



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Características clínicas de la
trombocitopenia primaria inmune en
lactantes del Hospital Infantil de
México Federico Gómez en el
período de enero 2015 a diciembre
2020.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Jéssica Aranxa Escobedo Peralta

TUTOR DE TESIS:

Dra. Lizette Velázquez Marmola

TUTOR METODOLÓGICO:

Dr. José Antonio Orozco Morales



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. LIZETTE VELÁZQUEZ MARMOLEJO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ANTONIO OROZCO
ASESOR METODOLÓGICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIA

A mis padres

El esfuerzo y las metas alcanzadas reflejan la dedicación, el amor que invierten los padres en sus hijos. Gracias a mis padres son quien soy, orgullosamente y con la cara muy en alto agradezco a mi padre Teódulo y a mi madre María del Carmen, mi mayor inspiración, su apoyo incondicional a pesar de cualquier adversidad.

A mi hermana

Por siempre acompañarme en cada paso que doy, apoyándome en todo momento y ayudándome desde la distancia a cumplir esta meta.

A mis compañeras y amigas de residencia

El apoyo incondicional entre nosotras fue algo indispensable para seguir en este camino, se han convertido en personas especiales en mi vida y estoy feliz de compartir este logro con ustedes.

A ti

Porque siempre estuviste para mí en todos los momentos de debilidad, de alegría, de tristeza, acompañándome y apoyándome en todo momento.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Antecedentes	5
2. Marco teórico	7
2.1 Historia	7
2.2 Definición	8
2.3 Clasificación	9
2.4 Epidemiología	10
2.5 Fisiología	11
2.5.1 Megacariopoyesis	11
2.5.2 Hemostasia	16
2.6 Fisiopatología	27
2.7 Presentación clínica	29
2.8 Diagnóstico	31
2.9 Tratamiento	34
3. Planteamiento del problema	40
4. Pregunta de investigación	40
5. Justificación	40
6. Hipótesis	41
7. Objetivos	41
8. Metodología	42
9. Plan de análisis estadístico	43
10. Descripción de variables	44
11. Resultados del estudio	45
12. Discusión	59
13. Conclusiones	63
14. Cronograma de actividades	64
15. Consideraciones éticas	65
16. Limitaciones del estudio	65
17. Bibliografía	66

1. ANTECEDENTES

La trombocitopenia primaria inmune es una entidad adquirida causada por la destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, así como su deficiente producción por los megacariocitos en la médula ósea. La edad de presentación más común es en niños de 2 a 5 años, las manifestaciones clínicas son consecuencia de la alteración de la hemostasia primaria, ocasionando hemorragias, principalmente petequias, epistaxis; en menor porcentaje se pueden presentar hemorragias que ponen en peligro la vida, como la hemorragia del sistema nervioso central (SNC) y hemorragias gastrointestinales; la hemorragia del SNC es muy rara, encontrándose en menos del 1 por ciento de los pacientes. Existen factores desencadenantes como infecciones virales o antecedente de aplicación de vacunas.

Derya Kalyoncu y colaboradores, realizaron un estudio en 2008, llamado comparación de la trombocitopenia primaria inmune en niños de entre 3 meses y 2 años versus niños de 2 años a 5 años; se estudiaron 50 niños con trombocitopenia primaria inmune diagnosticados entre enero de 2000 y septiembre de 2005 en el Hospital de Formación e Investigación Sisli Etfal (Estambul, Turquía). Se estudiaron 40 pacientes, 24 pacientes menores de 2 años y 26 pacientes de 2 a 5 años al momento del diagnóstico. Los pacientes fueron evaluados según características demográficas (sexo, enfermedad infecciosa); manifestaciones clínicas; hallazgos de laboratorio; clasificación de los sitios de hemorragia y clasificación de la gravedad de la hemorragia; modalidades de tratamiento, tasa de respuesta y cronicidad. Se encontró que la proporción en cuanto al género fue similar, la prevalencia de infección anterior entre grupos fue de 45.8% en los pacientes menores de 2 años y 42.2% en los pacientes de 2 a 5 años; el porcentaje de cronicidad fue de 20.8% en el primer grupo y 26.9% en el segundo grupo; sin antecedentes de inmunizaciones previas al diagnóstico. El tratamiento de inicio en pacientes menores de 2 años fue con inmunoglobulina IV en el 42% de los pacientes y se administró metilprednisolona en dosis altas al 21% de los pacientes. En pacientes de 2 a 5 años el tratamiento administrado fue a base de esteroides e inmunoglobulina, el

58% de los pacientes fue tratado con metilprednisolona a dosis altas y el 31% de los pacientes fue manejado con metilprednisolona en dosis altas más inmunoglobulina IV. La tasa de recaída fue del 12.5% y del 19%, en cada grupo respectivamente. En ambos grupos, el 50% de los pacientes mostraron respuesta parcial y recibieron esteroides a dosis de 2-5 mg/kg/día vía oral. La cronicidad de estos casos fue del 33% y 53% en cada grupo, respectivamente. Tres casos del segundo grupo recibieron ciclosporina, vincristina y danazol. La esplenectomía se realizó sólo en tres pacientes del segundo grupo debido a trombocitopenia grave y signos hemorrágicos incontrolados a pesar del tratamiento adecuado.¹

Clara Lo y colaboradores, realizaron un estudio en 2010: Se estudiaron 14 pacientes, la mediana de edad fue de 6 meses, reportándose 8 pacientes de sexo masculino y 6 pacientes de sexo femenino. En cuanto al antecedente de infección previa 7 presentaron infección de vías aéreas superiores y 1 infección gastrointestinal. 10 de los 12 pacientes recibieron vacunas 2 meses previos al diagnóstico, sin embargo, no se registraron vacunas específicas. Once pacientes tuvieron sangrado leve (petequias y hematomas), 3 pacientes tuvieron sangrado moderado (hematoquecia o epistaxis) y ninguno tuvo sangrado grave o requirió intervención médica inmediata (hemorragia grave SNC).²

Farhangi H y colaboradores, realizaron un estudio en 2015, titulado características clínicas y resultados del tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria primaria en niños menores de 2 años hospitalizados. En este estudio se revisaron 187 pacientes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune, de los cuales 36.6% fueron de sexo femenino y 63.64% sexo masculino. Con edad media de 17 a 120 días, el 60% eran pacientes menores de 3 meses y 40% eran mayores. En cuanto a las manifestaciones clínicas el 77% de los pacientes presentaron sangrado leve (petequias). Otros tipos de sangrado: epistaxis (9.09%), sangrado gastrointestinal (6.95%), gingivorragia (3.2%), hemorragia cerebral (1.6%). El antecedente de vacunación en las últimas 6 semanas fue positivo en el 48.12% de los pacientes. El 30.48% de los pacientes presentaron infecciones de vías aéreas superiores en las últimas 6 semanas y el 7.48% presentaron antecedente de diarrea.

En cuanto al tratamiento, los esteroides IV fueron los más utilizados. Todas las modalidades de tratamiento dieron como resultado un aumento de plaquetas estadísticamente significativo. Los antecedentes de vacunación en las últimas 6 semanas no tuvieron ningún efecto sobre el recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina y duración de hospitalización, sin embargo, en pacientes menores de 6 meses, sí se asoció el desarrollo de TPI secundario a la vacunación. Las manifestaciones cutáneas fue el síntoma más común al ingreso en pacientes menores de 3 meses y pacientes de 3 a 24 meses. La hemorragia intracraneal solo ocurrió en 3 pacientes menores de 3 meses.³

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Historia

Esta enfermedad ha sido reconocida desde hace siglos. Las descripciones iniciales, que datan de la época greco-romana, se han atribuido a los médicos Hipócrates y Galeno.

En 1735, Werhlof, describió a una niña de 16 años con epistaxis y hematemesis posterior a presentar un proceso infeccioso.

En 1808, Robert Willian, describió el término de púrpura simple, caracterizada por petequias generalizadas, difusas, en ausencia de otros síntomas, presentándose principalmente en mujeres y niños.

En 1882, Bizzozero, les atribuye a las plaquetas un papel importante en esta patología.

En 1883, Brohm, correlaciona la púrpura simple con trombocitopenia.

En 1899, Henoch, diferenció la púrpura seca (síntomas de sangrado en piel) de la púrpura húmeda (síntomas de sangrado en mucosas).

En 1916, Kaznelson, tenía la hipótesis de que la trombocitopenia primaria inmune era resultado de la destrucción de plaquetas en el bazo, llevándolo a realizar la primera esplenectomía.

En 1951, Harrington y Hollingsworth, descubren la etiología autoinmune de esta patología.⁴

2.2 Definición

La trombocitopenia primaria inmune (TPI) es una entidad adquirida caracterizada por la disminución en el número de plaquetas, generalmente menor de 100,000/microL, secundaria a la destrucción excesiva de plaquetas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria, así como la disminución de su producción por parte de los megacariocitos en la médula ósea y se clasifica de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad, la severidad de los síntomas y su causa.⁵

En 2009 con base en la antigua denominación de la enfermedad, conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, se prefirió reemplazar “idiopática” con “inmune” para enfatizar el mecanismo inmunológico de la enfermedad y elegir “primaria” (en oposición a idiopática) para indicar la ausencia de cualquier indicador subyacente como causa del padecimiento, concluyendo que el término púrpura era inadecuado porque algunos pacientes podían, incluso, no tener manifestaciones de sangrado y en este entorno se define como trombocitopenia inmune primaria al descenso de plaquetas sin problemas o enfermedades justificantes, reconociéndolo como un diagnóstico de exclusión.^{4,6,7}

También se establece el nivel de corte de la cifra de plaquetas en 100,000/microL para el diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune, por los recuentos frecuentes entre 100,000 y 150,000/microL en personas sanas y en embarazadas. La clasificación se modifica atendiendo a la historia natural en la infancia, en la que aproximadamente dos tercios se recuperan espontáneamente en los primeros 6 meses y la posibilidad de remisión es alta entre los 3 y 12 meses, e incluso puede ser más tardía.⁸

2.3 Clasificación

Clasificación de trombocitopenia inmune según su origen: ⁵

- Primaria: caracterizada por trombocitopenia aislada (<100,000/microL plaquetas) con ausencia de otras enfermedades que pueden asociarse con trombocitopenia.
- Secundaria: Son todas las formas de trombocitopenia mediadas en términos inmunológicos y cuyo factor está asociado con infecciones (dengue, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de hepatitis B y C, VIH, etc.), enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico), neoplasias linfoproliferativas, así como las formas que no están mediadas en términos inmunológicos (hiperesplenismo, cirrosis hepática, fármacos, embarazo, etc.).

Clasificación de trombocitopenia primaria inmune según el tiempo de diagnóstico:^{4,5}

- De reciente diagnóstico: <3 meses de evolución.
- Persistente: 3 a 12 meses desde el diagnóstico. Incluye pacientes que no alcanzan la remisión espontánea o que no mantienen la respuesta completa a la terapia.
- Crónica: >12 meses de evolución.

Clasificación de trombocitopenia primaria inmune según la respuesta al tratamiento:^{4,5}

- Remisión completa: Recuento plaquetario >100,000/microL y ausencia de hemorragia, mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento.
- Remisión parcial: Elevación sobre la cifra con recuento de plaquetas entre 30,000 y 100,000/microL mantenido más de seis semanas tras la supresión del tratamiento. Con ausencia de hemorragia.
- Ausencia de respuesta: No hay modificación clínica ni del recuento de plaquetas.

- Respuesta transitoria: Mejoría inicial (clínica o paraclínica) con nueva clínica o con recuento inferior a 30,000/microL antes de seis semanas de haber terminado el tratamiento.
- Recaída: Recuento inferior a 30,000/microL después de seis semanas de haber finalizado el tratamiento, habiéndose obtenido previamente una remisión completa o parcial.
- Corticodependencia: Necesidad de dosis repetidas o mantenidas de glucocorticoides para mantener un recuento plaquetario $\geq 30,000/\text{microL}$ y/o evitar la hemorragia.
- Refractaria: No alcanzar respuesta o pérdida de respuesta tras esplenectomía, con necesidad de tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia.

2.4 Epidemiología

Se estima que la incidencia anual de casos de reciente diagnóstico es de 2 a 4 casos por cada 100,000 adultos; en tanto los casos crónicos son de 9.5 a 23 casos por cada 100,000 habitantes. En México existen pocos datos epidemiológicos acerca de este padecimiento.⁹

Es la causa más frecuente de trombocitopenia de presentación aguda en un niño sano. La incidencia en la edad pediátrica es de 5 casos por 100,000 habitantes/año.¹⁰

Se estima que la incidencia anual de TPI es de entre 1 y 6,4 casos por cada 100,000 niños.¹¹ Esta cifra es probablemente una subestimación porque se basa principalmente en pacientes que desarrollan trombocitopenia sintomática, particularmente aquellos que requieren hospitalización. Puede presentarse a cualquier edad, pero hay un pico de incidencia entre 2 y 5 años.¹¹

2.5 Fisiología

2.5.1 Megacariopoyesis

Los megacariocitos son células que miden entre 50 y 150 mm de diámetro, tienen un solo núcleo multilobulado y poliploide que puede llegar a tener hasta 64n. Tienen un proceso de crecimiento muy especial llamado endomitosis, que consiste en que la célula duplica su material genético e inicia el proceso de mitosis, pero sin citocinesis ni cariocinesis; así, al no separarse en 2 células hijas, esta célula se hace más grande, con mayor cantidad de citoplasma y con un núcleo lobulado cada vez de mayor tamaño.¹²

La principal hormona reguladora de la producción plaquetaria es la Trombopoyetina (TPO), que es el estímulo más potente para las células formadoras de colonias de megacariocitos, y también promueve la supervivencia y expansión de las células troncales hematopoyéticas (CTH).¹³ El receptor de la trombopoyetina (receptor MPL) se encuentra presente desde la célula troncal hematopoyética hasta las plaquetas.¹⁴

La TPO se sintetiza principalmente en el hígado, y un poco menos en el riñón y en la médula ósea. Su producción es constitutiva y los niveles de TPO libre en sangre y médula ósea son inversamente proporcionales a la cuenta plaquetaria. La regulación de los niveles de TPO se basa principalmente en la unión a su receptor, su internalización y destrucción. Por lo tanto, si hay muchas plaquetas, se une mucha TPO al receptor MPL y hay poca TPO libre que aumente la maduración de megacariocitos. Sucede lo contrario si existen pocas plaquetas, hay pocos sitios de unión de la TPO a su receptor y mayor cantidad de TPO libre para estimular la megacariopoyesis.¹⁵

La unión de TPO a c-MPL activa a Janus cinasa 2 (JAK2), una proteína tirosincinasa que promueve el desarrollo y la división celular, que a su vez fosforila y activa a los transductores de señal y activadores de transcripción 3 y 5 (STAT3 y STAT5, respectivamente), que son proteínas que participan en procesos de proliferación y diferenciación celular, inmunidad, apoptosis, promueven el crecimiento celular.

