



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO.

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS, CLÍNICAS, ABORDAJE TERAPÉUTICO
PRE-DIAGNÓSTICO EN TRASTORNOS PLAQUETARIOS CUALITATIVOS DE
POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO SUBESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ LUIS MOLINA LAGUNES.

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LAURA ELIZABETH MERINO PASAYE

CIUDAD DE MEXICO, ABRIL 2023.

NUMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 058.2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

| | |
|---|----|
| Resumen..... | 3 |
| Abreviaturas..... | 4 |
| Introducción..... | 5 |
| Antecedentes..... | 7 |
| Planteamiento del problema..... | 10 |
| Justificación..... | 11 |
| Objetivos..... | 12 |
| - Objetivo General | |
| - Objetivos Específicos | |
| Hipótesis..... | 13 |
| Material y métodos..... | 14 |
| - Tipo de estudio | |
| - Población de estudio | |
| - Universo de trabajo | |
| - Tiempo de ejecución | |
| - Criterios de inclusión, exclusión y eliminación | |
| - Tipo de muestreo | |
| - Metodología para el cálculo y tamaño de muestra | |
| - Descripción operacional de las variables | |
| - Técnicas y procedimientos para emplear | |
| - Procesamiento y análisis estadístico | |
| Aspectos éticos..... | 17 |
| Consentimiento informado..... | 18 |
| Conflicto de intereses..... | 19 |
| Condiciones de bioseguridad..... | 18 |
| Recursos humanos, materiales y financieros..... | 18 |
| Cronograma de actividades..... | 19 |
| Resultados..... | 20 |
| Discusión..... | 24 |
| Conclusiones..... | 25 |
| Aportación o beneficios para el Instituto..... | 26 |
| Perspectivas..... | 26 |
| Referencias bibliográficas..... | 27 |

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En población pediátrica los trastornos plaquetarios cualitativos frecuentemente son abordados y tratados de forma específica al ser referidos a un hospital de tercer nivel de atención médica, llegando en estadios avanzados, por lo que es de relevancia describir los estadios iniciales y su manejo.

Objetivo: Determinar las características bioquímicas, clínicas y terapéuticas previas al diagnóstico de confirmación de trastornos plaquetarios cualitativos en población pediátrica.

Metodología: Se seleccionaron todos los expedientes clínicos de pacientes del servicio de Hematología Pediátrica del CMN ISSSTE 20 de Noviembre que cumplan con los criterios de selección, dentro del periodo enero 2009 a junio 2022.

RESULTADOS: Durante el tiempo de estudio se atendieron 7 pacientes. 71.43% fueron mujeres, la media de edad fue de 11. Los diagnósticos cualitativos más frecuentes son la Trombastenia de Glanzmann y el Síndrome de Plaqueta Gris los que reportaron 2 pacientes (28.6%) respectivamente. El principal método diagnóstico empleado fue agregometría Plaquetaria en 5 casos (71.43%) y Botón Plaquetario en 2 casos (ambos de síndrome de plaqueta gris) (28.57%). Posterior al diagnóstico solo 1 caso (14.29%) ha reportado eventos de sangrado asociado a Menstruación tratada con Ácido Tranexámico.

CONCLUSIONES: Las enfermedades cualitativas de las plaquetas presentan una baja incidencia en la unidad, para su diagnóstico de confirmación se requirió de agregometría plaquetaria y botón plaquetario. Su seguimiento debe ser específico por cada enfermedad y el tratamiento con mejor resultado en la unidad se basó en cuidados generales y uso de antifibrinolíticos, en caso de sangrado profuso se trató con ácido tranexámico con excelente resultado.

2. ABREVIATURAS

HB (Hemoglobina)

Hcto (Hematocrito)

TTPa (tiempo de tromboplastina)

Tp (tiempo de protrombina)

TT (tiempo de trombina)

THPO (Trombopoyetina)

ADP (adenosín difosfato)

GP (glicoproteína)

Epi (epinefrina)

vWF (Factor de Von Willebrand)

EvW (Enfermedad de Von Willebrand)

3. INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son las células más pequeñas que componen la sangre humana la segunda más prevalente después de los eritrocitos y su utilidad se encuentra enmarcada principalmente en la hemostasia y trombosis, participando además en procesos de respuesta inmune y modulación de la inflamación (1). Fueron descritas por primera vez en 1865 por Schütz y más tarde por Bizzozero en 1882 (2). Las plaquetas son fragmentos anucleados que provienen de los megacariocitos en un proceso conocido como trombopoyesis, mediada principalmente por la trombopoyetina (THPO), cuyo desarrollo se realiza en la médula ósea en su mayoría y se ha observado en el tejido pulmonar y cuentan con un tamaño aproximado de $3.6 \times 0.7 \mu\text{m}$, mientras que su recuento normal va de 150 a 400×10^9 plaquetas por litro en la sangre humana, existiendo variación en otros mamíferos (3-5).

La THPO regula de forma muy estable la producción de las plaquetas al unirse en su receptor específico en estas y en los megacariocitos reduciendo su formación y niveles plasmáticos, siendo la reducción de estas aquello que ocasiona la disminución en la THPO cerrando este delicado balance, los factores que afectan el conteo plaquetario se pueden resumir en diversos estados patológicos, en especial, aquellos relacionados con procesos de inflamación, así como fenómenos fisiológicos como los ciclos circadianos, la edad o el sexo (6,7). Una vez que las plaquetas circulantes culminan su ciclo vital en el plasma de alrededor de 7 a 10 días, estos son removidas a través de del bazo (mediado por anticuerpos) o del hígado (por desialilación independiente de anticuerpos) y en pocas ocasiones por los pulmones (por fagocitosis mediada por macrófagos sensibles al factor de Von Willebrand) (4,8,9).

La función de las plaquetas inicia con una lesión en el tejido, tras lo cual, estas se unen al tejido endotelial, siendo activadas y favoreciendo su agregación con el fin de constituir un trombo, el cual reduce la solución de continuidad del tejido hasta su oclusión total, lo que previene la fuga del contenido intravascular, teniendo una función primaria como barrera (1).

Bajo el fin de cumplir su labor en la hemostasia, las plaquetas cuentan con gránulos repletos de proteínas y enzimas que requieren para completar sus funciones, estos son los gránulos α (contienen proteínas, quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento), gránulos densos o δ (contienen moléculas pequeñas como ADP, serotonina, fosfolipasas, glutamato, histamina y calcio) y lisosomas (con glucohidrolasas y enzimas degradantes de glucoproteínas (GPs), glucolípidos y glucosaminoglicanos) (10,11).

