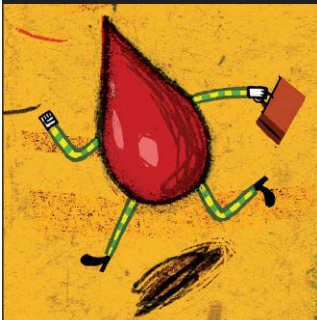




Neonatología

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS EN EL RECIÉN NACIDO *pág. 64*

ANEMIA NEONATAL *pág. 73*

Puntos clave

● La trombocitopenia neonatal se define como el recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/l$. Se considera grave si es inferior a $50 \times 10^9/l$. Su prevalencia oscila entre el 1-5% de los neonatos.

Se clasifica en fetal, precoz (primeras 72 h de vida) y tardía (pasadas las 72 h).

● La trombocitopenia secundaria a hipoxia fetal crónica es la causa más frecuente de trombocitopenia precoz; es leve-moderada, autolimitada y se recupera en los primeros 7-10 días.

● La trombocitopenia aloinmune es la causa más frecuente de trombocitopenia grave precoz. Se debe al paso de anticuerpos maternos frente a antígenos plaquetarios humanos paternos. La principal complicación fetal/neonatal es la hemorragia intracraneal.

● La sepsis y la enterocolitis necrosante causan el 80% de las trombocitopenias tardías; son graves, de rápido desarrollo y prolongadas.

● El único tratamiento disponible es la transfusión de plaquetas y su uso se basa en las guías de práctica clínica.

Trombocitopenia en el neonato

PATRICIA CORNIERO-ALONSO Y AFRICA PERTIERRA-CORTADA

Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

pcorniero@hsjdbcn.org; apertierra@hsjdbcn.org

Trombopoyesis

La trombopoyesis es el proceso de formación de las plaquetas. A partir de las colonias formadoras de unidades megacariocíticas, se forman promegacarioblastos y megacarioblastos, que se transforman en megacariocitos maduros cuyas proyecciones membranosas se fragmentan para formar plaquetas (entre 1.000 y 3.000 por megacariocito)¹.

La trombopoyetina (Tpo) tiene un papel destacado como regulador principal ya intraútero^{2,3} y está involucrada en la diferenciación a líneas plaquetarias específicas de las células madre hematopoyéticas, proliferación de células progenitoras, diferenciación de megacarioblastos a megacariocitos y producción de plaquetas a partir de megacariocitos^{3,4,6}. La concentración sanguínea de Tpo depende de la cantidad de receptores c-Mpl en plaquetas y megacariocitos plasmáticos. En la trombocitosis, aumenta la cantidad de receptores, incrementando el consumo de Tpo y reduciendo su concentración plasmática, disminuyendo así la megacariopoyesis; lo contrario pasa en la plaquetopenia^{1,3,4}. Otro mediador importante en la trombopoyesis es la interleucina 11 (IL-11) que estimula la diferenciación de megacariocitos y la producción de plaquetas⁴.

Definición

Los precursores hematopoyéticos se encuentran en el saco vitelino, desde allí migran al principal órgano hematopoyético fetal, el hígado, a las 6 semanas de gestación (SG)⁷⁻⁹. Entre las 16-18 SG, empieza la migración de precursores hacia la médula ósea que será el principal órgano hematopoyético en la vida posnatal⁷⁻⁹. Las primeras plaquetas morfológicamente reconocibles aparecen en la circula-

ción fetal entre las 5-9 SG^{3,7}. Se ha objetivado que el recuento plaquetario aumenta a medida que avanza la edad gestacional^{2,10} y parece que hacia las 18 SG es similar al de los adultos⁷⁻⁹.

Así pues, según la literatura, al final del primer trimestre de gestación el recuento plaquetario oscila en torno a $150 \times 10^9/l$ y al final del segundo trimestre en torno a $175-250 \times 10^9/l$, por lo que se puede definir la trombocitopenia neonatal como un recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/l$, independientemente de la edad gestacional^{4,11}; no obstante, algunos autores consideran que el recuento plaquetario normal puede ser inferior a $150 \times 10^9/l$ dependiendo de la edad pre y posconcepcional^{2,10}. Se considera trombocitopenia grave cuando el recuento plaquetario es inferior a $50 \times 10^9/l$ ¹².