Además, las vías de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) se activan, lo que potencia la maduración de los megacariocitos.¹⁴

La megacariopoyesis es un proceso que dura de 5 a 7 días, mediante el cual ocurre la diferenciación y proliferación desde la CTH hasta el megacariocito maduro.¹⁴ Se puede separar en 2 fases: la fase proliferativa, en la cual se lleva a cabo la expansión de los precursores megacariocíticos y la madurativa, en la cual se producen los 2 sucesos principales de este linaje. El primero es a nivel nuclear, la poliploidización por endomitosis; y el segundo es la maduración citoplásmica.¹⁶

El megacariocito deriva de una célula de la médula ósea llamada célula troncal hematopoyética, la cual tiene la capacidad de autorrenovarse, es multipotencial y se ha encontrado que en su superficie expresa antígenos como CD34, CD90, CD117 y CD133 y carece de la expresión de antígenos de linajes específicos. Estas células dan origen a células progenitoras hematopoyéticas que pierden la capacidad de renovación, pero siguen conservando su multipotencialidad, bipotencialidad o monopotencialidad, según sea el caso, puesto que, si bien aún conservan el antígeno CD34, ya expresan antígenos del linaje al cual darán origen.¹⁷

La célula progenitora multipotente da origen al progenitor linfoide común (PLC) y al progenitor mieloide común (PMC), esta última da origen a la unidad formadora de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFU-GEMM). La diferenciación de progenitores a células precursoras depende de la activación de genes específicos para cada linaje en particular, como de la presencia de diversos factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, las cuales determinan el destino de cada célula en particular.¹⁷

PU1, junto con los factores de transcripción GATA1, GATA2 y FOG, son esenciales para la maduración y diferenciación eritroide y megacariocítica.¹⁷ Posteriormente se diferencia a unidad formadora de colonias de megacariocitos (UFC-Meg), los marcadores que indican que ya se diferenció a línea megacariocítica son CD34, CD33 y CD41. De importancia especial es el CD41 (glicoproteína IIb), un marcador específico de este linaje. La primera célula identificable es el megacarioblasto, seguido del promegacariocito, posteriormente megacariocito.¹⁸

A partir del megacarioblasto ya tiene los antígenos de superficie CD41, CD42 (glucoproteína Ib) y CD61 (glucoproteína IIIa), así como el factor de von Willebrand.¹⁸

El megacariocito tiene que crecer tanto debido a que entre más grande es, mayor es la cantidad de plaquetas que puede generar. Para aumentar la masa citoplásmica, la diferenciación megacariocítica tardía cambia, de ser una mitosis clásica, al proceso de endomitosis; este proceso conduce a la formación de una célula gigante. La endomitosis es el mecanismo por el cual estas células son poliploides y gigantes; se describe como un proceso mitótico “abortado” o inconcluso.¹⁹ El núcleo multilobulado del megacariocito es el resultado de la poliploidización por el proceso endomitótico. Cuando la poliploidización se detiene, los ahora megacariocitos ya incrementaron notablemente su masa citoplásmica, la cantidad de organelos, la formación de gránulos específicos y generaron al sistema de demarcación de membrana. Al final, reorganizan el citoesqueleto para formar largos pseudópodos llamados proplaquetas que se fragmentan y forman a las plaquetas.²⁰

La TPO es una glucoproteína de 353 aminoácidos con peso molecular de 30 kDa, que comparte cierta homología con la eritropoyetina. La regulación de los niveles de TPO se basa principalmente en la unión a su receptor Mpl. Existen receptores MPL tanto en megacariocitos como en plaquetas circulantes. Si aumenta el número de plaquetas, aumenta el número de receptores en su superficie y, por lo tanto, disminuye la TPO. En cambio, si disminuye el número de plaquetas disminuye también el número de receptores y la TPO aumenta en sangre porque queda libre y puede actuar en los megacariocitos de médula ósea para estimular la producción plaquetaria.²¹ Algunos factores que aumentan la producción de TPO en células del estroma de médula ósea son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF2). Otros factores la disminuyen, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), factor-4 plaquetario, trombospondina.

La TPO ejerce sus efectos a través de su receptor Mpl el cual tiene sitios llamados caja 1 y caja 2 en su extremo proximal a la membrana, donde se une constitutivamente la tirosincinasa JAK2 aún en estado inactivo. Las JAK tienen tres dominios importantes: JH1, que tiene la actividad de tirosincinasa; JH2, regulador de la tirosincinasa o pseudocinasa; y FERM, que se une al dominio citoplásmico del receptor MPL. Al unirse la TPO a Mpl, éste se dimeriza y JAK2 se transfosforila y fosforila ciertas tirosinas específicas en la región distal del receptor para que sirvan como sitios de unión para proteínas que serán fosforiladas por la misma JAK2, como STAT3 y STAT5, que se unen a las tirosinas 112 y 117.²²

STAT3 y STAT5 fosforiladas forman homodímeros y se translocan al núcleo para servir como factores de transcripción que activan genes que promueven la supervivencia e inhiben la apoptosis, como Bcl-xl, p27, p21, etcétera.²³

También el adaptador Shc se une a la tirosina-112 fosforilada de receptor MPL y al ser fosforilado por JAK2 recluta a la proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento (Grb2) fosforilada, que junto con intercambiadores de nucleótidos de guanina (GEF) y SOS activan a Ras las cuales son proteínas G interruptoras-reguladoras con propiedad GTPasas de vías de transcripción de señales celulares. La activación de Ras lleva al reclutamiento de la serina-treonina cinasa Raf y a la activación de la MAPK. Se ha propuesto que la activación transitoria de MAPK promueve proliferación, pero en la activación prolongada promueve la diferenciación de los megacariocitos.

Además de estimular la vía de las MAPK, la activación de Ras lleva a la activación de fosfoinositol-3 cinasa (PI3K), que activa la serina-treonina cinasa AKT que también promueve la supervivencia y la entrada al ciclo celular. Por otro lado, inhibe la apoptosis porque bloquea la unión de la proteína anti apoptótica Bcl-xl (que se ha encontrado elevada en todos los estadios de maduración megacariocítica) con la caspasa-3.²⁴

Todas estas vías estimuladas por la presencia de TPO en su receptor culminan en inhibición de la apoptosis y aumento en la proliferación de megacariocitos, sin

embargo, de igual forma, también es importante conocer la regulación negativa de las vías de señalización activadas por TPO.

Un regulador negativo es la familia de supresores de señalización de citocinas (SOCS), inducidos por STAT y, por lo tanto, regulan negativamente la vía JAK/STAT. Por un lado, se pueden unir a la JAK inhibiendo su función de cinasa, además pueden unirse a las STAT impidiendo su dimerización o incluso inhibiendo su unión al ADN.

La proteína adaptadora Lnk implicada en receptores de citocinas y señalización de inmunorreceptores, tiene un efecto negativo en la proliferación y endomitosis inducida por TPO. Lnk disminuye la progresión a fase S inducida por TPO, disminuye el crecimiento de megacariocitos de médula ósea en cultivo.²⁵

La activación de Lyn, una proteína de la familia Src cinasas estimulada por TPO, la cual en apariencia regula negativamente la proliferación inducida por TPO disminuyendo la duración y la intensidad de la actividad de las MAPK.²⁶

Las cinasas de adhesión focal son tirosincinasas no receptoras que se activan sobre todo cuando hay unión con integrinas. Las cinasas de adhesión focal regulan negativamente la megacariopoyesis inducida por TPO y es posible que interactúen con el receptor MPL porque tienen un dominio FERM que pueden usar para unirse a este receptor. Las cinasas de adhesión focal también pueden interactuar con Lyn, así que su regulación negativa pudiera estar relacionada con esta proteína.²⁷

Además de TPO, son importantes la IL3, IL6 e IL11, el factor-1 derivado del estroma (SDF1 o CXCL12) y el factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGF4 o CXCL4) en la megacariopoyesis.

Señalización NOTCH: Esta vía de señalización promueve la megacariopoyesis sobre la eritropoyesis. De hecho, la presencia de ligandos Notch en el microambiente de la médula ósea inhibe la diferenciación celular hacia el linaje eritroide, esto mediado en parte por inhibición de JNK. Además, se ha demostrado que también regula la decisión de las células precursoras de diferenciarse a linaje eritroide/megacariocítico porque suprime a GATA1.¹⁴

2.5.2 Hemostasia

La hemostasia es un sistema que mediante un proceso complejo cumple dos funciones principales:

- Mantener la sangre en un estado líquido, fluido que permita la circulación en los vasos sanguíneos.
- Suprimir la salida de sangre desde el espacio intravascular a través de un vaso lesionado (con pérdida de la continuidad); esta última función es mediante la formación de una red de fibrina que además proporcionará los elementos para reparar la pared del vaso y cuando la red de fibrina ya no es necesaria este mismo sistema la eliminará mediante la fibrinólisis.²⁸

Hemostasia primaria: se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión al interaccionar las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Las plaquetas, que normalmente circulan en forma inactiva, se adhieren a la pared del vaso dañado, segregando el contenido de sus gránulos e interaccionando con otras plaquetas, formando la base del tapón plaquetario inicial.²⁸

Hemostasia secundaria: es en esta fase donde se produce la interacción entre sí de las proteínas plasmáticas o factores que se activan en una serie compleja de reacciones que culminarán con la formación del coágulo de fibrina. Ésta formará una malla definitiva que reforzará al tapón plaquetario inicial, formándose un coágulo definitivo.²⁸

Fibrinólisis: consiste en la conversión de una proenzima, el plasminógeno, en su forma activa, la plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina y, así, eliminar el coágulo.²⁸

La alteración en la TPI es en la hemostasia primaria, por lo que nos enfocaremos a esta, las protagonistas en esta fase son las plaquetas. Las plaquetas son células anucleadas con forma discoide de aproximadamente 0.5 x 3.0 micras, tienen su

origen de los megacariocitos a través de un proceso endomitótico. Se encuentran en sangre periférica, su valor normal es de 150,000 a 450,000/microL.^{29,30}

Las plaquetas participan en la hemostasia y la trombosis, esto lo consiguen adhiriéndose al endotelio vascular dañado. Las plaquetas interactúan con factores ambientales y con otras plaquetas, creando procesos complejos que se originan en la superficie de la membrana plaquetaria, esta membrana, a su vez, proporciona una interfase reactiva entre las plaquetas y el exterior utilizando los receptores localizados en la superficie. Estos receptores son primordiales para la transducción de señales y estímulos externos hacia el interior de esta. Las plaquetas se activan con la interacción que se origina entre los diferentes receptores de membrana y un gran número de moléculas pequeñas, enzimas y complejos proteicos macromoleculares que tienen la finalidad de contraer el citoesqueleto de esta.³⁰

Otra característica es que pueden cambiar de forma, transformándose de una célula discoide a una esférica, con la finalidad de tener extensiones (pseudópodos) que faciliten la adhesión al endotelio y otras células, así como la interacción con otras plaquetas y liberación del contenido de los gránulos en su interior. La activación plaquetaria depende de múltiples estímulos que tienen como finalidad generar una secuencia de eventos.³⁰

Estructura de las plaquetas:

Zona periférica: Componentes que intervienen en la adhesión y agregación plaquetaria.

- Glicocálix: está formado por cadenas de oligosacáridos provenientes de glicolípidos, glicoproteínas de membrana y cadenas de polisacáridos provenientes de proteoglicanos de membrana. Los fosfolípidos son un componente importante de la coagulación, ya que proporcionan la superficie sobre la cual reaccionan las proteínas de la coagulación. Glicoproteínas que funcionan como receptores:³⁰
 - Receptores de ADP, epinefrina, serotonina, tromboxano A₂, vasopresina, factor activador de plaquetas, trombina, colágena y receptores para la adhesión y agregación plaquetaria.

Los receptores para adhesión y agregación plaquetaria son glucoproteínas que pertenecen a la familia de las integrinas, son complejos proteicos heterodiméricos α/β . La glucoproteína más abundante es la IIb/IIIa (α IIb/ β 3), esta glucoproteína es responsable de la unión plaquetaria al fibrinógeno, colágena, protrombina, factor de von Willebrand, trombospondina y vitronectina, gracias a estos procesos de unión, esta glicoproteína es el principal promotor de la agregación plaquetaria.

El complejo GP Ib-IX-V es el segundo receptor plaquetario más abundante y participa principalmente en la adhesión plaquetaria al subendotelio mediante la unión al factor de von Willebrand (FvW). También promueve la unión a la trombina y facilita la activación de otras plaquetas.³⁰

Zona estructural: Formado por dos estructuras, un conjunto de microtúbulos cercano a la membrana y una malla densa de filamentos de actina. Responsable de mantener la estabilidad de la membrana, su forma discoide y los cambios morfológicos que estas experimentan una vez activadas. Entre las proteínas presentes en el citoesqueleto plaquetario se encuentra, en una alta proporción, la actina que se entrecruza formando una malla con otras proteínas como la miosina, talina, proteína que une actina y vimentina entre otras. Las plaquetas tienen un sistema de canalículos que garantizan el tráfico de los diferentes mensajeros y proteínas en la activación plaquetaria: un sistema tubular denso (STD) y un sistema canalicular abierto. Este último es la vía de incorporación de proteínas desde el exterior de la plaqueta, así como de la liberación del contenido de los gránulos.³¹

Zona de organelos: los principales organelos contenidos en las plaquetas son mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, gránulos alfa y gránulos densos. Estos dos últimos son especialmente importantes porque tienen una gran cantidad de factores que influyen en la coagulación. Los gránulos alfa contienen P selectina, factor V, factor VIII, factor de von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β -tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los gránulos densos almacenan adenosín difosfato (ADP), calcio y serotonina, a su

vez, el citoplasma puede contener otras sustancias, como: serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas.³⁰

Sistema de membranas: El sistema tubular denso: funciona como un reservorio de calcio que es liberado al citoplasma por diferentes estímulos como el inositol trisfosfato y el tromboxano A₂, tras la estimulación de fosfolipasas; y el sistema canalicular abierto está conformado por una serie de canales interconectados y abiertos al exterior por diminutos poros de unos 25 nm aproximadamente que le confieren a la plaqueta su aspecto esponjoso y la capacitan en la incorporación de diversas moléculas que son absorbidas del plasma. Este sistema de vías permite la salida de los gránulos durante el proceso de secreción, aunque en rigor, en la actualidad no se han demostrado zonas de comunicación entre este sistema y las membranas de los gránulos.³¹

Función de las plaquetas:

La hemostasia primaria es el proceso inicial de la coagulación y tiene el objeto de crear un tapón plaquetario en respuesta a daño al endotelio vascular. La hemostasia primaria consiste en las siguientes fases: adhesión, activación, secreción y agregación plaquetaria.³⁰

Adhesión:

Tras la rotura de un vaso, se produce una vasoconstricción rápida que depende de la estimulación refleja de las terminaciones sinápticas de la musculatura lisa de la pared vascular. Así se inicia la interacción de las plaquetas con componentes de la matriz extracelular, particularmente FvW, colágeno, fibronectina, y laminina.³²

El fibrinógeno y la fibrina son sustratos trombogénicos que se unen a la matriz extravascular en sitios de lesión. La adhesión plaquetaria al FvW ocurre principalmente en vasos donde las fuerzas de cizallamiento son elevadas, como en la microcirculación o en vasos estenóticos, y es un proceso dinámico en el cual el anclaje inicial se caracteriza por interacciones transitorias mediadas entre el FvW

inmovilizado en la matriz subendotelial y la glicoproteína Iba del complejo glicoproteico Ib-V-IX presente en la superficie plaquetaria.³³

El FvW se encuentra depositado en los gránulos de las células endoteliales, en los cuerpos de Weibel Palade y las plaquetas, en el subendotelio y circulando en el plasma.³² Las plaquetas se adhieren rápidamente al FvW expuesto en el subendotelio, pero no interaccionan con el FvW soluble circulante. Esto es necesario para prevenir la agregación plaquetaria intravascular.³³

Las plaquetas se unen al colágeno subendotelial a través de otros receptores específicos como son la GPVI y la integrina $\alpha 2\beta 1$. Junto con el complejo GPIb-V-IX estas GP son conocidas como receptores plaquetarios de adhesión. Si bien la GPVI se une al colágeno con baja afinidad y no es capaz de mediar la adhesión por sí misma, envía señales intracelulares que inducen el cambio conformacional de las diferentes integrinas en la membrana de la plaqueta desde un estado de baja afinidad a uno de alta afinidad, permitiendo la unión a sus ligandos y una adhesión firme. Específicamente, la adhesión firme al colágeno de la matriz extracelular es mediada por la integrina $\alpha 2\beta 1$.³⁴

Posteriormente, otras integrinas se suman al proceso de adhesión estable. Entre ellas, cabe destacar la $\alpha 5\beta 1$ que une fibronectina en etapas iniciales, mientras que la que media principalmente la agregación plaquetaria es la $\alpha 11b\beta 3$, que interactúa con la fibronectina, el FvW y el fibrinógeno.³³ Esta integrina es la proteína integral de membrana plaquetaria más abundante.