El endotelio intacto tiene una función de inhibición de las GPs en la superficie de las plaquetas, por lo que el contacto de estas con la zona de herida disminuye esta inhibición y e inicia la producción de prostacilinas, óxido nítrico y expresión de CD39 (12).

En zonas de alto flujo circulatorio, el Factor de Von Willebrand (vWF) se desdobra y acumula en el colágeno subendotelial expuesto por la lesión, este cambio en su conformación permite la exposición de múltiples puntos de unión para la GPIb (CD42), un miembro del complejo receptor GPIb-V-IX, quien facilita la interacción con la integrina GPIIb/IIIa

expresada en la superficie de las plaquetas, ocasionando la unión con el colágeno expuesto (13,14).

La fase de adhesión ocasiona cambios fisiológicos y en el citoesqueleto de las plaquetas, el más llamativo es el cambio de una forma esférica redondeada y lisa a una con numerosos pseudópodos, este cambio facilita el reclutamiento de otras plaquetas, construyendo un agregado en 3 dimensiones, este proceso es mediado por tromboxano A₂ y adenosindifosfato (ADP) de los gránulos δ ; la interacción entre plaquetas esta mediada por el receptor de fibrinógeno GPIIb/IIIa (12).

Una vez que se formó el coagulo este se contrae y se ancla firmemente, lo que previene el re-sangrado, la estabilización está caracterizada por la consolidación de la masa de plaquetas a través de la retracción mediada por actina y miosina; en este momento a la par, el fibrinógeno se convirtió en fibrina formándose una red con esta (15).

4. ANTECEDENTES

Trombastenia de Glanzman

La Trombastenia de Glanzman, descrita en 1918 por Edward Glanzmann, a partir de casos de purpura con un conteo normal de plaquetas y sin alteraciones en el tamaño de estas, con retracción del coagulo disminuida o ausente dando como resultado el incremento en el tiempo de sangrado, siendo hasta 1962 que Caen y Cousin describen la falta de agregación plaquetaria, correlacionando este hallazgo con niveles de fibrinógeno bajo en plaquetas y retracción del coagulo disminuida, más tarde se atribuirían estas alteraciones a modificaciones en el complejo GP IIb/IIIa (16,17).

Esta patología, llamada trombastenia de Glanzmann, es una enfermedad rara que afecta en Estados Unidos a menos de 200,000 personas, con una prevalencia de 1 caso en cada 1,000,000; ocasionada por la herencia autosómica recesiva de patrones sin sentido, falta de sentido o splice de los genes ITGA2B e ITGB3 localizados en el cromosoma 17q21.31 y 17q21.32 respectivamente, con igual afección por sexo siendo más tarde clasificada en tipo uno (más frecuente con 78% de los casos) siendo aquellas con ausencia de la expresión del complejo GP IIb/IIIa (<5% de lo normal), tipo dos como aquella con una expresión reducida (5-20% de lo normal) y finalmente, un tipo tres en donde los niveles son normales pero la proteína no es funcional (18,19).

La GPIIb/IIIa (también conocida como integrina $\alpha\text{IIb}\beta_3$) es un receptor presente en grandes cantidades en la superficie de las plaquetas, se une a ligandos solubles (fibrinógeno en su mayoría, vWF y fibronectina) que son esenciales para la agregación plaquetaria, cuando las plaquetas se activan por el contacto con agonistas solubles de la matriz subendotelial que solo al presentarse una lesión tienen contacto, esto ocasiona el cambio en conformación de GPIIb/IIIa (mediado por segundos mensajeros), que permite la unión a sus ligandos así como iniciar una cascada de liberación de los gránulos plaquetarios y alteraciones del citoesqueleto, esto implica la estabilización y retracción del coagulo que da lugar a un coagulo de fibrina (20).

Las características clínicas de esta enfermedad están asociadas a alteraciones en la coagulación y por lo tanto se componen de purpura, epistaxis (en el 60-80% de los casos), sangrado de la encía (20-60% de los casos) y menorragia (60-90% de los casos), otros signos más raros son la melena o hematoquecia (solo 10-20% de los casos) y hemorragia intracraneal en el 1% de los casos; es característico que al menor trauma exista sangrado mucocutáneo espontáneo; en niños, la epistaxis es el signo más común, presentándose en forma de sangrado severo, cuyo riesgo de presentarse va disminuyendo al tiempo que el plexo arterial del septum se vuelve menos friable y los niños pierden el hábito de lesionar el epitelio nasal (21).

El Gold standard para el diagnóstico es la agregometría de transmisión de luz plaquetaria, esta prueba se basa en la disminución de la turbiedad de los agregados plaquetarios

generados por la interacción de un plasma rico en plaquetas de los pacientes expuestos a diferentes agonistas de la coagulación, el diagnóstico se basa en la agregación disminuida o ausente con agonistas fisiológicos en conjunto con una aglutinación normal en respuesta a la ristocetina (que media la coagulación por GPIb-IX-V) (22).

Síndrome de la plaqueta pegajosa

El Síndrome de la plaqueta pegajosa, descrito por primera vez en 1984 por Eberhard F. Mammen en una mujer joven con un desorden caracterizado por trombofilia, sin enfermedades de enfermedad vascular previa que presentó un infarto agudo de miocardio durante su primer embarazo, antes de esto, clínicamente normal, ocasionado por un incremento in vitro de la agregación plaquetaria con niveles disminuidos de adenosindifosfato (ADP) y epinefrina (EPI), y con antecedentes familiares de eventos trombóticos sin factores de riesgo previo (23).

A partir de lo anterior, se fueron incluyendo más pacientes y se lograron establecer los criterios diagnósticos de esta patología, utilizando la concentración de ADP y EPI en conjunto con la historia familiar de eventos de hipercoagulación, clasificando la enfermedad en el tipo uno (hiperagregabilidad al ADP y EPI), tipo dos (hiperagregabilidad a la EPI) y el tipo tres (hiperagregabilidad a la ADP) (24).