Incidencia

La prevalencia de la trombocitopenia oscila entre el 1-5% de todos los recién nacidos, aunque el porcentaje varía según la población estudiada¹¹⁻¹⁵. En los neonatos ingresados en las UCIN hasta el 22-35% presenta plaquetopenia, por lo general de carácter leve-moderado y más frecuente a menor edad gestacional y en pacientes con retraso del CIR^{11-13,16}. No obstante, un 5-10% de este grupo presenta trombocitopenia grave ($<50 \times 10^9/l$)¹¹. Hay que tener en cuenta que son frecuentes recuentos plaquetarios entre $100-150 \times 10^9/l$ en neonatos sanos, sobre todo en las primeras 24 h de vida¹⁵; en esta situación se puede mantener una actitud expectante^{14,17}.

Clasificación y causas

Existen diferentes maneras de clasificar la trombocitopenia neonatal. Una de las más importan-

Lectura rápida



El recuento plaquetario aumenta a medida que avanza la edad gestacional y a partir de las 18 semanas de gestación es similar al de los adultos. Al final del primer trimestre de gestación está en torno a $150 \times 10^9/l$ plaquetas y al final del segundo trimestre se encuentra en torno a $175-250 \times 10^9/l$. Se define la trombocitopenia neonatal como un recuento plaquetario inferior a $150 \times 10^9/l$, independientemente de la edad gestacional, y se considera grave cuando es inferior a $50 \times 10^9/l$. Una de las más importantes formas de clasificación divide la trombocitopenia según su patogenia: secundaria a una disminución en la producción de plaquetas (el mecanismo más importante durante el periodo neonatal); secundaria a un aumento del consumo o la causada por mecanismos combinados. Pero la forma más práctica de clasificación es según el momento cronológico de presentación: fetal, de inicio precoz (en las primeras 72 h de vida) y tardía (pasadas las primeras 72 h).



tes es la que divide las diferentes causas según su patogenia. Así, tendríamos la trombocitopenia secundaria a una disminución en la producción de plaquetas (el mecanismo más importante durante el periodo neonatal que en un 75% de los casos tiene lugar en las primeras 72 h de vida, por ejemplo en CIR), la secundaria a un aumento del consumo (por ejemplo, en la enterocolitis necrosante [ECN]), por hiperesplenismo o la causada por mecanismos combinados (por ejemplo, en un prematuro con sepsis)^{13,18}.

Pero quizá la forma más práctica de clasificar la trombocitopenia es según el momento cronológico en que se presenta (tabla 1). Por lo tanto, podemos dividir la trombocitopenia en fetal, precoz (en las primeras 72 h de vida) y tardía (pasadas las primeras 72 h)^{13,19}.

La causa más frecuente de trombocitopenia precoz es la hipoxia fetal crónica secundaria a una insuficiencia placentaria y la más grave es la trombocitopenia neonatal aloinmune (TNA)^{11,17}. Un pequeño porcentaje es secundario a infecciones prenatales, asfixia perinatal, alteraciones cromosómicas o trombocitopenias hereditarias¹¹ por lo que los datos perinatales, la exploración física en busca de otros signos clínicos y los antecedentes familiares de trombocitopenia nos ayudarán a guiar la orientación diagnóstica inicial¹⁷.

En más de un 80% de los casos, la sepsis y ECN son responsables de la trombocitopenia tardía¹¹⁻¹³. Una vez descartadas estas 2 entidades se pueden considerar otros factores etiológicos como infecciones virales, trombosis, fármacos, enfermedades metabólicas, causa inmunitaria (generalmente empeoran los primeros días y, en ocasiones, se manifiestan después de las 72 h de vida)^{11,17}. Este grupo se caracteriza por el rápido desarrollo (1-2 días) de una trombocitopenia grave (menos $30 \times 10^9/l$ plaquetas) y prolongada que persiste hasta que el proceso se controla, seguida de una recuperación lenta de entre 1-2 semanas y que suele precisar transfusión de plaquetas^{11-13,19,20}. Este patrón de trombocitopenia tardía se desarrolla en el 6% de todos los neonatos admitidos en UCIN^{18,20}.

A continuación se desarrollan las distintas causas de trombocitopenia.

Trombocitopenia neonatal secundaria a hipoxia fetal crónica

La principal causa de trombocitopenia precoz es la hipoxia fetal crónica secundaria a una insuficiencia placentaria en hijo de madre afectada de preeclampsia o en el CIR^{11,12,19,20} que ocasiona una disminución en la producción de

plaquetas^{18,21}. En estos pacientes se ha objetivado la reducción de la megacariopoyesis y de las células progenitoras junto a la disminución de la Tpo¹⁸⁻²⁰.