La adhesión de las plaquetas a proteínas de la matriz subendotelial desencadena cambios formando pseudópodos, siendo la primera manifestación física de la activación plaquetaria detectada.

Vías de señalización involucradas en la activación plaquetaria

Un enorme número de sustancias puede actuar sobre las plaquetas e inducir su activación a través de sus respectivos receptores, pero todas lo hacen a través de rutas de señalización intracelular.

Señalización mediada por proteínas G:

- Los receptores para agonistas solubles tales como la trombina, el ADP, el TXA2 y la serotonina son parte de una superfamilia de proteínas que presentan una cadena polipeptídica con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G (GPCR). La unión de un agonista a un GPCR lleva al intercambio de GTP por GDP en la subunidad α de la proteína G y la disociación de ambas subunidades las cuales pueden interactuar con distintos efectores. Las plaquetas humanas expresan al menos 10 isoformas de proteína G α y la función de las mismas en la activación plaquetaria es mucho más conocida que la de la subunidad β .³⁵
- Los receptores activados por proteasas (PAR) poseen la particularidad de ser sensibles al clivaje de una porción extracelular por parte de la trombina (una serino-proteína clave de la cascada de coagulación). Esto genera un péptido que, al interactuar específicamente con el mismo receptor promueve un cambio conformacional que transduce la señal de activación. Estos receptores también pueden activarse por la acción de péptidos sintéticos con la misma secuencia que el péptido generado a partir del clivaje por trombina.³⁶⁻³⁷ Se han identificado dos miembros de la familia de PAR en plaquetas humanas, PAR1 y 4.
- Las plaquetas también expresan en su superficie tres receptores purinérgicos del tipo P2, los cuales interaccionan con nucleótidos de adenina. El P2X1 es un canal de cationes divalentes no selectivo activable por ATP y su expresión en plaquetas es muy baja.³⁸ Por su parte, P2Y1 y P2Y12 son los responsables de las respuestas de activación mediadas por el ADP. El P2Y1 está asociado a G q y media la movilización de Ca²⁺ intracelular, el cambio de forma y la agregación reversible que se puede observar en un

agregómetro luego de estimular las plaquetas con ADP. En cambio, el P2Y₁₂ está asociado a G_i y promueve la potenciación de la secreción y la agregación irreversible suprimiendo el 19 aumento en los niveles intracelulares de cAMP, segundo mensajero responsable de mantener a la plaqueta en estado de reposo.³⁹

- Las plaquetas responden al TXA₂ a través del receptor denominado TP del cual existen dos isoformas, TP α y β , ambos asociados a G_q. Estos receptores son muy importantes para la amplificación autocrina de la activación plaquetaria luego de la estimulación por agonistas primarios débiles como el ADP o fuertes como la trombina.
- La epinefrina también promueve la activación plaquetaria a través de su unión al receptor α -2 adrenérgico presente en las plaquetas. La epinefrina es considerada un agonista débil por ser capaz de potenciar los efectos de otros agonistas. Esta potenciación es usualmente atribuida a la habilidad de la epinefrina para inhibir principalmente la formación de cAMP.³⁴

Activación de la fosfolipasa C

- Las plaquetas contienen las isoformas β y γ de esta enzima. La β es activada a través de proteínas G_q α , mientras que la γ es regulada por fosforilación de tirosinas cuando la plaqueta se activa mediante la interacción del colágeno o el FvW con los receptores de adhesión.

Todas las isoformas de PLC hidrolizan el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PI4,5-P₂) presente en la membrana de la plaqueta, dando lugar a la formación de los segundos mensajeros diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). El IP₃ interactúa con sus receptores presentes en la membrana del sistema tubular denso promoviendo la liberación de Ca²⁺ al citoplasma desde los depósitos intracelulares, aumentando hasta diez veces la concentración de Ca²⁺ citoplasmática.⁴⁰

Los iones de Ca²⁺ actúan como segundos mensajeros que modulan la actividad de numerosas enzimas, las interacciones proteína-proteína y regulan procesos claves para la activación plaquetaria tales como la

reorganización del citoesqueleto que es fundamental para la activación de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ y la secreción del contenido granular.⁴⁰ El aumento Ca^{2+} a su vez gatilla la generación enzimática de TXA₂.

- El DAG junto con el Ca^{2+} activa las diferentes isoformas de la proteína quinasa C (PKC) que fosforilan múltiples proteínas celulares en los residuos de serina/treonina dando lugar también a la activación de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, la agregación y la secreción de los gránulos.⁴¹

Vía de la síntesis de eicosanoides

- El TXA₂ no se encuentra preformado, su síntesis se inicia con el aumento de Ca^{2+} en el citosol que permite la activación de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), la cual libera ácido araquidónico presente en posición 2 de los fosfolípidos de membrana. Una vez liberado, es transformado a los endoperóxidos cíclicos PGG₂ y PGH₂ (prostaglandina G₂ y H₂ respectivamente) por la enzima ciclooxigenasa (COX) y luego a TXA₂ por la tromboxano sintasa (TXS).⁴² Una vez generado, el TXA₂ difunde a través de la membrana e induce activación de las plaquetas en forma autocrina o paracrina actuando sobre los receptores TP asociados a proteína G_q. Este efecto es localizado y limitado a la corta vida media del TXA₂ en solución. La generación de TXA₂ es crítica para la liberación del contenido de los gránulos densos en la activación plaquetaria inducida por agonistas débiles incluyendo ADP, epinefrina o bajas concentraciones de colágeno.⁴³

Activación de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$

- La $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ es la proteína integral mayoritaria de la membrana plaquetaria. Puede unir múltiples ligandos incluyendo fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, trombospondina y FvW a través del reconocimiento de una secuencia peptídica simple, Arg-Gly-Asp (RGD), presente en estos ligandos, aunque esta misma secuencia también es reconocida por otras integrinas.⁴⁴

En las plaquetas en reposo, la $\alpha\text{IIb}\beta_3$, como todas las integrinas, se encuentra en una conformación tal que no es accesible para la unión con sus ligandos:

Inside-out: La interacción de un agonista plaquetario con su receptor, induce esta cascada de señales que resulta en el cambio conformacional del dominio extracelular produciendo un cambio de una conformación “cerrada” de baja afinidad a una conformación “abierta” de alta afinidad por sus ligandos, permitiendo unir fibrinógeno y FvW, y en consecuencia permite la formación de agregados plaquetarios.⁴⁵

Outside-in (la señal proviene desde la superficie de la plaqueta hacia el interior de la célula). Segunda cascada de señalización secundaria a la interacción de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ con sus ligandos la cual genera un cambio en la cola citoplasmática de las subunidades de la integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$ permitiendo el anclaje de complejos de señalización capaces de regular rearrreglos del citoesqueleto que permitirán la formación de agregados plaquetarios estables y la retracción del coágulo.⁴⁶

En resumen, esta señalización produce cuatro cambios mayores en las plaquetas:

- Se produce un rearrreglo del citoesqueleto de actina que causa aplanamiento de las plaquetas y extensión de pseudópodos para sellar el defecto endotelial.³⁰
- La activación de la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana y se convierte en prostaglandinas y tromboxano A2 (TXA), aumentando la vasoconstricción e induciendo taponamiento local.³⁰
- Los gránulos intracelulares se unen con el sistema canalicular abierto de la membrana y liberan su contenido en el plasma circundante. Los gránulos densos liberan ADP y serotonina, entre otras sustancias, que interactúan con los receptores celulares de superficie de otras plaquetas, amplificando la activación y estimulando la agregación.³⁰

- La activación plaquetaria incrementa la concentración de GP IIb/IIIa en la membrana e induce cambios en su conformación, lo que permite su unión a fibrinógeno soluble y agregación de las plaquetas.³⁰

Agregación:

Luego de la deposición de una monocapa de plaquetas sobre el FvW y el colágeno expuesto, el siguiente paso requerido para la formación del trombo es el reclutamiento de plaquetas adicionales, las cuales una vez que se activan adquieren la capacidad de pegarse unas con otras en un proceso normalmente conocido como agregación plaquetaria.

La agregación plaquetaria se regula de manera primaria por la unión de GP IIb/IIIa a fibrinógeno y en menor medida a FvW y fibronectina. Estas moléculas, al ser polivalentes, funcionan como un puente de unión entre varias plaquetas a la vez. Esta unión plaqueta-fibrinógeno-plaqueta activa el proceso de agregación del coágulo de plaquetas. Una vez formado el coágulo plaquetario, debe estabilizarse mediante el desarrollo de una red circundante de fibrina, que es formada por los factores de coagulación, que se activan simultáneamente con las plaquetas.³⁰

Secreción:

Las plaquetas contienen dos tipos de gránulos: gránulos alfa y gránulos densos. Los gránulos alfa contienen muchas proteínas incluyendo fibrinógeno, factor von Willebrand, trombospondina, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor plaquetario 4 y P-selectina. Gránulos densos contienen ADP, ATP, calcio ionizado, histamina, y serotonina. Las plaquetas secretan una variedad de sustancias de sus gránulos al estimular las células:

- ADP y serotonina estimulan y reclutan plaquetas adicionales.⁴⁷ La serotonina liberada por plaquetas normalmente causa vasodilatación; sin embargo, puede inducir vasoconstricción en presencia de endotelio dañado o anormal (disfuncional). Las plaquetas activadas por ADP aumentan la expresión

superficial de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 en células endoteliales.⁴⁸

- La fibronectina y la trombospondina son proteínas adhesivas que pueden reforzar y estabilizar los agregados plaquetarios.
- Fibrinógeno se libera de gránulos alfa plaquetarios, proporcionando una fuente de fibrinógeno en sitios de lesión endotelial además de la presente en plasma.⁴⁹
- El tromboxano A₂, un metabolito de prostaglandina promueve la vasoconstricción y la agregación plaquetaria adicional.
- Factores de crecimiento, como PDGF, tienen potente efecto mitogénico en las células musculares lisas. La liberación de PDGF de plaquetas en el lugar de lesiones vasculares probablemente media la reparación del tejido fisiológicamente.

El rol de las plaquetas en hemostasia y trombosis depende de un delicado balance entre respuestas de activación e inhibición. Frente a una lesión se generan una serie de señales que promueven la activación plaquetaria y la formación del trombo. Conjuntamente, las plaquetas encienden mecanismos endógenos inhibitorios que regulan la activación con el fin de controlar el crecimiento del trombo.

Mecanismos endógenos de inhibición de las plaquetas:

Existen diferentes mecanismos endógenos que pueden contrarrestar el efecto de los agonistas que inducen la activación de las plaquetas. Entre ellos, es muy probable que el óxido nítrico (NO) sea el principal regulador de la activación de las plaquetas. El segundo mensajero principal de las acciones del NO es el GMP cíclico (GMPc). El GMPc previene la activación de las plaquetas a través de al menos tres mecanismos:⁵⁰

- Aumenta indirectamente la concentración de AMPc por inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE-3); el aumento de AMPc actúa sinérgicamente con el de GMPc para inhibir la agregación plaquetaria.

- El GMPc inhibe la activación de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) que produce la activación de la GPIIb/ IIIa.
- El GMPc produce la fosforilación del receptor del TxA2 e inhibe su función.

Además, e independientemente de la producción de GMPc, el NO inhibe la exocitosis de los gránulos densos, los lisosomas y los gránulos plaquetarios.⁵⁰

La prostaciclina es otra de las moléculas endógenas que tiene una implicación directa en la regulación de la actividad plaquetaria. El producto principal derivado del ácido araquidónico en las células endoteliales es la prostaciclina producida a través del sistema de la COX y la prostaciclina sintasa. Aunque la prostaciclina tiene un efecto vasodilatador, parece que su función fisiológica principal es reducir la activación y la agregación de las plaquetas manteniéndolas en un estado no activo. En la pared vascular, la producción mayor de prostaciclina ocurre en la superficie de la íntima y disminuye según se avanza hacia la adventicia. En la plaqueta, la activación del receptor de prostaciclina produce la estimulación de la adenilato ciclasa plaquetaria aumentando la concentración de AMPc en la plaqueta. El aumento de AMPc permite la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP) y la inhibición de la movilización de calcio y la desgranulación plaquetaria. La fosforilación de VASP se ha correlacionado con la inhibición de la GPIIb/IIIa. En este sentido, las plaquetas deficientes en VASP tienen una mayor unión del fibrinógeno a la GPIIb/IIIa.⁵⁰

2.6 Fisiopatología

El 80% de los casos de trombocitopenia primaria inmune aguda en niños presenta el antecedente de una enfermedad febril viral previa, donde la trombocitopenia se atribuye a similitudes moleculares en los determinantes antigénicos de las plaquetas y los agentes virales, que en el curso de la infección, una respuesta inmune montada en contra del patógeno viral producirá anticuerpos antivirales con la habilidad de reaccionar de forma cruzada con los antígenos de las plaquetas, llevando a la formación de complejos inmunes y destrucción plaquetaria.

Los principales blancos antigénicos para estos auto-anticuerpos son los epítopes de glicoproteínas IIb/IIIa, Ib/IX, Ia/IIa, IV o V.⁵¹ En la mayoría de los pacientes se encuentran mezclas de anticuerpos que reaccionan con más de una glucoproteína. La clase de inmunoglobulina involucrada es IgG en el 92% de los casos, la subclase IgG1 es la más frecuente (82%). Se ha demostrado la fijación de complemento hasta C3b en casos muy raros.