Los signos clínicos de esta enfermedad están asociados con un amplio espectro de eventos secundarios a los estados de hipercoagulación como eventos tromboembólicos, tromboembolia venosa clásica (profunda en extremidades inferiores y embolismo pulmonar) y atípica (seno venoso de la dura madre, vena óptica, venas centrales); eventos asociados al embarazo (pérdida temprana y tardía asociada a trombosis) y eventos de trombosis arterial (vasculopatía, trombosis de extremidades inferiores y superiores, arteria óptica, infarto al miocardio o evento vascular cerebral); este amplio abanico de presentaciones dificulta el diagnóstico; la epidemiología de esta enfermedad es sumamente limitada por la dificultad de incluir pacientes debido al amplio abanico de características clínicas de la enfermedad y su fácil confusión con enfermedades tromboembólicas relativamente comunes en la población, sin embargo, es una enfermedad para tomar en cuenta en especial en personas jóvenes con eventos de este tipo, esta patología se ha tratado de forma exitosa con anticoagulantes como el ácido acetil salicílico (25).

Aunque la fisiopatología de la enfermedad no ha sido comprendida en su totalidad, se especula que se ocasiona por la falla en la regulación de las GPs de la membrana de las plaquetas que ocasiona un incremento en la activación y agregación plaquetaria, la selectina CD62 y la integrina α -V (CD51) son aquellas que han sido asociadas a un incremento de la activación plaquetaria; las alteraciones genéticas que marcan el componente hereditario de la enfermedad se ha marcado en aquellos casos que cuentan con el alelo A2 del gen GP6 con un polimorfismo de un único nucleótido que codifica la fosfolipasa A GPIIIa (PLA) A1/A2 (26).

El Síndrome de Bernard-Soulier, también conocido como distrofia trombocítica hemorrágica es una rara enfermedad hereditaria que afecta la línea celular de los megacariocitos y las plaquetas que derivan de estos, fue descrita por los dos investigadores de quien recibe su nombre en 1948, quienes la caracterizaron como una enfermedad que ocasiona un defecto

cuantitativo o cualitativo en el complejo GP Ib/IX/V que es fundamental pues es el receptor del vWF, ocasionando la enfermedad al no permitir su unión (27).

Su carácter hereditario es predominantemente de manera autosómica recesiva, aunque se han descrito clústeres familiares con formas dominantes se ha descrito una incidencia de 1 caso por cada 1,000,000 de habitantes incrementándose ligeramente en aquellos países que permiten el matrimonio entre familiares directos (28).

Los signos y síntomas asociados a este síndrome son similares a la trombostenia de Glanzman, iniciando con purpura, epistaxis, sangrado de la encía y menorragia, siendo muy raro que estos pongan en peligro la vida por lo que el diagnóstico se realiza en su mayoría después de la 3er década de la vida, además, la severidad de la enfermedad también disminuye con la edad; el diagnóstico se basa en la falta de agregación plaquetaria en respuesta al estímulo con ristocetina y baja expresión de GPIb en la superficie de plaquetas por citometría de flujo (21-29).

Síndrome de plaqueta gris

El síndrome de plaqueta gris, escrito en 1971 por Raccuglia como un raro desorden hereditario autosómico dominante caracterizado por trombocitopenia y disfunción plaquetaria secundaria a la ausencia de gránulos α lo que a su vez genera un tono grisáceo en las plaquetas de sangre periférica identificable con tinción de Wright (30).

Dentro de las características clínicas de la enfermedad se pueden encontrar niveles leves a moderados de trombocitopenia en presencia de plaquetas grandes con anomalías morfológicas y con la falta de gránulos α , esta falta esta ocasionada por una deficiencia en la biogénesis de las mismas, puesto que el precursor de las plaquetas, el megacariocito libera al espacio extracelular de forma espontánea las proteínas que deberían almacenarse en estos gránulos durante su desarrollo en la médula ósea, ocasionando la fibrosis de la misma como efecto secundario (31).

Se realizó una búsqueda intencionada, tomando como parámetros los diagnósticos mencionados y dirigido a población pediátrica, y a pesar de si contar con reportes de casos, no se encontraron estudios reportados exclusivamente en dicha población, por este motivo, decidimos realizar la búsqueda entre los pacientes del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Tratamiento

El tratamiento de este grupo de enfermedades en general se basa en el control del sangrado agudo y la prevención de las complicaciones hemorrágicas durante los procedimientos de atención de la salud; en el primer punto, el tratamiento del sangrado depende de la gravedad del mismo, en sangrados moderados con visible sitio de sangrado se recomienda la compresión, esponja o gasa bañada en antifibrinolíticos o trombina tópica, empaquetamiento nasal, gel foam empapado antifibrinolíticos o trombina tópica; dentro de los antifibrinolíticos se recomienda ácido tranexámico y ácido amino caproico; en formas moderadas y severas o en profilaxis en procesos quirúrgicos se recomienda una dosis de 90 mcg/Kg de factor VIIa recombinante cada 2-6 horas por lo menos en 3 dosis hasta lograr la hemostasia y en caso de ser necesario se deberá usar en combinación con transfusiones plaquetarias (32).

El trasplante alogénico de células madre ha probado ser exitoso en pacientes cuidadosamente seleccionados con sangrados recurrentes, ocasionando la reducción de la intensidad de la enfermedad (33).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hemostasia engloba una serie de correlaciones simultáneas entre diferentes sistemas como lo son el sistema endotelial, sistema de coagulación y fibrinólisis y las plaquetas, el defecto en cualquiera de estos puede producir a defectos hemostáticos y síndromes hemorrágicos. Los eventos hemorrágicos en la población pediátrica pueden ser complicados debido al rango de posibilidades diagnósticas, pero hacer un diagnóstico certero es de vital importancia para ofrecer una terapéutica adecuada.

Las plaquetas son esenciales para detener el sangrado y establecer una adecuada hemostasia debido a formar parte de la fase primaria de la hemostasia. En este proceso, altamente regulado, presentan varias respuestas, que incluyen: adhesión, activación, secreción y agregación, por lo tanto, deben de tener una función normal y deben encontrarse en cifras adecuadas para permitir dichas funciones.

En un paciente sin factores de riesgo o patologías agregadas, la presencia de hematomas o sangrados pueden ser comunes, siendo los defectos plaquetarios considerados tradicionalmente raros.

Para facilitar un diagnóstico correcto, se debe contar con una historia clínica adecuada, exploración física y estudios diagnósticos certeros. Un algoritmo diagnóstico en los pacientes con defectos plaquetarios orienta a los médicos tratantes a un diagnóstico y abordaje certero.