El problema principal en el espectro de patología hipertensiva del embarazo es un defecto en la placentación secundario a la incapacidad del trofoblasto para invadir la decidua y sus paredes arteriales de manera efectiva, lo que condiciona un aporte sanguíneo insuficiente al feto²¹. Las anomalías hematológicas se hallan frecuentemente en el feto con CIR y su gravedad parece proporcional al grado de insuficiencia placentaria²¹. Se caracteriza por ser una trombocitopenia leve-moderada (entre $50-100 \times 10^9/l$ plaquetas), autolimitada y que se suele recuperar en los primeros 7-10 días de vida^{11,13,22}. Asimismo se acompaña de otras alteraciones hematológicas como una neutropenia transitoria, un aumento de la eritropoyesis con mayor número de células nucleadas circulantes e incluso hipoesplenismo^{11,12} y se caracteriza por presentar un bajo riesgo de hemorragia^{12,19}. Por lo tanto, una duración superior a 10 días o recuentos de plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/l$ nos obligará a descartar procesos infecciosos, congénitos o trombocitopenia neonatal autoinmune^{17,23}.

Trombocitopenia secundaria a sepsis y/o ECN

Estas entidades son la causa más frecuente de trombocitopenia tardía^{12,13, 20}, y llegan a ser responsables de hasta el 89% de las trombocitopenias graves en neonatos pretérmino²². Respecto a los procesos infecciosos, la incidencia de la trombocitopenia varía en función del microorganismo implicado; en las sepsis fúngicas la incidencia alcanza el 80% (debemos recordar que la trombocitopenia en prematuros menores de 27 SG es un indicador de infección fúngica)⁴, en las secundarias a gramnegativos la incidencia llega al 70% y en las causadas por grampositivos es menor del 50%^{4,12,17}. Además, las sepsis por hongos y por bacterias gramnegativas presentan una plaquetopenia más grave desde el inicio, un límite inferior y mayor duración de la trombocitopenia⁴. Se sospecha que la patogenia es la combinación de una disminución de la megacariopoyesis y un aumento del consumo plaquetario¹³. Se ha demostrado un incremento en las concentraciones de Tpo, aunque no está claro si se debe a un aumento en la producción de Tpo o a una disminución en el número de megacariocitos secundaria a

Tabla 1. Clasificación de la trombocitopenia fetal y neonatal

Momento de presentación	Categoría	Subtipo	Entidades	Gravedad
Fetal	Inmune	<i>Aloinmune</i>		Grave
		<i>Autoinmune</i>		Moderada-grave
	Genética	Cromosomopatías	Trisomía 13, 18, 21; Turner	Variable
	Congénita	Familiar	TAR, síndrome PLQ gigantes	Variable
	Infecciosa	Viral	CMV, VIH, rubeola	Variable
		Parásitos	Toxoplasma	Variable
Precoz (< 72 h)	Insuficiencia placentaria		Hipoxia fetal crónica (preeclampsia, CIR)	Leve-moderada
	CID	<i>Asfixia</i>		Grave
		<i>Sepsis</i>		Grave
	Infecciosa	<i>Bacteriana</i>	Perinatal: SGB, E. coli...	Variable
		<i>Viral</i>	CMV, enterovirus, VIH, VHS	Variable
		<i>Parásitos</i>	Toxoplasma	Variable
	Inmune	<i>Aloinmune</i>		Grave
		<i>Autoinmune</i>		Moderada-grave
	Genética	<i>Metabólica</i>	Acidemia propiónica, acidemia metilmalónica	Leve-moderada
		<i>Familiar</i>	Wiskott-Aldrich, TAR, Fanconi	Variable
	Miscelánea	<i>Tumoral</i>	Síndrome de Kasabach-Merrit	Moderada
		<i>Trombótica</i>	Trombosis vena renal	Moderada
		<i>Infiltrado medular</i>	Leucemia congénita	Moderada-grave
Tardía (> 72 h)	<i>Miscelánea</i>	<i>ECN</i>		Grave
	Infecciosa	<i>Sepsis bacteriana o fúngica tardía</i>		Grave
		<i>Viral</i>	CMV, enterovirus, VIH, VHS	Variable
		<i>Parásitos</i>	Toxoplasma	Variable
	Genética	<i>Metabólico</i>	Academia propiónica, acidemia metilmalónica	Leve-moderada
		<i>Familiar</i>	Wiskott-Aldrich, TAR, Fanconi	Variable
	Miscelánea	<i>Tumoral</i>	Síndrome de Kasabach-Merrit	Moderada
	Farmacológica	<i>Antibióticos</i>	Penicilina, derivados vancomicina, metrodinazol	Variable
		<i>Heparina</i>		Variable
		<i>Anticonvulsivantes</i>	Fenitoína, fenobarbital	Variable
		<i>Antagonistas receptor H₂</i>		Variable
Mixta	ECMO			Variable