Los complejos de anticuerpos-plaquetas son eliminados rápidamente por macrófagos del bazo y el hígado resultando en trombocitopenia periférica.⁵¹

Estas plaquetas marcadas con anticuerpos son captadas por el sistema monocito macrófago en el hígado, el bazo y la médula ósea mediante receptores Fc-Re, con posterior activación de nuevas células T específicas que, a su vez, estimularán a nuevas células B para la producción de anticuerpos contra los péptidos plaquetarios, la tasa de destrucción es proporcional a la cantidad de anticuerpos fijados a la membrana plaquetaria.⁵²

El origen de las células B autorreactivas puede deberse a varios factores. Por ejemplo, hay factores medioambientales, impulsados por el mimetismo molecular entre moléculas extrañas y propias. Algunos agentes infecciosos con estructuras (generalmente de naturaleza proteica) similares a los del huésped pueden desarrollar autorreactividad. Estas incluyen varios virus (virus de inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis C) y bacterias (*Helicobacter pylori*), e incluso algunos fármacos.⁵³

El sitio principal de la destrucción plaquetaria para la mayoría de los pacientes es el bazo, que elimina las células opsonizadas (recubiertas de anticuerpos), incluidas las plaquetas.

En algunos pacientes, independientemente de si los anticuerpos son demostrables o no, un mecanismo inmunológico alternativo de la citotoxicidad mediada por células T puede causar trombocitopenia. Estas células T citotóxicas pueden actuar sobre megacariocitos en la médula ósea en lugar de plaquetas circulantes.

La citotoxicidad mediada por linfocitos T también es un mecanismo importante de trombocitopenia, dado el 20% de los pacientes que no van a presentar autoanticuerpos detectables en sangre. Los linfocitos T citotóxicos (Tc) y los linfocitos ayudantes (Th) tienen la capacidad de regular la biogénesis de las clonas de células B productoras de anticuerpos antiplaquetarios, con una respuesta tipo Th1 en pacientes con trombocitopenia inmune. La proliferación de Linfocitos Tc lleva a lisis plaquetaria y lisis de megacariocitos, produciendo megacariopoyesis inefectiva y una alteración de la maduración de los megacariocitos. En el caso de la trombocitopenia inmunológica secundaria a vacunación, se han reportado casos agudos con vacunas de neumococo, Haemophilus influenza B, Hepatitis B, virus de varicela y más frecuente con Sarampión, Rubéola, Paperas (SRP).⁵⁴

2.7 Presentación clínica

Los síntomas y signos clínicos son muy variables. El riesgo de hemorragia es el principal problema. Los signos clínicos son aparición de petequias y equimosis generalizadas, de manera espontánea o ante traumatismos mínimos, asociada, en ocasiones, se presentan otras manifestaciones hemorrágicas: epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria o menorragia. No siempre hay correlación entre la cifra de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque éstas son más frecuentes por debajo de 10,000/microL.⁵⁵

La presentación clásica suele ser la aparición brusca de petequias generalizadas y púrpura en un niño de 1 a 4 años previamente sano. Solo el 3% de los niños tienen hemorragias significativas y graves (concentración de hemoglobina <10 g/L, disminución de la hemoglobina en 2 g/L o hemorragia que requiere transfusión). La hemorragia intracraneal es infrecuente afectando aproximadamente 0,1-0,5% de los casos. Factores de riesgo de hemorragia intracraneal en niños con trombocitopenia severa incluyen trauma craneal y uso concomitante de medicación que afecte a la función plaquetaria.¹⁰

Clasificación de la gravedad:

Los signos y síntomas hemorrágicos pueden variar de ninguno o mínimo (por ejemplo, varios grupos pequeños de petequias o equimosis) a graves y potencialmente mortales (por ejemplo, hemorragia intracraneal o sangrado gastrointestinal grave). La mayoría de los pacientes tienen signos de sangrado cutáneo (púrpura seca). El sangrado de mucosas puede estar presente en hasta el 40% de los niños con y normalmente involucra las fosas nasales, las superficies bucal y gingival. Con menos frecuencia, puede surgir de las vías gastrointestinales, genitourinarias. Las hemorragias conjuntivales o retinianas se observan con poca frecuencia. De acuerdo con la gravedad se clasifica: ⁵⁶

- Grado I: Menor o mínimo
 - Escasas petequias (≤ 100 en total) y/o ≤ 5 pequeñas equimosis (≤ 3 cm de diámetro).
- Grado II: Leve
 - Muchas petequias (> 100 en total) y/o > 5 equimosis grandes (> 3 cm de diámetro).
- Grado III: Moderado
 - Sangrado en mucosas ("púrpura húmeda") que no requiere atención médica inmediata o supervisión, como epistaxis breve, gingivorragia intermitente, menorragia, y/o un estilo de vida que aumenta los riesgos de sangrado.
- Grado IV: Grave
 - Sangrado de mucosas o sospecha de hemorragia interna que requiere atención médica inmediata (por ejemplo, sangrado gastrointestinal grave, epistaxis prolongada grave, hemorragia pulmonar, hemorragia muscular o articular).
- Grado IV: Potencialmente mortal
 - Hemorragia intracraneal documentada o hemorragia mortal o potencialmente mortal en cualquier sitio.

Hemorragia grave: sangrado grave (definido como epistaxis >5 a 15 minutos de duración, sangrado gastrointestinal, otro sangrado mucoso grave que requiere ingreso hospitalario y/o transfusiones de sangre) se desarrolla en aproximadamente el 3 por ciento de los niños. La hemorragia intracraneal ocurre en aproximadamente el 0,5 por ciento.

Los factores asociados con el aumento del riesgo de sangrado grave incluyen:

- Trombocitopenia grave (definida como recuento de plaquetas <10,000/microL o <20,000/microL, según el estudio). En la mayoría de los estudios, la mayoría de los eventos de sangrado grave ocurrieron en niños con recuentos de plaquetas muy bajos; sin embargo, la mayoría de los pacientes con recuentos de plaquetas en este rango no experimentan eventos de sangrado grave.
- Púrpura húmeda
- Trauma, especialmente en la cabeza.
- Exposición a medicamentos antiplaquetarios (por ejemplo, aspirina, ibuprofeno, otros antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y anticoagulantes (por ejemplo, heparina, warfarina).

2.8 Diagnóstico

El diagnóstico principalmente se basa en historia clínica, examen físico y resultados de laboratorio (presencia de trombocitopenia sin otra causa). Casi siempre se encuentra en la historia clínica el antecedente de infección vírica o bacteriana o inmunizaciones en las 2 a 6 semanas previas al diagnóstico.

En todos los pacientes con trombocitopenia debe realizarse una historia clínica detallada, tanto familiar como del paciente, y una exploración física completa que permitan descartar otras enfermedades hematológicas o situaciones que, de forma secundaria, puedan producir trombocitopenia.¹⁰

Historia clínica:

Se debe preguntar por:

- Antecedentes recientes (< de 6 semanas) de infección vírica.
- Antecedentes de infecciones graves o recurrentes.
- Síntomas de enfermedad sistémica de base o enfermedad autoinmune.
- Vacunación con virus vivos semanas previas.
- Exposición reciente a fármacos/tóxicos que puedan producir trombocitopenia (heparina, quinina/quinidina, sulfonamidas) o ingesta de aspirina que incremente las manifestaciones hemorrágicas.
- Antecedentes personales o familiares de alteraciones de la coagulación.
- Factores de riesgo de VIH.

En un 20-30% de los pacientes con trombocitopenia inmune, la causa puede ser secundaria a una infección (VIH, CMV, VHC o VEB), drogas, otra enfermedad autoinmune (lupus eritematoso diseminado) o en asociación con una enfermedad maligna (linfoma, leucemia).¹⁰

Al no existir una prueba diagnóstica específica, el diagnóstico es de exclusión, por lo que, ante la sospecha, debe revisarse el frotis de sangre periférica para descartar pseudotrombocitopenia, macroplaquetas o datos de destrucción mecánica, como en el caso de coagulación intravascular diseminada o síndrome hemolítico urémico.⁵⁷

Exploración física

La exploración física suele ser normal, salvo las petequias y la púrpura. Si la hemorragia afecta otros órganos, la exploración mostrará la alteración específica de los órganos o sistemas afectados. Se deben evaluar las características de la hemorragia, si es cutánea, si afecta a mucosas, su gravedad, extensión y tiempo de evolución. Deben identificarse condiciones concomitantes que aumenten el riesgo hemorrágico. Generalmente, no asocia hepatoesplenomegalia ni adenopatías. La

presencia de estos hallazgos sugiere otros diagnósticos, como leucemia o cáncer linfático. Se debe descartar la existencia de signos dismórficos que sugieran trombocitopenias congénitas.¹⁰

Generalmente es incidental durante un hemograma realizado por un problema no relacionado; y se considera de exclusión. Deben estar presentes los siguientes cuatro requisitos:¹⁰

- Trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 100,000/L). Sin alteración en las otras líneas celulares.
- Ausencia de enfermedad infecciosa aguda concomitante (mononucleosis infecciosa, hepatitis).
- Ausencia de patología sistémica de base (lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirido, linfoma).
- Megacariocitos normales o aumentados en médula ósea, no productores de plaquetas.

Biometría hemática:

- Trombocitopenia.
- Puede encontrarse alteración del conteo de leucocitos por cuadro infeccioso.
- Anemia, podría estar presente en algunos casos, secundaria al sangrado.

Frotis de sangre periférica:

- Serie roja: normal.
- Serie blanca: monocitos o linfocitos con cambios por cuadro infeccioso.
- Plaquetas: disminuidas, macroplaquetas.

El aspirado de médula ósea no es necesario para los niños con TPI a menos que haya características atípicas presentes. En pacientes con TPI, la médula ósea debe ser adecuadamente celular, y los precursores eritroides y mieloides deben ser normales en número y apariencia. Los megacariocitos suelen ser normales o aumentados en número, y pueden parecer grandes y/o inmaduros y no productores de plaquetas.^{56,58}

Las indicaciones importantes para el aspirado y biopsia de médula ósea incluyen las siguientes:⁵⁶

- Características clínicas atípicas o de laboratorio en la presentación que sugieran malignidad o insuficiencia de médula ósea.
- Respuesta insuficiente o nula al tratamiento con glucocorticoides, globulina inmune intravenosa (IVIG) que se administra a dosis adecuadas.
- Nuevos hallazgos que surgen durante el diagnóstico que no son consistentes con TPI (por ejemplo, adenopatías, organomegalia, dolor óseo o articular, fiebres, o nuevos hallazgos de laboratorio de neutropenia, leucocitosis o anemia sin sangrado) o pérdida de respuesta a terapias que previamente habían sido eficaces.

2.9 Tratamiento

Se deben tomar en consideración múltiples factores para tomar la decisión de tratar o no al niño con TPI, que incluyen hemorragia sintomática, conteo de plaquetas, traumatismo reciente, presencia de cefalea, uso reciente de medicamentos, así como factores psicosociales y de estilo de vida, como impacto económico y repercusión en su actividad diaria.

En niños, las características clínicas y síntomas de la TPI son de mayor impacto en las decisiones terapéuticas que solamente el conteo de plaquetas.⁵⁹

El tratamiento de los niños con TPI recién diagnosticado se basa principalmente en la gravedad de los síntomas hemorrágicos; el grado de trombocitopenia y factores de riesgo adicionales.⁵⁹

La mayoría de los niños con TPI pueden ser manejados en el entorno ambulatorio si no hay complicaciones hemorrágicas graves (es decir, manifestaciones hemorrágicas cutáneas solamente).⁵⁹

Para los pacientes con incertidumbre sobre el diagnóstico, aquellos con inquietudes sociales, aquellos que viven lejos del hospital o aquellos para quienes no se puede garantizar el seguimiento, puede ser preferible la admisión al hospital.

Observación:

Sin tratamiento. Implica la necesidad de explicar el curso clínico de la TPI a los padres del niño afectado. En particular es importante indicar la restricción temporal de las actividades motoras, evitar algunos procedimientos (ej. extracciones dentales), evitar el uso de medicamentos (ej. aspirina) que pueden empeorar los síntomas de sangrado.⁵⁹

Tratamiento de primera línea:

Corticoesteroides

Los corticoesteroides son los medicamentos de primera línea en pacientes con trombocitopenia primaria inmune; inhibición de la fagocitosis y síntesis de anticuerpos, producción mejorada de plaquetas, y aumento de la estabilidad endotelial microvascular, también inhiben IL-2 y, en consecuencia, reducen la activación de linfocitos T, que genera menor citotoxicidad contra las plaquetas y megacariocitos.^{59,60}

Prednisona 4 mg/kg/día, dividida en 3 o 4 dosis durante 4 días sin destete, con dosis máxima diaria de 200mg o de 1 a 2mg/kg, con un máximo diario de 80 mg, incluso en pacientes que pesan > 80kg, durante 1 a 2 semanas.⁵⁹

Los esteroides aptos para usar en niños con TPI incluyen altas dosis de metilprednisolona (30 mg/kg IV hasta 1 gramo), altas dosis de dexametasona (28 mg/m²) y prednisona a diversas dosis (0.5 – 4 mg/kg/día), con diversos ritmos de destete.⁶⁰

Inmunoglobulina humana intravenosa

El régimen más utilizado para niños recién diagnosticados es de 0.8 a 1 g/kg en dosis única, pero algunos estudios continúan utilizando 0.4 g/kg/día durante 5 días.⁵⁹

Su mecanismo inmunomodulador se produce por alteración en la función de los receptores en los leucocitos y células endoteliales, activación del complemento y producción de citocinas. Produce un bloqueo de los receptores Fc en las células fagocíticas en los macrófagos esplénicos, este efecto puede prevenir la captación reticuloendotelial de las plaquetas recubiertas de autoanticuerpos.^{59,60}

Se considera efectiva para elevar la cuenta plaquetaria en más del 80% de los niños, y más rápidamente que los esteroides y cuando no se da tratamiento específico.

Tratamiento de segunda línea

Eltrombopag

Es un análogo del receptor de trombopoyetina (TPO-R), actúa como agonista del TPO-R que interacciona con el dominio transmembrana de este, iniciando un proceso en cascada similar, al generado por la trombopoyetina endógena, induciendo así la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y dando lugar al consiguiente incremento en la producción de plaquetas.^{59, 61}

Dosis inicial con ajuste cada 3 semanas: 50 mg/día vía oral. Se ajusta de acuerdo con la cifra de plaquetas:

- Recuento menor a 50,000/microL: Se incrementa dosis a 75 mg/día
- Recuento de 50,000 a 200,000/microL: Continuar misma dosis
- Recuento de 200,000 a 400,000/microL: Se disminuye dosis a 25 mg/día
- Recuento mayor a 400,000/microL: Suspender

Romiplostim

Es una proteína de fusión Fc-péptido, que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de la trombopoyetina para aumentar la producción de plaquetas.^{59,61}

Dosis inicial con ajuste cada semana: 1 mcg/kg/semana, se ajusta de acuerdo a cifra de plaquetas:

- Recuento menor a 50,000/microL: Aumentar 1 mcg/kg cada semana

- Recuento de 50,000 a 200,000/microL: Continuar misma dosis
- Recuento de 200,000 a 400,000/microL: Reducir 1 mcg/kg cada semana
- Recuento mayor a 400,000/microL: Suspender

Rituximab

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal humano quimérico dirigido contra el antígeno CD20 expresado en Linfocitos B maduros y Pre-B, lo cual desencadena una respuesta inmune para mediar la lisis de las células B a través de citotoxicidad directa e indirecta a través del complemento.^{59, 62}

La unión del anticuerpo monoclonal a las células B produce su lisis por 3 tipos de mecanismos:⁶²

- Citotoxicidad y destrucción de las células B mediada por complemento: se activa la cadena del complemento produciéndose lisis de Células B mediadas por C3 y C3b.
- Lisis directa de las células B mediado por las células NK
- Fagocitosis

Dosis: 375 mg/m²/semanal, por 4 semanas.