En nuestro servicio, se atienden múltiples cuadros clínicos con historia clínica de sangrado, incluidas defectos cualitativos de plaquetas, siguiendo las guías internacionales para su abordaje, actualmente las guías se observan limitadas al encontrarse a una población distinta a la atendida, y los registros nacionales se limitan a información institucional. Al encontrarnos en un centro nacional de referencia del servicio ISSSTE, consideramos que registrar las variables de los pacientes, permitirá orientar el diagnóstico, facilitando el tratamiento oportuno.

6. JUSTIFICACIÓN

Como ya se mencionó, las plaquetas forman parte esencial del sistema de hemostasia, siendo parte de la fase primaria en los eventos hemorrágicos, se requiere una adecuada funcionalidad para favorecer la formación de trombos en un evento de sangrado; son múltiples patologías descritas en los defectos cualitativos, con una clínica semejante, por lo cual un adecuado abordaje diagnóstico permite un diagnóstico y terapéutica oportuna y certera, acortando áreas de oportunidad para realizar intervenciones específicas dentro del ISSSTE.

En la población en general el registro de enfermedades plaquetarias de índole cualitativo se considera como una patología rara, sin embargo, no se cuenta con un reporte adecuado de la epidemiología pediátrica nacional, siendo los reportes en población pediátrica a manera de artículos institucionales o tesis.

Dentro del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional ISSSTE 20 de Noviembre se valoran y diagnostican a pacientes derechohabientes de múltiples localidades de la república. Son pocos los centros nacionales donde se atienden y abordan patologías Hematológicas pediátricas; el reportar nuestra experiencia en una patología catalogada como "rara", permitirá comparar los resultados obtenidos con lo descrito en la literatura nacional e internacional.

7. OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las características clínicas, pruebas diagnósticas y pautas terapéuticas en los defectos cualitativos de plaquetas en los pacientes atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN ISSSTE 20 de Noviembre.

Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas de la población estudiada.
2. Reportar el número de eventos hemorrágicos previos al diagnóstico.
3. Describir las pruebas diagnósticas empleadas.
4. Reportar la incidencia de las patologías específicas de defectos cualitativos de plaquetas.
5. Describir la terapéutica empleada por cada una de las patologías.
6. Reportar la evolución clínica de los pacientes posterior al diagnóstico con base al número de eventos hemorrágicos.

8. HIPÓTESIS

No aplicable por tipo de estudio.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio

Estudio Observacional, Descriptivo, Transversal, Retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Defectos Cualitativos de Plaquetas, atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, comprendidos de enero 2009 a junio 2022.

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de Síndrome Hemorrágico asociado a defectos cualitativos de Plaquetas con seguimiento del servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución

Se proyecta realizar el presente estudio en un periodo de 2 meses, a partir de su aprobación por los correspondientes del CMN 20 de Noviembre.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos atendidos por el servicio de Hematología Pediátrica con antecedentes de eventos hemorrágicos, que hayan sido clasificados como Trombocitopatías Cualitativas Congénitas.
- Tener reporte en expediente electrónico o físico institucional.
- Abordaje por el servicio de Hematología Pediátrica al diagnóstico en un periodo de 6 meses.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico y abordaje terapéutico externo al servicio de Hematología Pediátrica CMN ISSSTE 20 de Noviembre.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes pediátricos que no sea posible su localización.
- Expedientes con información incompleta y confusa.
- Pacientes con mayoría de edad legal (18 años).

Tipo de muestreo

- No aplica.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

No se requiere, pues se incluirán a todos los pacientes que sean elegibles en el periodo.

Descripción operacional de las variables.

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo | Escala | Medición |
|--------------------------|---|--|--------------|------------|---------------------------------|
| Sexo | Género fenotípico del paciente | Conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico | Cualitativa | Dicotómica | Femenino Masculino |
| Edad | Tiempo de Vida | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual | Cuantitativa | Discreta | Años |
| Biometría hemática | Conteo sanguíneo completo | Cifras de Hemoglobina, Leucocitos, Neutrófilos y Plaquetas al momento del diagnóstico. | Cuantitativa | Discreta | Variable |
| Plaquetas en sangre | Recuenta de plaquetas en sangre | Recuento plaquetario en plasma obtenido a través de exámenes de laboratorio registrado en el expediente clínico, | Cuantitativa | Discreta | Variable (cel/mm ³) |
| Hemoglobina | Hemoproteína de la sangre que sirve para transportar oxígeno y dióxido de carbono entre los pulmones y tejidos periféricos. | Cantidad de gramos de hemoglobina presente en plasma obtenido a través de exámenes de laboratorio registrado en el expediente clínico. | Cuantitativa | Discreta | Variable (gr/dl) |
| Hematocrito | Porcentaje que utiliza la fracción solidad de una muestra de sangre anti coagulada al separarse de su fase líquida. | Porcentaje de formas solidas en sangre. | Cuantitativa | Discreta | Variable (%) |
| Tiempos de Trombina | Tiempo que tarda el plasma de la sangre en formar un coagulo. Da información sobre la vía extrínseca de la coagulación | Tiempo que tarda el plasma citratado en coagular cuando se agregan factor tisular o tromboplastina y calcio. | Cuantitativa | Discreta | Variable (seg) |
| Tiempo de Tromboplastina | Tiempo que tarda el plasma de la sangre en formar un coagulo. Da información sobre la vía | Tiempo que tarda el plasma citratado en coagular cuando se agregan fosfolípidos, calcio y un iniciador de los factores de contacto. | Cuantitativa | Discreta | Variable (seg) |

| | | | | | |
|--|--|--|-------------|------------|--|
| | intrínseca y vía común de la coagulación | | | | |
| Trombocitopatías | Diagnósticos de defectos cualitativos de plaquetas. | Patología inherente de las plaquetas que modifiquen su acción de hemostasia primaria, alterando su activación, agregación y secreción. | Cualitativa | Nominal | Trombastenia de Glanzmann Enfermedad de Bernard Soulier Síndrome de Plaqueta Gris Síndrome de Plaqueta Pegajosa |
| Método diagnóstico | Pruebas para determinar los defectos cualitativos de membrana. | Estudios realizados, posterior a la sospecha clínica de defectos cualitativos de membrana, para un diagnóstico específico. | Cualitativa | Nominal | Agregometría Tiempo de Hemorragia Inmunofenotipo plaquetario |
| Eventos de sangrado previo y posterior a diagnóstico | Eventos hemorrágicos | Eventos de extravasación de eritrocitos secundarios a lesión epitelial, favorecidos por defectos cualitativos de plaquetas. | Cualitativa | Dicotómica | Si No |