CIR: crecimiento intrauterino retardado; CMV: citomegalovirus; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ECN: enterocolitis necrosante; PLQ: plaquetas; PTL: púrpura trombocitopénica inmune; SGB: estreptococo del grupo B; TAR: trombocitopenia con ausencia de radio; VHS: virus del herpes simple; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En cursiva se destacan las causas más frecuentes.

una supresión de la megacariocitopoyesis causada por la sepsis^{4,20}. En un estudio llevado a cabo por Sola et al a 20 neonatos con sepsis/ECN se encontró un aumento de la Tpo y de los progenitores megacariocíticos circulantes, lo que sugería una sobreexpresión de la trombopoyesis mediada por la Tpo²⁰.

Trombocitopenia neonatal aloinmune

La TNA es la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el feto y en el neonato^{24,25} y está clasificada dentro de las de inicio

Lectura rápida



La principal causa de trombocitopenia precoz es la hipoxia fetal crónica secundaria a una insuficiencia placentaria en un hijo de madre afectada de preeclampsia o en el crecimiento intrauterino retardado (CIR). Se caracteriza por ser una trombocitopenia leve-moderada (entre 50-100 × 10⁹/l plaquetas), autolimitada y que se recupera en los primeros 7-10 días de vida. Una duración mayor a 10 días o recuentos inferiores a 50 × 10⁹/l obliga a descartar otros procesos. La sepsis y la enterocolitis necrosante (ECN) son las causas más frecuentes de trombocitopenia tardía y constituyen la causa de hasta el 89% de las trombocitopenias graves en neonatos pretérmino. Con relación a los procesos infecciosos, la incidencia de la trombocitopenia varía en función del microorganismo implicado. Las sepsis por hongos y por bacterias gramnegativas presentan una plaquetopenia más grave desde el inicio.



Lectura rápida



La trombocitopenia neonatal aloinmune es la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el feto y en el neonato. Es el resultado del paso transplacentario de anticuerpos maternos frente a antígenos plaquetarios humanos (HPA) paternos presentes en las plaquetas y ocurre durante el primer embarazo en el 50% de los casos. Los 3 HPA más frecuentes son HPA-1a (80%), HPA-5b (10-15%) y HPA-15b. La trombocitopenia no se corrige de forma espontánea a medida que avanza el embarazo y se presenta en el neonato con aparición de púrpuras y hematomas en las primeras horas de vida sin otra sintomatología asociada. La complicación más grave es la hemorragia intracraneal (HIC). El diagnóstico de certeza se consigue al demostrar el antígeno paterno incompatible con su correspondiente anticuerpo materno. La importancia del manejo prenatal radica en minimizar el riesgo de HIC fetal/neonatal grave. Aunque su manejo es controvertido, la tendencia es tratar a estas pacientes mediante la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV).



precoz. La incidencia es de 1:1.500-2.000 embarazos^{25,26}. Se considera que representa el 3% de las trombocitopenias y el 27% de las trombocitopenias graves^{25,27}.