Esplenectomía

La esplenectomía es una opción adecuada para el pequeño porcentaje de pacientes con TPI crónica que tienen trombocitopenia clínicamente significativa y generalmente grave y persistente acompañada de síntomas hemorrágicos y requieren intervenciones farmacológicas repetidas o continuas. Aunque la esplenectomía es eficaz en la mayoría de los pacientes, también se asocia con riesgos sustanciales, especialmente sepsis. El riesgo de sepsis es particularmente alto en pacientes muy jóvenes (es decir, <5 años), en los que la esplenectomía debe evitarse siempre que sea posible. La esplenectomía es eficaz para mejorar el recuento de plaquetas y reducir el riesgo asociado de sangrado en 60 a 80 por ciento de los niños con TPI crónica. Los candidatos apropiados para la esplenectomía son aquellos con recuentos de plaquetas muy bajos, complicaciones

de sangrado y falta de respuesta adecuada al manejo con medicamentos de primera y segunda línea.^{59,60}

La esplenectomía se asocia con riesgos importantes, que deben sopesarse contra los efectos beneficiosos de la esplenectomía en el recuento de plaquetas y la hemostasia. El más crítico es el riesgo de infección importante, que ocurre en aproximadamente 1 a 2 por ciento de pacientes esplenectomizados, generalmente con organismos encapsulados como *Neumococo*, *Haemophilus*, y *Neisseria*.

Las inmunizaciones presplenectomía son necesarias, y la profilaxis posterior con penicilina o amoxicilina.⁵⁹

Los recuentos de plaquetas deben controlarse durante un período indefinido después de la esplenectomía hasta que el recuento se estabilice claramente sin tratamiento adicional. Una vez estabilizado, normalmente monitoreamos el recuento de plaquetas al menos cada año dependiendo de si el recuento sigue siendo bajo o ha vuelto a la normalidad.

Tratamiento de emergencia

El objetivo es incrementar el recuento plaquetario tan pronto sea posible para minimizar o eliminar un evento hemorrágico severo y mantener el nivel de plaquetas hasta que la hemorragia ha cedido y la causa del sangrado se haya resuelto.⁵⁹

Frente a una situación de hemorragia con riesgo de vida o de pérdida de un órgano o un miembro (hemorragia intracraneana, intraabdominal, ocular, síndrome compartimental u otras), que requiere el aumento inmediato del recuento de plaquetas, se deberán tomar las siguientes medidas en forma simultánea:⁶⁰

- IGIV: 1 g/kg/día por 1-2 días consecutivos.
- Metilprednisolona 30 mg/kg/día, intravenosa, por 2-3 días consecutivos.
- Transfusión continua de concentrado de plaquetas: 0,5-1 U/m² /hora o 2-4 U/m² cada 6 horas. Es importante recordar que la transfusión de concentrado de plaquetas solo está indicada en hemorragia que pone en peligro la vida.

- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, sistema nervioso central).
- Esplenectomía de urgencia: será obligatoria en caso de sangrado que amerite una operación quirúrgica. Se realizará previamente a la cirugía en el sitio de sangrado (en caso de neurocirugía) o simultáneamente (en caso de laparotomía).

Otras opciones de tratamiento incluyen también agentes inmunosupresores adicionales, se utilizan con frecuencia en niños con enfermedad persistente o crónica tardía. Estos incluyen: azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, danazol, micofenolato.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se conocen las principales manifestaciones clínicas de la trombocitopenia primaria inmune en pediatría, sin embargo, en los lactantes no siempre se presenta de la forma característica, encontrando casos en donde la trombocitopenia no es aislada, la presentación clínica con hemorragia al SNC es frecuente y la mayoría de los lactantes no cuentan con algún evento infeccioso desencadenante; estos pudieran ser algunos distractores y quizás retrasar el tratamiento, por lo que sería importante identificar y tener presente que la presentación de la trombocitopenia primaria inmune en lactantes puede ser atípica.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características Clínicas de la Trombocitopenia Primaria Inmune en Lactantes del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de enero 2015 a diciembre 2020?

5. JUSTIFICACIÓN

La TPI es la principal causa de trombocitopenia en la edad pediátrica, en pacientes previos sanos y las manifestaciones clínicas generalmente son hemorragias leves que no ponen la vida del paciente en peligro; sin embargo, no se existen datos estandarizados acerca de la presentación clínica en lactantes que quizás pueda estar relacionada con hemorragias graves.

La finalidad de este estudio es conocer las principales manifestaciones clínicas en pacientes lactantes e identificar si presentan hemorragias que pongan en peligro la vida en mayor proporción que los pacientes de mayor edad, así como las diferencias clínicas entre estos rangos de edad, además de la respuesta al tratamiento de los pacientes lactantes y los factores de riesgo relacionados con la aparición de la sintomatología en este grupo de edad.

6. HIPÓTESIS

HIPOTESIS ALTERNA 1: La hemorragia del sistema nervioso central como parte de la presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune es más frecuente en lactantes que en pacientes de mayor edad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPOTESIS NULA 1: La hemorragia del sistema nervioso central como parte de la presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune no es más frecuente en lactantes que en pacientes de mayor edad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPOTESIS ALTERNA 2: La mayoría de los lactantes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune presentan remisión completa posterior al manejo con medicamentos de primera línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

HIPOTESIS NULA 2: La mayoría de los lactantes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune no presentan remisión completa posterior al manejo con medicamentos de primera línea en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7. OBJETIVOS

Objetivo general: Describir las características clínicas de la trombocitopenia primaria inmune en lactantes del HIMFG.

Objetivos específicos:

- Describir la edad de presentación más frecuente en lactantes
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes en lactantes
- Describir los factores de riesgo relacionados con la presentación de la enfermedad
- Enumerar las diferencias en la presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune entre lactantes y niños mayores.
- Describir la respuesta al tratamiento habitual en lactantes con trombocitopenia primaria inmune.

8. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo.

Población: Pacientes lactantes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia ya que se incluyeron los casos cuyos expedientes clínicos estuvieron disponibles en el archivo clínico.

Tamaño de muestra: De acuerdo con el apartado anterior la presente investigación no requiere un cálculo del tamaño de muestra.

Temporalidad: Enero del 2015 a diciembre del 2020.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- Inclusión:
 - Pacientes lactantes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune durante el periodo de enero 2015 a diciembre 2020 con expediente clínico disponible.
- Exclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune cuyo expediente clínico no se encontró en el archivo.
 - Pacientes con trombocitopenia secundaria a otras causas.
- Eliminación:
 - Paciente cuyo expediente se encontraba con datos incompletos

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL ESTUDIO:

La presente investigación se realizó en 3 fases que a continuación se describen:

Fase 1: Revisión de registro de pacientes: Se buscaron en el sistema electrónico los pacientes ingresados con diagnóstico de trombocitopenia primaria inmune, programa en el que se registran en el Hospital Infantil de México Federico Gómez todos los pacientes que ingresan a la unidad, en el cual se reportan datos

personales de los pacientes como edad, sexo, diagnóstico de ingreso, así como número de expediente y fecha de diagnóstico.

Fase 2: Búsqueda de expedientes: se solicitaron los expedientes al archivo clínico para su revisión de 15 en 15 hasta completar el total de casos registrados en el sistema electrónico.

Fase 3: Elaboración de la base de datos en Excel. Con los datos recolectados del expediente clínico se elaboró una base de datos con el fin de realizar el análisis estadístico.

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el proceso de búsqueda, recuperación, análisis, crítica e interpretación de datos secundarios, registrados en los expedientes médicos en fuentes documentales.

Así mismo, al recopilar la información obtenida por medio de la observación y registro de los datos brindados por los pacientes, se procede a su estructura en un esquema que permitirá el desarrollo del análisis de estos datos con la finalidad de elaborar conclusiones con respecto al estado actual de variables. Los resultados fueron expresados mediante tablas de frecuencia y gráficos.

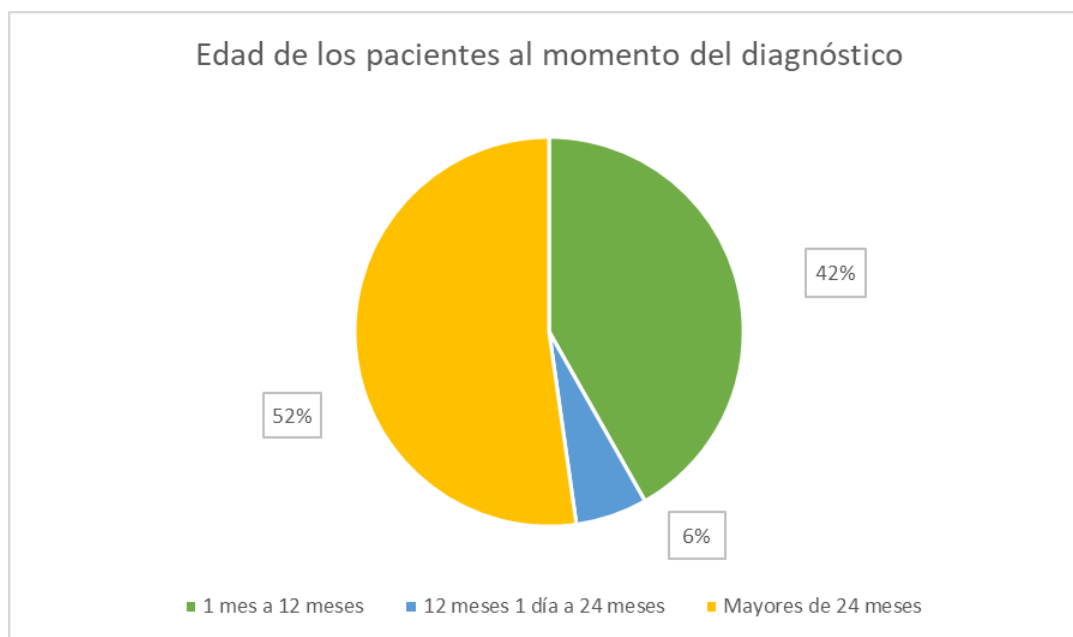
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad de Diagnostico	Cuantitativa Nominal	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad en años obtenido del expediente al momento del diagnóstico.	Años
Genero	Cualitativa Nominal	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Genero del paciente reportado en el expediente	Masculino Femenino
Factores de Riesgo	Cualitativa Politómica	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido	Comorbilidades Antecedente De Infección Antecedente De Vacunas
Manifestaciones Clínicas	Cualitativa Politómica	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad	Signos observables y con respecto al padecimiento de una enfermedad.	Otorragia Melena Hematoquecia Hematemesis Epistaxis Petequias Purpura Húmeda Hematoma Equimosis Gingivorragia Hemorragia de SNC
Respuesta al tratamiento	Cualitativa Politómica	Nivel al que responde el paciente con respecto al tratamiento brindado.	Forma en la que se desenvuelve el organismo del paciente al recibir tratamiento.	Completa No Mala

11. RESULTADOS DEL ESTUDIO

En relación con las características socio demográficas se obtuvo que de 67 pacientes (100%) el 52% de los pacientes (35) tenían una edad de diagnóstico mayor a los 24 meses, mientras que los lactantes se encontraban divididos en 28 pacientes de 1 a 12 meses (42%) y 4 pacientes de 12 meses 1 día a 24 meses (6%). Ver grafica N°1

Grafica N°1



Fuente: Recolección de datos

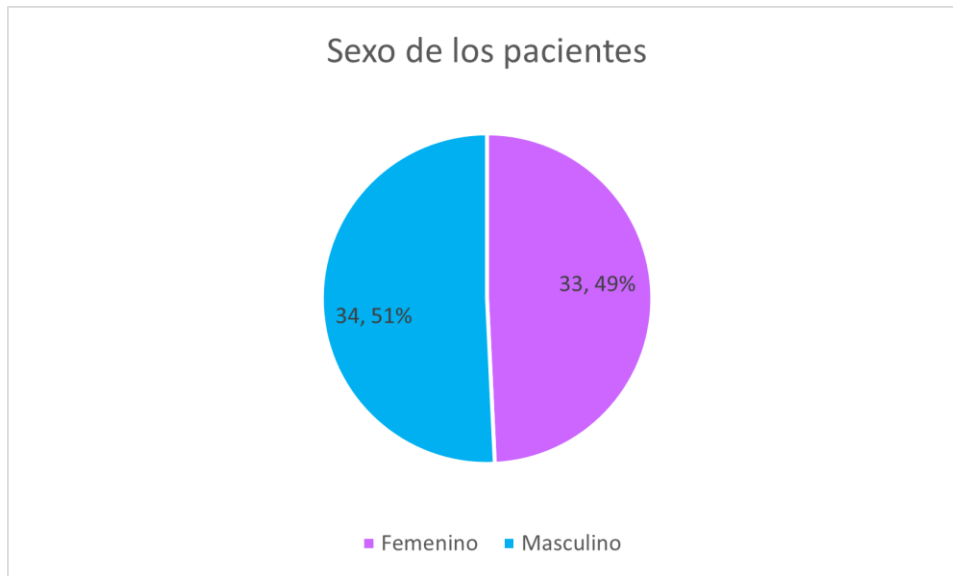
Tabla N°1

Edad de los pacientes al momento del diagnóstico	Frecuencia	%
1 mes a 12 meses	28	42%
12 meses 1 día a 24 meses	4	6%
Mayores de 24 meses	35	52%

Fuente: Recolección de datos

De esta población el 51% son masculinos (34) y el 49% son femeninos (33). Ver grafica N°2.

Grafica N°2



Fuente: Recolección de datos

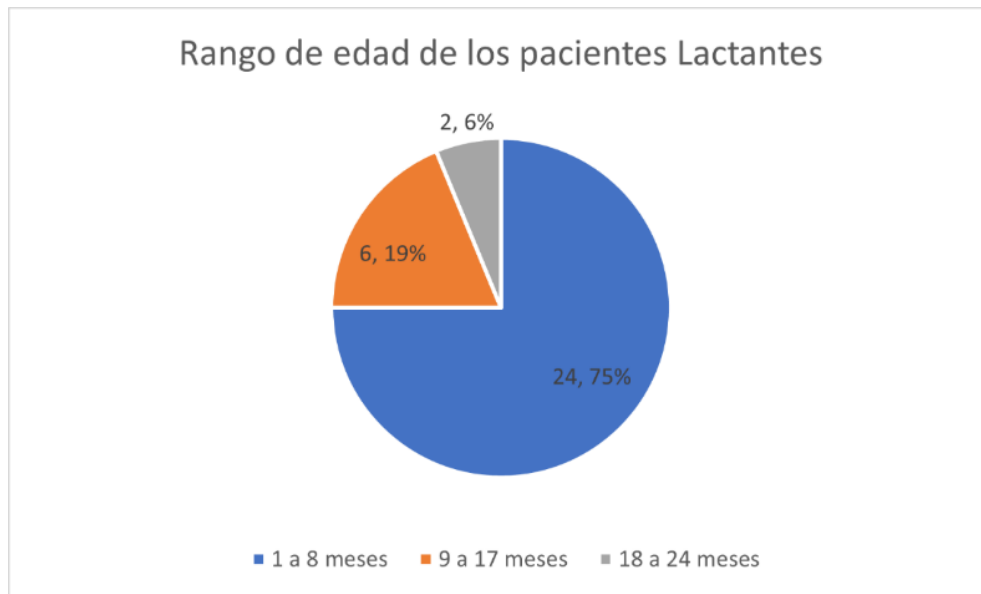
Tabla N°2

Sexo de los pacientes	Frecuencia	%
Masculino	34	51
Femenino	33	49
Total	67	100

Fuente: Recolección de datos

En este mismo orden de ideas, se encontró que la edad de presentación más frecuente en los lactantes fue el rango de 1 a 8 meses con 75% (24), en segundo lugar, fueron los de 9 a 17 meses con un 19% (6) y finalmente el rango de 18 a 24 meses con un 6% (2). Ver grafica N°3.