Técnicas y procedimientos a emplear

Posterior a autorización de protocolo por Comité de Ética e Investigación del CMN 20 de Noviembre, se evaluarán todos los expedientes electrónicos de los pacientes con diagnóstico de Trombocitopatías secundarias a defectos cualitativos, atendidos en el departamento de Hematología Pediátrica; se evaluará de manera seriada las características clínicas de los pacientes reportadas en el expediente electrónico y físico, agregándose en una base de datos, información de la historia clínica del paciente. Los pacientes deberán tener a su momento de diagnóstico estudio de Biometría Hemática, con cifras de Hemoglobina, Hematocrito y conteo plaquetario, Tiempos de Coagulación (TP y TTP). Se evaluará el abordaje diagnóstico realizado, registrando los métodos para el diagnóstico, donde se valorará los estudios de Agregometría plaquetaria, Tiempo de Sangrado e Inmunofenotipo Plaquetario. Se registrarán la terapéutica empleada por cada uno de los casos, con la respuesta, comprando el número de eventos hemorrágicos previos y posteriores. Se registra la información en hoja de cálculo de Excel, iniciando la base de datos del grupo de estudio.

Procesamiento y análisis estadístico

La información será registrada en una base de datos en Excel para el posterior análisis estadístico mediante el programa Sats 13 (64-bit). Se determinará las características demográficas paramétricas y no paramétricas, en busca de la distribución de datos con medidas de tendencia central, media, mediana y moda. Se realizará estadística descriptiva de las variables cuantitativas (medias, desviaciones estándar) y cualitativas (frecuencias y porcentajes).

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizará con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la secretaria de salud y señalada en Ley General de Salud y el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Este estudio se basa en los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, como es el código de Helsinki, las Guías de buena práctica clínica para estudios en humanos, Nüremberg y la carta general de los derechos de los pacientes; además de que es un estudio que no expone a riesgos ni daños innecesarios a ningún individuo, ya que sólo se analizará el expediente clínico; por tal motivo todos los datos procedentes de los pacientes serán manejados con confidencialidad y de acuerdo a los criterios y recomendaciones emitidas por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES, la NOM-012-SSA3-2012 y Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. El procesamiento de los datos se realizará bajo los preceptos de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Sólo podrán tener acceso a los datos las personas autorizadas para tal efecto de acuerdo con las disposiciones generales, los principios de protección de datos personales, de los derechos de los titulares de los datos personales, del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de la transferencia de datos, del procedimiento de derechos, del procedimiento de verificación y demás disposiciones en dicha ley.

La presente investigación contemplará los principios Bioéticos de beneficencia; este estudio permitirá analizar y comparar el tratamiento médico prescrito para las infecciones de tracto urinario en la población pediátrica y de un modo indirecto, tratar de disminuir el uso de antibióticos de amplio espectro siempre y cuando no estén indicados y disminuir de esta manera la resistencia antimicrobiana. Principio de no maleficencia: en ningún caso se manipulará la información y no se le causará daño. Principio de justicia los datos del expediente serán tratados de igual forma sin distinción de ningún tipo y con confidencialidad, con base en las recomendaciones del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales INAI, en posesión de los particulares. Además, los nombres de los pacientes serán cambiados por un número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna forma a los pacientes. Los involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

Ley general de transparencia y acceso a la información: Se realizará un documento para la solicitud de expedientes clínicos del hospital "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E. dirigido a la subdirección y a archivo para la autorización de la revisión de los mismos, así como el uso responsable de su información.

11. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente proyecto es documental sin riesgo por lo que los investigadores solicitan se dispense el uso de Carta de Consentimiento informado, asegurando que en todo momento para el registro de la información en cada caso se manejará un número de folio, las iniciales del nombre(s) y apellidos, así como el número de expediente; para evitar la utilización de datos catalogados como sensibles de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. En ningún momento se tendrá contacto directo con el paciente y/o padre o tutor para el desarrollo de este proyecto.

12. CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores declaran no tener conflicto de interés.

13. CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplica.

14. RECURSOS

Humanos

- Dra. Laura Elizabeth Merino Pasaye.

Revisión de proyecto.

- Dr. José Luis Molina Lagunes.

Elaboración de proyecto, revisión sistemática de la literatura para la elaboración del marco teórico.

- Dra. María Elena Martínez Bustamante:

Revisión sistemática de la literatura, revisión de marco teórico y metodología del proyecto.

Materiales

- Formato para la recolección de datos.
- Impresora.
- Expedientes clínicos.
- Equipo de cómputo.
- Plumaz.

Financieros

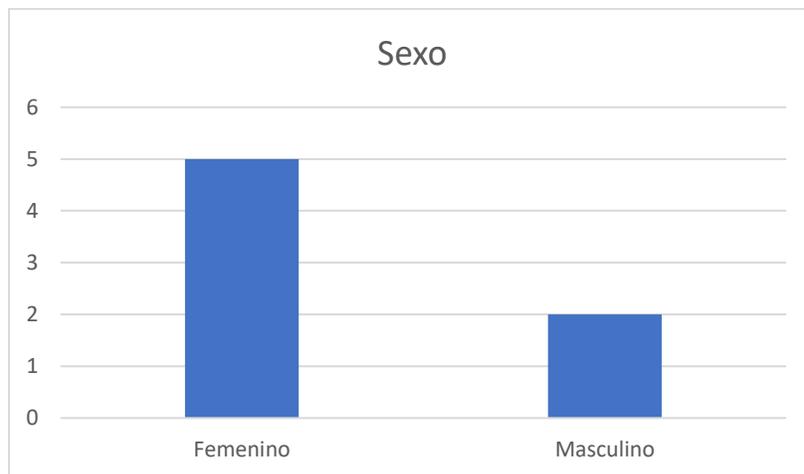
- No se requieren de recursos financieros extras para la realización del presente proyecto.

15. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Octubre 2022 | Diciembre 2022 | Febrero 2023 |
|----------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| Reinicio de recolección de datos | | | |
| Reporte preliminar | | | |
| Presentación de resultados | | | |

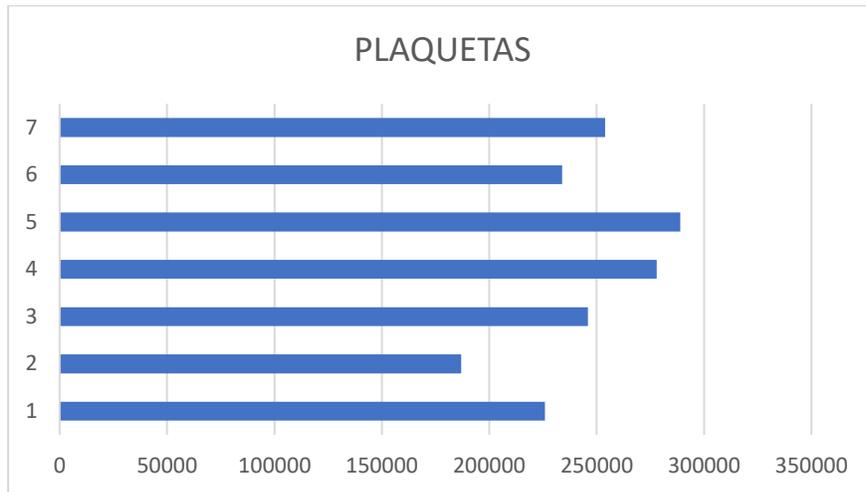
16.RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio por parte del servicio de Hematología Pediátrica se han atendido un total de 7 pacientes, ninguno de los casos fue eliminado del presente estudio. Por distribución de sexo, el 71.43% correspondió al sexo femenino. Por rango de edad, con una mínima de 4 años y máxima 19 años al momento del diagnóstico, la media de edad diagnóstica fue 11 años \pm 4.8 años. (Gráfica 1)

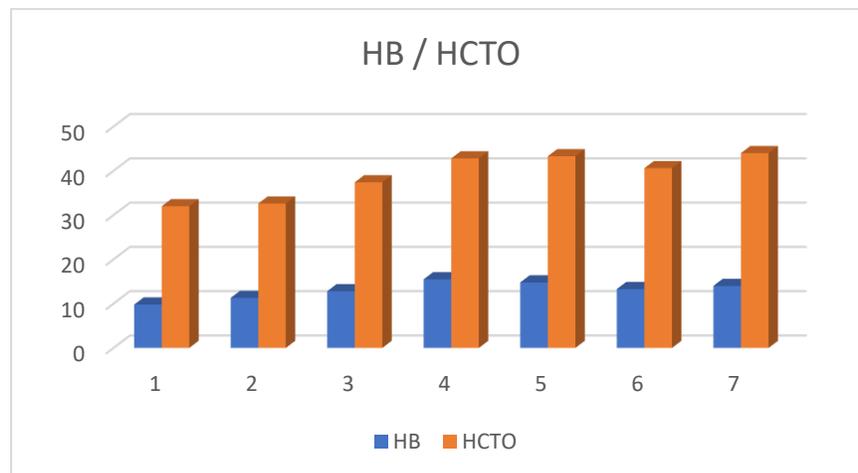


Gráfica 1. Relación de Sexo

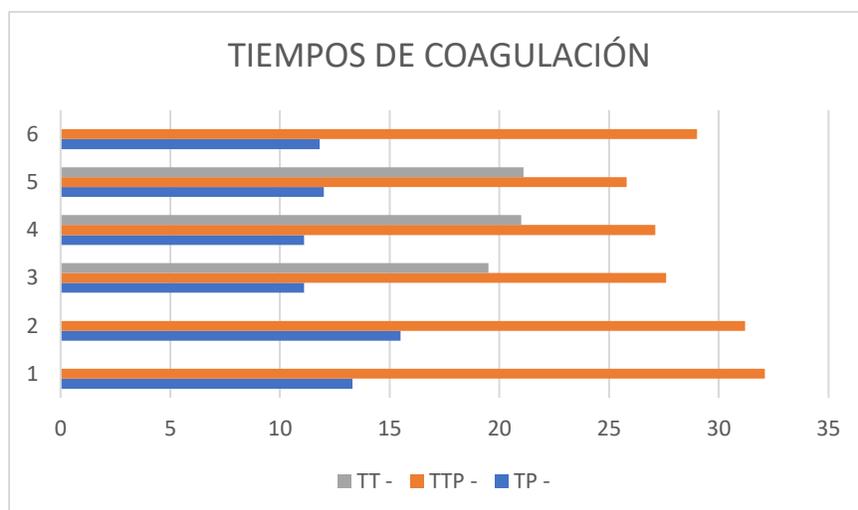
Registramos las cifras de Plaquetas (mm^3), Hemoglobina gr/dl, Hematocrito (%), Tiempo de Trombina (TT seg), Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPa seg), Tiempo de Protrombina (TP seg) al momento del diagnóstico, la gráfica 1 reporta el rango, media, y desviación estándar de cada uno de los estudios. (Gráficas 2-4 y Tabla 1)



