WR: Bleeding times, platelet adhesion, and aspirin. *Am. J. Clin. Pathol.*, 65: 69, 1976.
- 22) FIORE LD, BROPHY MT, LOPEZ A, JANSON P, DEYKIN D: The bleeding time response to aspirin. Identifying the hyperresponder. *Am. J. Clin. pathol.*, 94: 292, 1990 (Citado en Compact Cambridge: Medline 89-90).
- 23) ZEIGLER ZR: Non -occlusive bleeding times may improve the value of the Ivy bleeding times. *Tromb. Haemost.*, 63: 371, 1990 (Citado en Compact Cambridge Medline 89-90).
- 24) HERTZENDORF LR, STEHLING L, KUREC AS, DAVEY FR: Comparison of bleeding times performed on the arm and the leg. *Am. J. Clin. Pathol.*, 87: 393, 1987.
- 25) MUSGRAVE KA, TRIPLETT DA: The bleeding time test. American Society Pathology Continuing Program. *Trombosis and Haemostasis* N° TH 86-2 (TH-44), 1986.
- 26) MC GLASSON DL, STRICLAND DM, HARRRE RJ, REILLY PA, PATTERSON WR: Evaluation of three modified Ivy bleeding time devices. *Lab. Med.*, 19: 645, 1988.
- 27) RODGERS RP, LEVIN J: A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Tromb. Hemost.*, 16: 1, 1990 (Citado en Compact Cambridge: Medline 89-90).