Grafica N°3



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°3

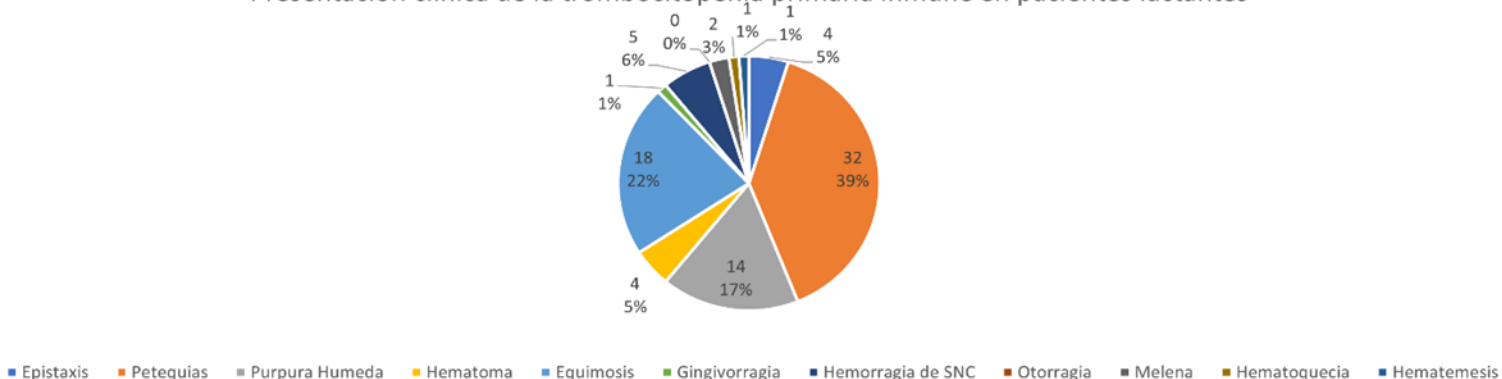
Rango de edad de los pacientes lactantes	Frecuencia	%
1 a 8 meses	24	75
9 a 17 meses	6	19
18 a 24 meses	2	6
Total	32	100

Fuente: Recolección de datos

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la trombocitopenia primaria inmune en lactantes, se obtuvo que un 38% (32) de los lactantes había presentado petequias, seguidos por un 22% (18) que presento equimosis, en tercer lugar con un 17% (14) presentaron purpura húmeda, en cuarto lugar con un 6% (5) manifestaron hemorragia de SNC, en quinto lugar con 5% (4) respectivamente refirieron presentar epistaxis y hematomas, seguidos por un 3% (2) de trauma, mientras que el 2%(2) manifestó melena, y finalmente un 1% (1) manifestó gingivorragia, hematoquecia y hematemesis. Ninguno manifestó otorragia. Ver grafica N°4

Grafica N°4

Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes lactantes



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°4

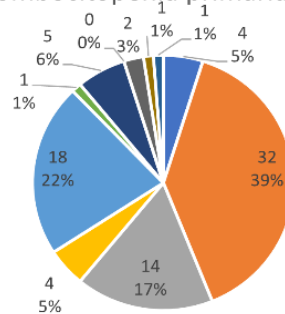
Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes lactantes	Frecuencia	%
Petequias	32	38
Equimosis	18	22
Purpura Húmeda	14	17
Hemorragia de SNC	5	6
Epistaxis	4	5
Hematoma	4	5
Trauma	2	2
Melena	2	2
Gingivorragia	1	1
Hematoquecia	1	1
Hematemesis	1	1
Otorragia	0	0
Total	84	100

Fuente: Recolección de datos

En los hallazgos obtenidos dentro de la diferencia en la presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune entre pacientes lactantes y pacientes mayores, las principales diferencias fueron que en cuanto a los lactantes presentaron un 39% (32) petequias a comparación de los 31% (30) que presentaron petequias dentro del rango de los mayores de 24 meses, mientras que en los lactantes el tercer lugar de manifestaciones frecuentes está ocupado con un 17% (14) por la purpura húmeda, en los mayores de 24 meses se encuentra la epistaxis con un 19% (19). Ver grafica N°5

Grafica N°5

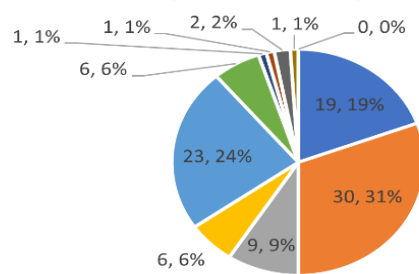
Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes lactantes



■ Epistaxis ■ Petequias ■ Purpura Humeda ■ Hematoma ■ Equimosis ■ Gingivorragia ■ Hemorragia de SNC ■ Otorragia ■ Melena ■ Hematoquecia ■ Hematemesis

Fuente: Recolección de datos

Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes mayores



■ Epistaxis ■ Petequias ■ Purpura Humeda ■ Hematoma
 ■ Equimosis ■ Gingivorragia ■ Hemorragia de SNC ■ Otorragia
 ■ Melena ■ Hematoquecia ■ Hematemesis

Fuente: Recolección de datos

Tabla N°5

Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes lactantes	Frecuencia	%
Petequias	32	39
Equimosis	18	22
Purpura Húmeda	14	17
Hemorragia de SNC	5	6
Epistaxis	4	5
Hematoma	4	5
Melena	2	3
Gingivorragia	1	1
Hematoquecia	1	1
Hematemesis	1	1
Otorragia	0	0
Total	82	100

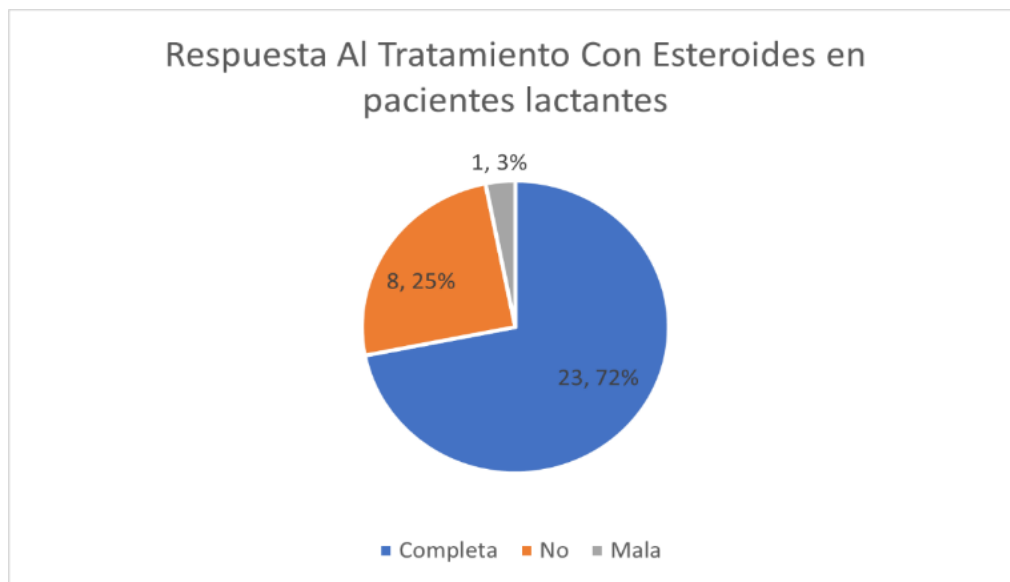
Fuente: Recolección de datos

Presentación clínica de la trombocitopenia primaria inmune en pacientes mayores	Frecuencia	%
Petequias	30	31
Equimosis	23	24
Epistaxis	19	19
Purpura Húmeda	9	9
Hematoma	6	6
Gingivorragia	6	6
Melena	2	2
Hemorragia de SNC	1	1
Hematoquecia	1	1
Otorragia	1	1
Hematemesis	0	0
Total	98	100

Fuente: Recolección de datos

La respuesta al tratamiento en lactantes se divide en dos principales tratamientos: Esteroides y Gammaglobulina. En cuanto a la respuesta al tratamiento con esteroides en lactantes se encontró que el 72% (23) fue completa, seguido por un 25% (8) que no recibieron el tratamiento de esteroides y el 3% (1) refirió una mala respuesta al mismo. Ver grafica N°6

Grafica N°6



Fuente: Recolección de datos

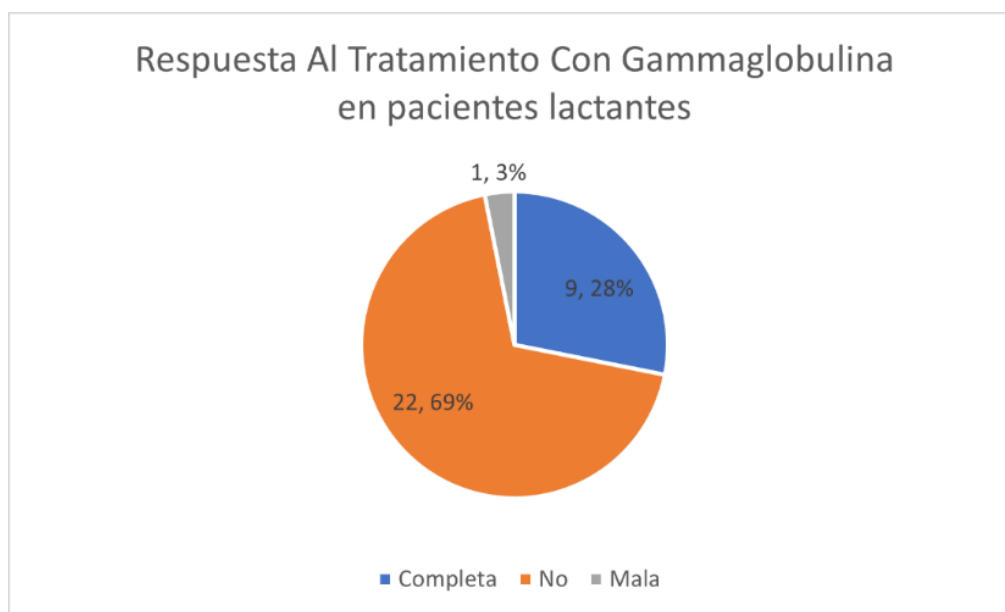
Tabla N°6

Respuesta al tratamiento con Esteroides en pacientes lactantes	Frecuencia	%
Completa	23	72
No	8	25
Mala	1	3
Total	32	100

Fuente: Recolección de datos

Mientras que en la respuesta al tratamiento con gammaglobulina en lactantes se obtuvo que el 69% (22) no recibió el tratamiento de gammaglobulina, seguido por el 28% (9) que refiere una respuesta completa y finalmente un 3% (1) presento una respuesta mala. Ver grafica N°7

Grafica N°7



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°7

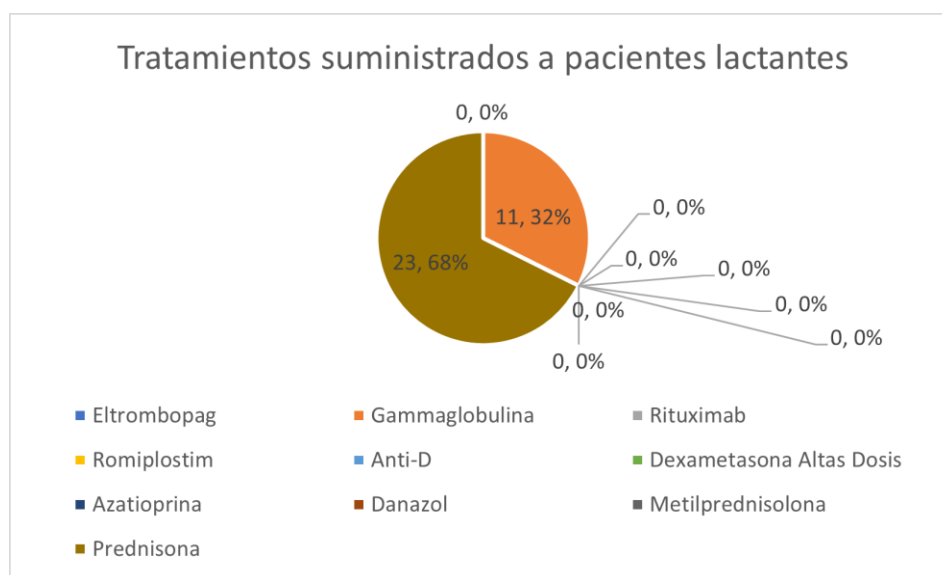
Respuesta al tratamiento con Gammaglobulina en pacientes lactantes	Frecuencia	%
No	22	69
Completa	9	28
Mala	1	3
Total	32	100

Fuente: Recolección de datos

Así mismo se obtuvo que de los tratamientos suministrados a los lactantes el 68% (23) fue sometido a prednisona, mientras que un 32% (11) fueron atendidos con gammaglobulina. Ver gráfica N°8

De estos pacientes 1 tratado con gammaglobulina en 1er lugar no obtuvo respuesta adecuada por lo que se administró esteroide, presentando remisión completa y otro paciente tratado en un inicio con esteroide no presentó remisión por lo que se administró gammaglobulina, obteniendo posteriormente remisión completa.

Gráfica N°8



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°8

Tratamientos suministrados a pacientes lactantes	Frecuencia	%
Prednisona	23	68
Gammaglobulina	11	32
Eltrombopag	0	0
Rituximab	0	0
Romiplostim	0	0
Anti-D	0	0
Azatioprina	0	0
Danazol	0	0
Metilprednisolona	0	0
Total	34	100

Fuente: Recolección de datos

De los 32 pacientes lactantes (100%), el 16% de ellos (5) presentó hemorragia del SNC de manera espontánea, sin antecedente de traumatismo.

De los 35 pacientes mayores de 24 meses (100%), el 3% de ellos (1) presentó hemorragia del SNC secundaria a traumatismo.