Gráfica 2. Valores de Plaquetas mm^3 por Paciente



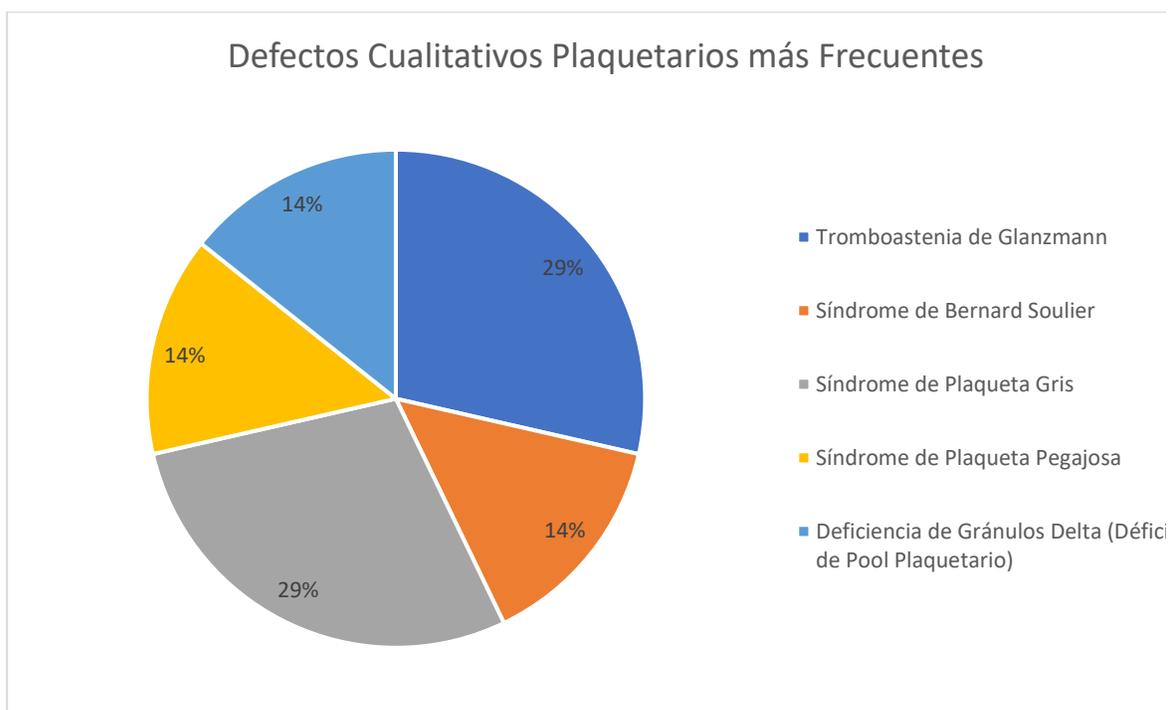
Gráfica 3. Valores de Hemoglobina (gr/dl) y Hematocrito (%) por paciente



Gráfica 4. Valores de TT (seg), TTPa (seg) y TP (seg) por paciente

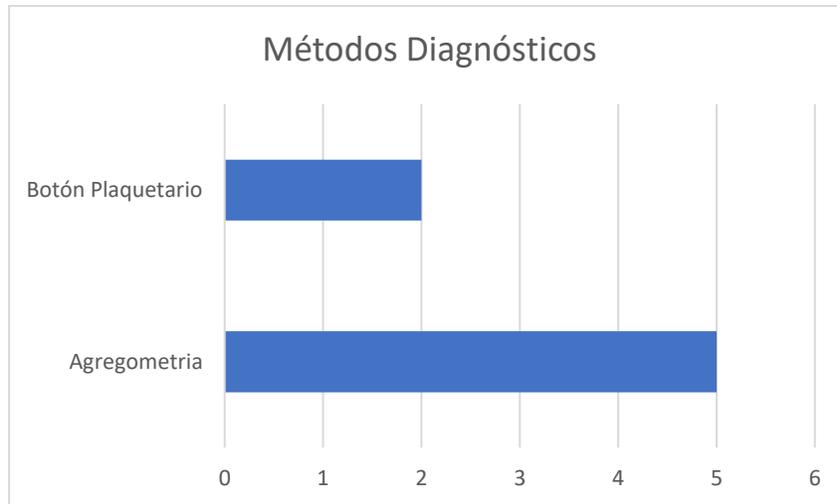
| Tabla 1. Valores de estudios Paraclínicos al momento del Diagnóstico | |
|--|------------------|
| Plaquetas (mm ³) | |
| - Rango | 18 700 – 289 000 |
| - Media | 244 857 |
| - DE ± | 34 041 |
| Hemoglobina (gr/dl) | |
| - Rango | 9.8 – 15.5 |
| - Media | 13.07 |
| - DE ± | 1.98 |
| Hematocito (%) | |
| - Rango | 32 – 44 |
| - Media | 38.95 |
| - DE ± | 5.04 |
| Tiempo de Trombina / TT (seg) | |
| - Rango | 19.5 – 21.1 |
| - Media | 20.53 |
| - DE ± | 0.89 |
| Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada/ TTPa (seg) | |
| - Rango | 25.8 – 32.1 |
| - Media | 28.8 |
| - DE ± | 2.45 |
| Tiempo de Protrombina (seg) | |
| - Rango | 11.1 – 15.5 |
| - Media | 12.46 |
| - DE ± | 1.69 |

La gráfica 5, representa los diagnósticos cualitativos más frecuentes, siendo la Tromboastenia de Glanzmann y el Síndrome de Plaqueta Gris los que reportaron 2 pacientes (28.6%) respectivamente, el resto de las patologías, solo reportaron 1 paciente respectivamente (14.3%).



Gráfica 5. Relación de Diagnóstico Defectos Cualitativos de Plaquetas

El principal método diagnóstico empleado fue Agregometría Plaquetaria en 5 casos (71.43%) y Botón Plaquetario en 2 casos (28.57%); los dos casos diagnosticados como Síndrome de Plaqueta Gris fueron diagnósticos por Botón Plaquetario, el resto de los casos fueron diagnosticados por Agregometría Plaquetaria. (Gráfica 6)



Gráfica 6. Métodos diagnósticos más empleados

Posterior al diagnóstico solo 1 caso (14.29%) ha reportado eventos de sangrado asociado a Menstruación, con tratamiento en periodos de sangrado profundo con Ácido Tranexámico.

17. DISCUSION

Se demuestra con los datos recolectados, la baja incidencia de estas enfermedades. dentro del CMN 20 de noviembre, se encontraron 7 pacientes con enfermedades cualitativas de las plaquetas. en este estudio, se encontró que las 2 enfermedades más comunes reportadas dentro de nuestro servicio son la trombostenia de Glanzman y el síndrome de plaqueta gris. los síntomas más comunes, manifestados por los pacientes son: epistaxis, equimosis, y, en el caso de las mujeres, sangrados menstruales profusos. el diagnostico se puede sospechar por la clínica presentada, y, mediante los diferentes métodos existentes, predominando la agregometría plaquetaria, y, en el caso del síndrome de la plaqueta gris, el botón plaquetario. el manejo de estos pacientes puede ser únicamente con cuidados generales, evitando golpes, o, lesiones que conlleven a un sangrado. asi mismo el uso de antifibrinolíticos previo a procedimientos quirúrgicos, y la transfusión de plaquetas, en los casos que así lo requieran en un sangrado activo. con ello, se disminuyen los eventos de sangrado, y con ello, evitar complicaciones posteriores.