Ver gráfica N°9



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°9

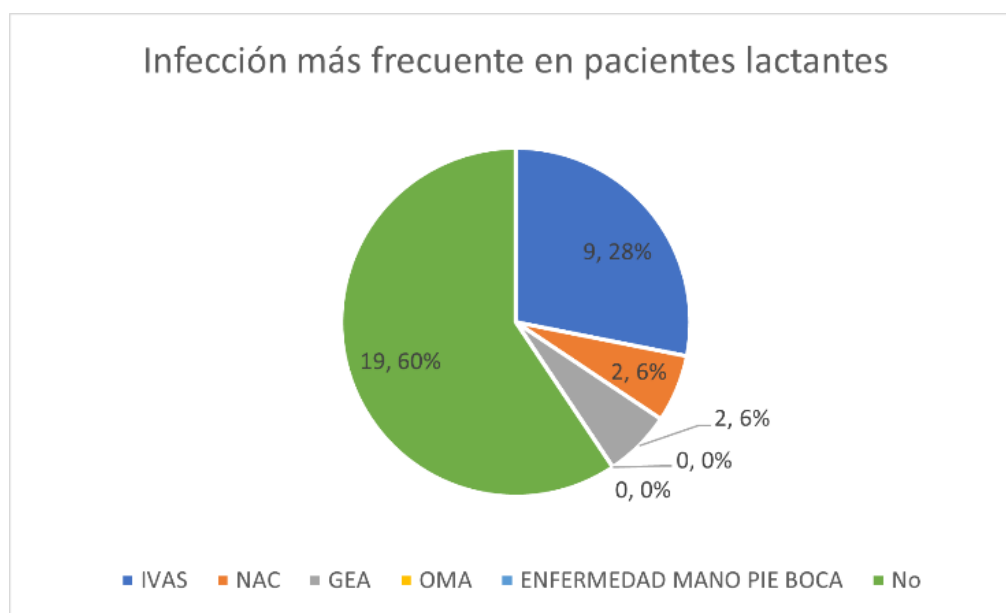
Lactantes con presencia de hemorragia de SNC	Frecuencia	%
Con hemorragia de SNC	5	16
Sin hemorragia de SNC	27	84
Total	32	100

Presencia de hemorragia de SNC en pacientes mayores de 24 meses	Frecuencia	%
Con hemorragia de SNC	1	3
Sin hemorragia de SNC	34	97
Total	35	100

Fuente: Recolección de datos

Dentro de los datos obtenidos con base en la infección más frecuente de los pacientes lactantes se encontró que el 60% (19) no refirió ninguna infección, mientras que un 28% (9) refirieron una infección de vías áreas superiores (IVAS), seguido por un 6% (2) que presento una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), finalmente un 6% (2) indico una gastroenteritis aguda (GEA). Ver gráfica N°10.

Grafica N°10



Fuente: Recolección de datos

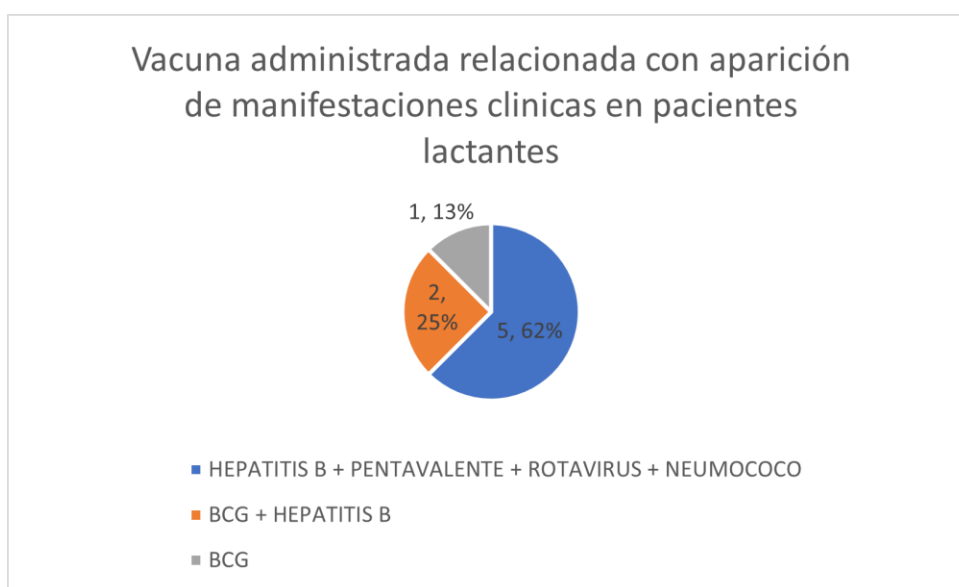
Tabla N°10

Infección más frecuente en pacientes lactantes	Frecuencia	%
No presente	19	60
IVAS	9	28
NAC	2	6
GEA	2	6
OMA	0	0
Enfermedad Mano-Pie-Boca	0	0
Total	32	100

Fuente: Recolección de datos

En cuanto a la vacuna administrada que se encuentra relacionada con la aparición de manifestaciones clínicas en pacientes lactantes de este estudio (32 pacientes) se encontró que 8 pacientes (25%) presentaron manifestaciones clínicas posterior a la aplicación de vacunas, de los cuales el 62% (5 pacientes) se les administro la vacuna Hepatitis B + Pentavalente + Rotavirus + Neumococo, seguido por un 25% (2 pacientes) que se les proporcionó la vacuna BCG + Hepatitis B y finalmente un 13% (1 paciente) recibió la vacuna de BCG. Ver grafica N°11

Grafica N°11



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°11

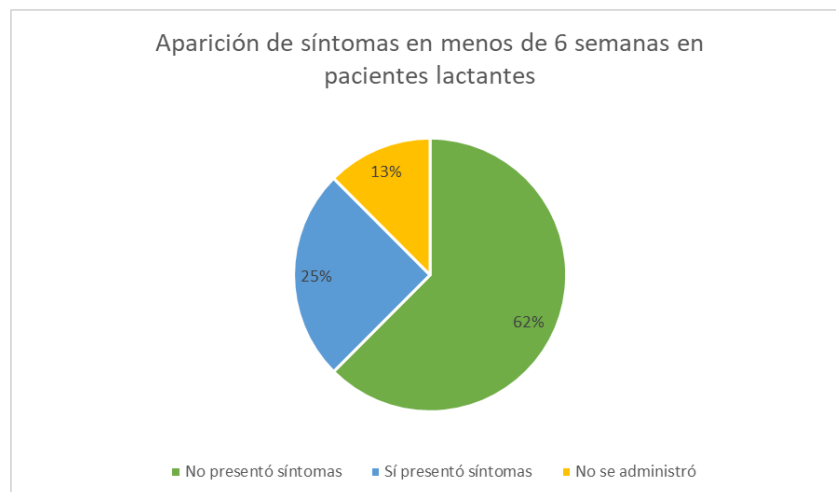
Vacunas administradas relacionada con aparición de manifestaciones clínicas en pacientes lactantes	Frecuencia	%
Hepatitis B + Pentavalente + Rotavirus + Neumococo	5	62
BCG + Hepatitis B	2	25
BCG	1	13
Total	8	100

Fuente: Recolección de datos

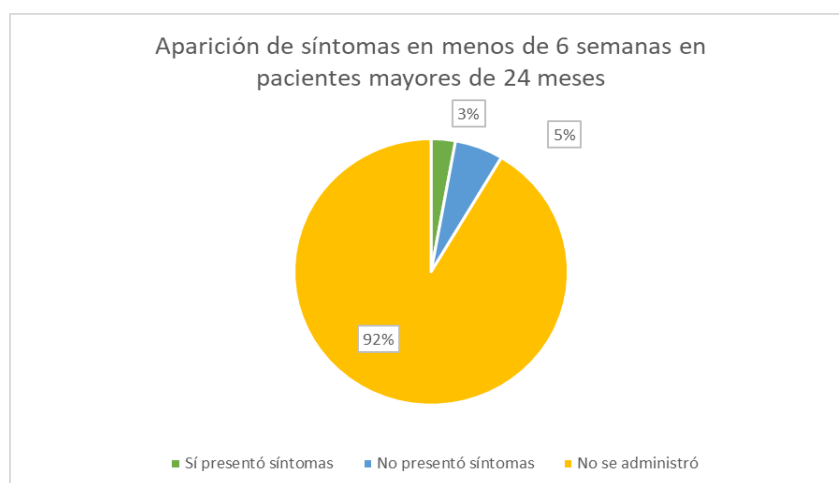
En cuanto a la aparición de síntomas en menos de 6 semanas en pacientes lactantes, se encontró que el 62% (20) no presento síntomas, mientras que el 25% (8) si presento síntomas en un tiempo menor a 6 semanas, finalmente el 13% (4) no se le administro vacuna.

Así mismo, se obtuvo que, en la aparición de síntomas en menos de 6 semanas en pacientes mayores, al 92% (32) no se le administro vacuna, mientras que el 5% (2) no presento síntomas y finalmente el 3% (1) si presento síntomas en menos de 6 semanas. Ver grafica N°12

Grafica N°12



Fuente: Recolección de datos



Fuente: Recolección de datos

Tabla N°12

Aparición de síntomas en menos de 6 semanas en pacientes lactantes	Frecuencia	%
No presento síntomas	20	62
Si presento síntomas	8	25
No se administro	4	13
Total	32	100

Fuente: Recolección de datos

Aparición de síntomas en menos de 6 semanas en pacientes mayores de 24 meses	Frecuencia	%
No se administró	32	92
No presentó síntomas	2	5
Si presentó síntomas	1	3
Total	35	100

Fuente: Recolección de datos

12. DISCUSIÓN

La trombocitopenia primaria inmune (TPI) es una patología de etiología adquirida en la que se observa una disminución en la cifra de plaquetas, menor a 100,000/microL, secundaria a una destrucción por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria; generalmente en la mayoría de los pacientes se cuenta con el antecedente de que previo a las manifestaciones clínicas hay historia de haber presentado un cuadro infeccioso o se ha relacionado con la administración de vacunas.

La edad de presentación característica de la TPI en la edad pediátrica es entre los 2 a los 5 años y las principales manifestaciones clínicas son las asociadas a la alteración de la hemostasia primaria, principalmente petequias, equimosis, púrpura húmeda o epistaxis. La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones leves y los sangrados que comprometen la vida del paciente, como la hemorragia del sistema nervioso central o gastrointestinal se presenta en la minoría de los pacientes.

La mayoría de los pacientes presentan respuesta favorable al tratamiento de primera línea, sin embargo, hay pacientes que no logran una remisión completa.

En esta revisión se describen las principales características clínicas asociadas a la TPI en pacientes lactantes; encontrándose este rango de edad fuera de la edad característica de presentación de esta patología, así como la respuesta al tratamiento de estos pacientes al manejo de primera línea.

Se revisaron un total de 67 expedientes, de los cuales 32 fueron lactantes (de 1 mes a 24 meses), observando que los pacientes menores de 8 meses fueron los que se reportaron con mayor frecuencia (75%); esto contrasta con lo descrito en la literatura en cuanto a la edad más frecuente de presentación reportada entre 2 y 5 años ^{10,11} pero concuerda en que no hay predilección de presentación en cuanto al sexo, ya que se presenta en mismo porcentaje tanto en pacientes femeninos como en masculinos.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la aparición de petequias fue la principal manifestación, seguida de equimosis y púrpura húmeda, lo cual concuerda con la literatura en relación con las características clínicas en general de la TPI que son síntomas o signos relacionados con la alteración de la hemostasia primaria, es decir, hemorragia mucocutánea leve. Sin embargo, en los pacientes lactantes, en 4to lugar se encuentra la hemorragia del SNC en un 6%, lo que difiere con la literatura, ya que se reportan casos menores del 1% en los pacientes pediátricos en general.^{10,56}

En un estudio realizado en Estados Unidos, con base de datos de Child Health Corporation de América en Kansas, publicado en la revista oficial de la Academia Americana de Pediatría, se reportó que en los pacientes hospitalizados con TPI solo el 0.6% presentaron hemorragia del SNC.⁶³

Lo Clara, Wong Wendy y colaboradores, realizaron un estudio donde se reportan 14 lactantes con diagnóstico de TPI en los que las principales manifestaciones clínicas fueron la presencia de petequias y hematomas en 11 pacientes, hematoquecia o epistaxis en 3 pacientes y ningún caso reportado de hemorragia grave²; estos resultados concuerdan con este estudio en que la mayoría de los pacientes lactantes presentaron manifestaciones clínicas de sangrado leve, sin embargo difiere en la incidencia de sangrados graves, ya que no se reportaron pacientes con hemorragia de SNC.

En cuanto a la diferencia de presentación clínica entre lactantes y niños mayores, la hemorragia del SNC es la principal, ya que 5 pacientes lactantes presentaron este tipo de sangrado, mientras que en los pacientes de mayor edad solo se reportó 1 caso. Esto es importante ya que la hemorragia del SNC es poco frecuente en esta patología, y como se ha mencionado en esta revisión, la presentación de la TPI no es característica de los lactantes, por lo que es importante mencionar esta diferencia, ya que esta manifestación podría ser más característica de los lactantes en relación con los niños mayores, y se podría considerar que esta es una presentación atípica de la TPI en base a lo reportado en la literatura.^{10,56}

En lactantes las principales manifestaciones fueron: petequias, equimosis, púrpura húmeda y la hemorragia del SNC; en los niños mayores: petequias, equimosis, epistaxis, púrpura húmeda, gingivorragia; en orden de frecuencia.

En relación con la hemorragia del SNC, se describe en la literatura que existen factores de riesgo relacionados con su desarrollo, dentro de los cuales se encuentran la cifra de plaquetas menor de 10,000/microL, asociado con un desencadenante como un traumatismo o el uso de medicamentos que alteran la función de las plaquetas⁵⁶; en este estudio se reportó que en el único caso reportado en niños mayores el evento fue desencadenado por un traumatismo craneoencefálico y el paciente al momento del diagnóstico contaba con cifra de plaquetas de 15,000/microL; sin embargo en los lactantes la hemorragia del SNC no fue desencadenada por eventos traumáticos y todos los pacientes contaban con una cifra de plaquetas al diagnóstico menor de 10,000/microL. Lo que sugiere que la hemorragia del SNC en los lactantes diagnosticados en el HIMFG fue una manifestación que se presentó de manera espontánea y con mayor frecuencia que en los pacientes de mayor edad.

En la fisiopatología de la TPI, se describe que la mayoría de los pacientes previo a las manifestaciones hemorrágicas, presentan un cuadro infeccioso o tienen el antecedente de la administración de vacunas; en relación a los procesos infecciosos, 60% de los lactantes (19) no presentaron antecedente de infección previo al inicio de las manifestaciones, esto no es concordante con la literatura, ya que la mayoría de los pacientes, 80 a 90% aproximadamente, cuentan con un cuadro infeccioso previo⁵¹, dentro de las principales infecciones reportadas en la literatura se encuentran las infecciones de las vías respiratorias en primer lugar, seguidas de las infecciones gastrointestinales, datos que concuerdan con lo reportado en esta revisión, ya que de los 13 pacientes que sí presentaron cuadro infeccioso previo, 9 de ellos refirieron haber tenido una infección de vías respiratorias previo a las manifestaciones hemorrágicas.⁶⁴

Las manifestaciones hemorrágicas de la TPI posterior a la administración de vacunas se han reportado en la literatura entre las 2 y 6 semanas posteriores,

siendo la vacuna triple viral (SRP) la vacuna destacada, en un estudio realizado por France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, et al. se reportó que en el 70-75% de los casos de TPI en pacientes de 12 a 18 meses se relacionaron con la administración de SRP⁶⁵, dato que difiere en los pacientes analizados en este estudio, el desarrollo de TPI en los lactantes estudiados en esta revisión no presentaron relación con la aparición de los síntomas y la administración de vacuna SRP; otro estudio realizado por Sandoval C, Visintainer P y colaboradores, reportó que el 26% de los pacientes estudiados tenían antecedente de administración de vacunas recientes describiendo 7 lactantes con desarrollo de TPI posterior a 2-6 semanas de haber recibido la vacuna SRP.⁶⁶

La principal vacuna relacionada en el 62% (5 pacientes) en este estudio fue hepatitis B, neumococo, rotavirus y pentavalente (administradas todas en un mismo momento); en la literatura se ha mencionado que vacunas BCG y hepatitis B al igual que la vacuna contra neumococo, se relacionan con la TPI.

El tratamiento se administra de acuerdo con las condiciones clínicas de los pacientes al momento de su valoración; en este estudio a los pacientes a investigar (lactantes) se les dio manejo con medicamentos de primera línea al 100% (esteroides o gammaglobulina) y de estos todos tuvieron una respuesta completa, incluidos los pacientes que manifestaron hemorragia del SNC. En un estudio realizado por Wang J-D, Huang F-L y colaboradores, se identificaron 17 lactantes con diagnóstico de TPI a quienes les administraron tratamiento con inmunoglobulina IV, esteroide IV y VO al momento del diagnóstico, tomando como determinantes de inicio de tratamiento la cifra de plaquetas menor a 20,000/microL y presencia de hemorragia mucocutánea, de los cuales 14 respondieron a 1 ciclo de tratamiento y los otros 3 casos recibieron 2 o 3 ciclos. Los 17 pacientes tuvieron respuesta completa al tratamiento y en un seguimiento de 3,3 años ninguno progresó a cronicidad.⁶⁷

13. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de TPI en el HIMFG fueron mayores de 24 meses.
2. De los lactantes diagnosticados con TPI la edad de presentación más frecuente fue en menores de 8 meses. Sin predilección por género.
3. La principal manifestación clínica en lactantes fue la aparición de petequias, sin embargo, la hemorragia de SNC de aparición espontánea se presentó en mayor porcentaje que el reportado en la literatura, siendo una diferencia importante en cuanto a las manifestaciones clínicas observadas en pacientes de mayor edad.
4. La relación de procesos infecciosos y el desarrollo de TPI en pacientes lactantes no se presentó de forma predominante, sin embargo, en los pacientes en los que se encontró relación de proceso infeccioso previo se detectó a la infección de vías aéreas como principal desencadenante. La principal vacuna relacionada en los lactantes estudiados en esta revisión fue la vacuna de hepatitis B, neumococo, pentavalente y rotavirus. Sin embargo, al ser administradas de manera simultánea, no podemos distinguir cuál de estas vacunas fue la que se relacionó en mayor proporción como desencadenante de la TPI en estos pacientes.
5. A ninguno de los pacientes se les dio manejo expectante, todos los lactantes fueron tratados con medicamentos de primera línea, respondiendo de manera adecuada y presentando remisión completa antes de los 6 meses del diagnóstico.
6. Es de importancia resaltar que la TPI en pacientes lactantes no siempre se presenta con hemorragias leves, ya que en esta revisión se demuestra que más de 1% de los pacientes en esta edad (6%) se manifestaron con hemorragia del SNC, destacando también que el 100% de estos pacientes presentó remisión completa al tratamiento de primera línea.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Octubre 2020	Enero 2021	Febrero-marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021
Entrega del título de tesis	XXX				
Revisión del registro electrónico		XXX			
Solicitud de expedientes clínicos		XXX			
Revisión de expedientes clínicos y elaboración de base de datos en Excel			XXX		
Análisis de datos				XXX	
Redacción del informe final					XXX

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el reglamento establecido en el artículo 17 de la Ley General de Salud, este protocolo se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo donde no se realiza ninguna intervención o modificación donde intervengan los individuos que participan de dicho estudio.

Asimismo, de acuerdo con el reporte Belmont de Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación, este proyecto se realizará respetando hacia los datos personales de los individuos; asegurando el beneficio de otros individuos a futuro sin presentar ningún tipo de riesgo para los participantes del estudio y con justicia o equidad de la distribución de los conocimientos y resultados que arroje este estudio.

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Existe dificultad para la obtención de expedientes antiguos en el archivo clínico y también para acceder a todos los tomos de algunos expedientes. Así mismo existen expedientes clínicos cuyas notas clínicas son ininteligibles, lo que dificulta la obtención de información.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Kalyoncu D, Yildirmak Y and Cetinkaya F. Comparison of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children Between 3 Months and 2 Years Versus 2–5 Years. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:656–658. Wiley-Liss, Inc. DOI 10.1002/pbc.21916.
2. Clara Lo, Wong W et al. Immune Thrombocytopenia in Children Less Than 1 Year of Age: A Single-institution 10-year Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:406–408
3. Farhangi H, Ghasemi A, Banihashem A, et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of Primary Immune Thrombocytopenic Purpura in Hospitalized Children Under 2-Years Old. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* Vol6.No1.
4. García-Reyes B, Espinosa-Valdespino L, Nava-Zavala A. Trombocitopenia inmune primaria. *El Residente*. 2015; 10 (3): 154-165.
5. Alvarado-Ibarra, Aguilar-Andrade, Álvarez-Vera JL. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex*. 2016 oct;17(4):268-286.
6. Taboada-Mascarín BI. Trombocitopenia inmunitaria primaria en niños. *Hematol Méx*. 2018 abril-junio;19(2):95-100
7. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113 (11): 2386-2393.
8. Monteagudo E, Astigarraga, Berruero R Et al. Protocolo de estudio y Tratamiento de la trombocitopenia inmune Primaria: PTI-2018. *un Pediatría (Barc)*. 2019;91:127e.1-127e.10.
9. Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. *Med Int Méx*. 2020; 36 (5): 660-669.

10. Fierro Urturi A. Púrpuras. Trombocitopenia inmune primaria. *Pediatr Integral* 2012; XVI (5): 399-412.
11. D'Orazio JA, Neely J, Farhoudi N. ITP en niños: enfoques de fisiopatología y tratamiento actual. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35:1.
12. González Villalva A, Carrillo Mora P. Hematopoyesis. Capítulo 10. En: Fortoul Teresa. *Histología y Biología Celular*. Tercera Edición. México: Ed. McGraw-Hill Interamericana. 2017. p. 165-71.
13. Kaushansky K. Thrombopoietin and its receptor in normal and neoplastic hematopoiesis. *Thrombosis journal*. 2016;14(Suppl1):40,23-6.
14. González Villalva A, Falcón Rodríguez CI, Fortoul TI. Vías de señalización implicadas en la megacariopoyesis. *Gac Méd Méx*. 2010;146(2):136-43.
15. Fielder P, Gurney AL, Stefanich E, Marian M, Moore MW, Carver-Moore K, and de Sauvage F. Regulation of Thrombopoietin Levels by c-mpl-Mediated Binding to Platelets. *Blood*. 1996;87(6):2154-61.
16. Rivadeneyra L, Ivani PC, Schattner M, Pozner RG. Así comienza la vida plaquetaria: un viaje desde los megacariocitos medulares a las plaquetas circulantes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016;50(2):233-45.
17. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos JJ, Flores-Guzmán P, Chávez-González A. Hematopoyesis. *Cancerologia* 2007;2:95-107.
18. Tomer A. Human marrow megakaryocyte differentiation: multiparameter correlative analysis identifies von Willebrand factor as a sensitive and distinctive marker for early (2N and 4N) megakaryocytes. *Blood* 2004;104:2722-2727.
19. Mazzi S, Lordier L, Debili N, Raslova H, Vainchenker W. Megakaryocyte and polyploidization. *Experimental Hematology*. 2018;57:1-13.
20. Machlus KR, Italiano JE. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *Journal of Cell Biology*. 2013;201(6):785-96.

21. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (cMpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995;85:2720-2730.
22. Drachman J, Sabath D, Fox N, Kaushansky K. Thrombopoietin signal transduction in purified murine megakaryocytes. *Blood* 1997;89:483-492.
23. Geddis AE, Linden HM, Kaushansky K. Thrombopoietin: a pan-hematopoietic cytokine. *Cytokine Growth Factor Reviews* 2002;13:61-73.
24. Kozuma Y, Kojimas H, Yuki S, Suzuki H, Nagasawa T. Continuous expression of Bcl-xL protein during megakaryopoiesis is post-translationally regulated by thrombopoietin-mediated Akt activation, which prevents the cleavage of Bcl-xL. *J Thromb Haemost* 2007;5:1274-1282.
25. Tong W, Lodish H. Lnk Inhibits Tpo-mpl signaling and Tpo-mediated megakaryocytopoiesis. *J Exp Med* 2004;5:569-58
26. Lanutti B, Drachman J. Lyn tyrosine kinase regulates thrombopoietin induced proliferation of hematopoietic cell lines and primary megakaryocytic progenitors. *Blood* 2004;103:3736-3743.
27. Hitchcock I, Fox N, Pre'vost N, Sear K, Shattil S, Kaushansky K. Roles of focal adhesion kinase (FAK) in megakaryopoiesis and platelet function: studies using a megakaryocyte lineage-specific FAK knockout. *Blood* 2008;111:596-604
28. Grimaldo Gómez F. Fisiología de la hemostasia. *Revista Mexicana de anestesiología. Departamento de hematología. Hospital de Cardiología Ignacio Chávez. Vol. 40. Supl. 2 Julio-Septiembre 2017 pp S398-S400.*
29. González Villalva A., De la Peña Díaz A., Rojas Lemus M., et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Rev. Fac. Med. (Méx.) vol.63 no.5 Ciudad de México sep./oct. 2020 Epub 05-Mar-2021*

30. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, DíazGreene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx.* 2018 mar;34(2):244-263.
31. Pérez Ruíz, AO, Castillo Herrera, JA, Gortazar González, T, et al. Participación plaquetaria en la hemostasia primaria. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* 1997, 16(2), 150-155.
32. Chen J., Lopez J.A., Interactions of platelets with subendothelium and endothelium. 2005 *Microcirculation.* 12(3): p. 235-46.
33. Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L., Adhesion mechanisms in platelet function. 2007 *Circ Res.*, 100(12): p. 1673-85.
34. Michelson, A. D., Platelets. 3rd Edition 2013 Elsevier: San Diego.
35. Offermanns S., Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. 2006 *Circ Res.* 99(12): p. 1293-304.
36. Dery O., Bunnett N.W., Proteinase-activated receptors: a growing family of heptahelical receptors for thrombin, trypsin and tryptase. 1999 *Biochem Soc Trans.*, 27(2): p. 246-54.
37. Furman M.I. et al., The cleaved peptide of the thrombin receptor is a strong platelet agonist. 1998 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95(6): p. 3082-87.
38. Mahaut-Smith M.P., Jones S., Evans R.J., The P2X1 receptor and platelet function. 2012 *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 10: p. 1722-32.
39. Hechler B., Cattaneo M., Gachet C., The P2 receptors in platelet function. 2005 *Semin Thromb Hemost.* 31(2): p. 150-61.
40. Varga-Szabo D., Braun A., Nieswandt B., Calcium signaling in platelets. 2009 *J Thromb Haemost.* 7(7): p. 1057-66.
41. Harper M.T., Poole A.W., Diverse functions of protein kinase C isoforms in platelet activation and thrombus formation. 2010 *J Thromb Haemost.* 8(3): p. 454-62.
42. Abrams C.S., Intracellular signaling in platelets. 2005 *Curr Opin Hematol.* 12(5): p. 401-5

43. FitzGerald G.A., Mechanisms of platelet activation: thromboxane A2 as an amplifying signal for other agonists. 1991 Am J Cardiol, 68(7): p. 11B-15B.
44. Coller B.S., Shattil S.J., The GPIIb/IIIa (integrin α IIb β 3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. 2008 Blood, 112(8): p. 3011-25.
45. Fullard J.F., The role of the platelet glycoprotein IIb/IIIa in thrombosis and haemostasis. Curr 2004 Pharm Des. 10(14): p. 1567-76.
46. Takagi J., et al., Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. 2002 Cell. 110(5): p. 599-11.
47. Kroll MH, IA Schafer. Mecanismos bioquímicos de activación plaquetaria. Sangre 1989; 74:1181.
48. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al. Las plaquetas activadas inducen la secreción de proteína química monocitáctica-1 y la expresión superficial de la molécula de adhesión intercelular-1 en células endoteliales. Circulación 1998; 98:1164.
49. Harrison P, Savidge GF, Cramer EM. El origen y la relevancia fisiológica de las proteínas adhesivas alfa-gránulos. H. J Haematol 1990; 74:125.
50. A. López Farré y C. Macaya. Plaqueta: fisiología de la activación e inhibición. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(B):2-7
51. Panepinto JA. Acute idiopathic Thrombocytopenic Purpura of Childhood. Diagnosis and Therapy. Pediatric Emergency Care 2005;21 (1 0):691-698
52. Córdova-Pluma VH, Vega-López CA, Ortega-Chavarría MJ. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Med Int Méx. 2020; 36 (5): 660-669.
53. Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia, Hematology, 2017, 22:1, 41-53

54. Dominguez García MA, Rodriguez Moyado H. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de la púrpura trombocitopénica autoinmune. *Gac Méd Méx* Vol.138 No. 5, 2002
55. Newland A. The diagnosis and management of chronic immune thrombocytopenia in adults. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association* 2011; 5: 184-90.
56. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. Informe internacional de consenso sobre la investigación y gestión de trombocitopenia inmune primaria. *Sangre* 2010; 115:168.
57. Lo E, Deane S. Diagnosis and classification of immunemediated thrombocytopenia. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 577-583
58. Comité Británico de Normas en hamatología General Haematology Task Force. Directrices para la investigación y manejo de la púrpura trombocitotérica idiopática en adultos, niños y en el embarazo. *H. J Haematol* 2003; 120:574.
59. Drew Provan, Donald M. Arnold, James B. Bussel, Beng H. Chong, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. 2019 by The American Society of Hematology. Volume 3, number 22.
60. Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC, Elena G, et al. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117 Supl 6: S243-S254.
61. Atienza Gil, Gavira Moreno. ROMIPLOSTIM Y ELTROMBOPAG en púrpura trombocitopénica inmune. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 2011.
62. López M, Oliver C, Grille S, et al. Uso de rituximab en trombocitopenia inmune. Experiencia en el Hospital de Clínicas. *Rev Méd Urug* 2014; 30(1):30-36

63. Kime. C, y colaboradores, "Patterns of Inpatient Care for Newly Diagnosed Immune Thrombocytopenia in US Children's Hospitals", PEDIATRICS Volume 131, Number 5, May 2013.
64. Aldana Raudales AM, Aldana Raudales A, et al. Trombocitopenia inmune primaria aguda presentación clínica y manejo en pacientes pediátricos, Hospital Mario Catarino Rivas. Acta Pediátrica Hondureña, Vol. 8, No. 1 /abril a septiembre 2017.
65. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al., Vaccine Safety Datalink Team. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. Pediatrics 2008; 121:e687-92.
66. Sandoval C, Visintainer P, Oskaynak MF et al. Clinical Features and Treatment Outcomes of 79 Infants With Immune Thrombocytopenic Purpura. Pediatr Blood Cancer 2004;42:109–112
67. Wang JD, Huang FL, Chen PY et al. Acute immune thrombocytopenic purpura in infants: associated factors, clinical features, treatment and long-term outcome. Eur J Haematol 2006; 77: 334–337