18. CONCLUSIONES

Se determina la baja incidencia de las enfermedades cualitativas de las plaquetas. Los estudios diagnósticos, tales como la agregometría plaquetaria y el botón plaquetario, son los estudios con mayor especificidad tienen, respecto a la incidencia reportada en el CMN 20 de noviembre. la aplicación de los cuidados generales, y, el uso de antifibrinolíticos, dieron buenos resultados, ya que ninguno de los pacientes reportados, presentó nuevo evento de sangrado, a expensas de 1, de sexo femenino, quien presenta sangrados menstruales profusos, pero responde al manejo con ácido tranexámico.

19. APORTACIONES O BENEFICIOS PARA EL INSTITUTO

- Los resultados establecerán las variables epidemiológicas que se reportan en nuestro hospital, sirviendo como referencia y comparativo de los lineamientos reportados en la literatura nacional e internacional; de igual modo permitirá establecer recomendaciones para su prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento.

20. PERSPECTIVAS

Se pretende reportar la experiencia obtenida en el departamento de Hematología Pediátrica en pacientes pediátricos con diagnóstico de Trombocitopatías Cualitativas atendidos en el CMN 20 de Noviembre.

La información obtenida servirá de base no solo para reportar las experiencias del servicio, así mismo, reportará la incidencia institucional.

21. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Michelson A., Cattaneo M., Frelinger A. y Newman P. Platelets. 4th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2019.
2. Brewer D. Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br. J. Haematol.* 2006; 133(1): p. 251-258.
3. Demirin H., Ozhan T., Ucgun A., Celer A., Bulur S., Cil H., et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res.* 2011; 128(1): p. 358-360.
4. Lefrancais E., Ortiz-Muñoz A., Caudrillier B., Mallavia F., Liu D., Sayah E., et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017; 544(1): p. 105-109.
5. Margraf A. y Zarbock A. Platelets in Inflammation and Resolution. *J Immunol.* 2019; 203(1): p. 2357-2367.
6. Venkata C., Kashyap J., Farmer C. y Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J. Intensive Care.* 2013; 10(1): p. 1-9.
7. Thiery-Antier N., Binquet C., Vinault S., Meziani F., Boisramé-Helms J. y Quenot J. Epidemiology of Septic Shock Group. *Crit. Care Med.* 2016; 44(1): p. 764-772.
8. Kaplan J. y Saba T. Platelet removal from the circulation by the liver and spleen. *Am. J. Physiol.* 1978; 235(1): p. H314-H320.
9. Hoffmeister K., Felbinger T., Falet F., Denis C., Bergmeier W., Mayadas T., et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell.* 2003; 112(1): p. 87-97.
10. Morrel C., Aggrey A., Chapman L. y Modjeski K. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Bloods.* 2014; 123(1): p. 2759-2767.
11. Koupenova M., Kehrel B., Corkrey H. y Freedman J. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J.* 2017; 38(1): p. 785-791.
12. Ghoshal K. y Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Sci World J.* 2014; 1(1): p. e781857.
13. Sarrat K., Chen H., Zutter M., Santoro S., Hammer D. y Kahn M. GPVI and alpha2beta1 play independent critical roles during platelet adhesion and aggregate formation to collagen under flow. *Blood.* 2005; 106(1): p. 1268-1277.
14. Jurk K. y Kehrel B. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* 2005; 31(1): p. 381-392.
15. Engelmann B. y Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1): p. 34-45.
16. Lichtman M., Spivak J., Boxer L., Shattil S. y Henderson E. Commentary on and reprint of Glanzmann E, Hereditäre haemorrhagische thrombasthenie. *Hematology.* 2000; 1(1): p. 55-111.
17. Caen J. y Cousin C. "In vivo" disorder of platelet adhesiveness in Willebrand's disease and Glanzmann's thrombasthenias. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1962; 2(1): p. 685-694.
18. Nurden A., Fiore M., Nurden P. y Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood.* 2011; 118(23): p. 5996-6005.

19. Toogeh G., Sharifian R., Lak M., Safaee R., Artoni A. y Peyvandi F. Presentación and patern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol.* 2004; 77(2): p. 198-199.
20. Coller B. y Sjatil S. The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIb beta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend. *Blood.* 2008; 112(8): p. 3011-3025.
21. George J., Caen J. y Nurden A. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood.* 1990; 75(7): p. 1383-1395.
22. Al-Ghaithi R., Drake S., Watson S., Morgan N. y Harrison P. Comparison of multiple electrode aggregometry with lumi-aggregometry for the diagnosis of patients with mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(10): p. 2045-2052.
23. Mammen E. Ten years' experience with the "sticky platelet syndrome". *Clin Appl Thromb Hemost.* 1995; 1(1): p. 66-72.
24. Bick R. A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998; 4(1): p. 77-81.
25. Chittoor S., Elseherty A., Roberts G. y Laughlin W. Sticky platelet syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost.* 1998; 4(4): p. 280-284.
26. Feng D., Lindpaintner K., Larson M., et al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIa P1A2 polymorphism: the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(04): p. 1142-1147.
27. Osmanagaoglu M., Osmanagaoglu S. y Bozkaya H. Bernard-Soulier syndrome in pregnancy: a case report. *J Gynecol Obstet.* 2005; 1(1): p. e0002.
28. Toogeh G., Keyhani M., Sharifian R., Safaee R., Emami A. y Dalili H. A Study of bernard-soulier syndrome in Tehran, Iran. *Arch Iran Med.* 2010; 13(1): p. 549-551.
29. Reisi N. Bernard-Soulier syndrome or idiopathic thrombocytopenic purpura: A case series. *Caspian J Intern Med.* 2020; 11(1): p. 105-109.
30. Ibarquengoitia-Ochoa F., Sepulveda-Rivera C., Santoyo-Rosas S., González-Vazquez D., Mora-Galvan J. y Vargas-Trujillo S. Grey Platelet Syndrome and Pregnancy: A Case report and literature review. *J Clin Gynecol Obstet.* 2019; 8(2): p. 54-56.
31. Raccuglia G. Gray platelet syndrome: A variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med.* 1971; 51(1): p. 818-828.
32. Poon M., D'Oiron R., Von Depka M., et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(7): p. 1096-1103.
33. Bellucci S., Damaj G., Boval B., et al. Bone marrow transplantation in severe Glanzmann's thrombasthenia with antiplatelet alloimmunization. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(3): p. 327-330.