Etiopatogenia y fisiopatología

La fisiopatología de la TNA es comparable a la enfermedad hemolítica del recién nacido y es el resultado de un proceso inmunológico que se caracteriza por el paso transplacentario de anticuerpos maternos frente a HPA paternos presentes en la plaquetas fetales²⁶⁻²⁸. La gran diferencia con la enfermedad hemolítica es que la TNA ocurre durante el primer embarazo en el 50% de los casos^{12,25,27}. Las plaquetas expresan en su superficie los HPA desde el primer trimestre de la gestación^{24,25}. Durante el embarazo las plaquetas fetales atraviesan la placenta y acceden a la circulación materna; así, si el feto presenta HPA paternos que no tiene la madre y por lo tanto incompatibles, se generarán los anticuerpos específicos, los cuales llegan a la circulación fetal a partir de las 14 SG, dando lugar a la trombocitopenia^{27,29} que es secundaria a un doble mecanismo: aumento en la destrucción y afectación de la producción plaquetaria²⁹. Se han identificado un total de 16 HPA incompatibles, pero de estos hay tres que son los más frecuentes: HPA-1a (80%), HPA-5b (10-15%) y HPA-15b^{12,13,18,30}. Los valores de HPA-1 se elevan entre las 21-34 SG y se considera que es un factor predictivo del grado de trombocitopenia neonatal pero no hay consenso sobre si también lo es de la trombocitopenia fetal^{27,31,32}. Se ha observado que aquellas mujeres isoinmunizadas, en las siguientes gestaciones, presentan menos anticuerpos HPA-1 y que no se relaciona con la formación de anticuerpos idiotípicos³³ lo que podría explicar la menor incidencia de trombocitopenia en los siguientes embarazos^{32,33}. Debemos tener en cuenta que el 2% de la población caucásica es HPA-1a-negativa pero la prevalencia de TNA es mucho menor. Esto se debe a que el contexto inmunogenético de la mujer tiene un papel muy importante²⁸. Parece que la capacidad de una mujer HPA-1a-negativa para formar anti-HPA-1a está controlada por el alelo *HLA DRB3*0101*, de tal modo que las pacientes *HLA DRB3*0101* positivas tienen un riesgo de formar anti-HPA-1a 140 veces mayor que las *HLA DRB3*0101* negativas²⁸.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad varía en grado de intensidad, desde una leve-moderada que se resuelve sin secuelas en las primeras semanas a hemorragias intracraneales (HIC) masivas fetales o neonatales que provocan la muerte o secuelas neurológicas graves a largo plazo¹³ y que suelen asociarse

a trombocitopenia grave ($< 20 \times 10^9/l$)^{27,29}. Se ha observado que la trombocitopenia puede iniciarse a partir de la 21 SG y que no se corrige de forma espontánea a medida que avanza el embarazo^{27,29}. En un 10-20% de los embarazos sin tratamiento antenatal se producirá una HIC^{12,30}, por lo que deberá sospecharse esta entidad en aquellos fetos con HIC, ventriculomegalia, hidrocefalia, alteraciones de la migración neuronal, siderosis superficial y porencefalia^{25,34}. Se debe tener en cuenta que el 80% de las HIC ocurren intraútero y que, de éstas, el 40% se producen antes de las 30 SG^{28,29}.

La forma habitual de presentación en el neonato es la aparición de púrpuras y hematomas en las primeras horas de vida sin otra sintomatología asociada (es infrecuente la afectación visceral)^{25,35}, cuya madre está sana y sin antecedentes de enfermedades autoinmunes, trombocitopenia ni ingesta de fármacos causantes de trombocitopenia durante el embarazo^{24,35,36}. De todos modos, los neonatos también pueden presentar clínica secundaria a una HIC (más frecuentemente intraparenquimatosa que intraventricular)^{24,37} que, si se produce en el período posnatal, aparecerá en los 2-3 primeros días (coincidiendo con el nadir en la plaquetopenia). La HIC tiene una mortalidad aproximada de un 10% y en un 20% habrá secuelas neurológicas²⁷.

Diagnóstico

Existen hallazgos clínicos que nos ayudarán a diferenciar la TNA de otras causas de trombocitopenia (tabla 2)^{36,38}. El diagnóstico de laboratorio se basa en la identificación de los aloanticuerpos maternos dirigidos contra los HPA fetales²⁹ y la determinación del genotipo HPA materno y paterno mediante técnicas moleculares. En caso necesario (padre heterocigoto o dudas sobre la paternidad) se puede realizar en el feto o el neonato^{12,24,39}. El diagnóstico de certeza se consigue al demostrar el antígeno paterno incompatible con su correspondiente anticuerpo materno²³. Se debe tener en cuenta que en un 10% de los casos no se detectan dichos anticuerpos durante el embarazo y que aparecen semanas después del parto o incluso en el siguiente embarazo^{18,28,39}.

Tratamiento prenatal

La importancia del manejo prenatal de la TNA radica en minimizar el riesgo de hemorragia fetal/neonatal grave^{25,27}. Actualmente el manejo es controvertido y está abierto a debate: la última revisión Cochrane concluye que es insuficiente el número de estudios aleatorizados para determinar cuál es el tratamiento prenatal óptimo de esta patología⁴⁰ y cuándo se debe iniciar el mismo^{27,34,39}. Es fundamental la

Tabla 2. Hallazgos clínicos para distinguir trombocitopenia neonatal aloinmune de otras causas de trombocitopenia neonatal

1. Trombocitopenia grave (recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/l$)*
2. Hemorragia intracraneal asociada a uno o más:
 - Apgar en el minuto 1 mayor de 5
 - Peso al nacimiento mayor de 2,2 kg
 - Sangrado prenatal
 - Grado > 1
 - Otros signos de sangrado (petequias)
3. Sin otros problemas médicos adicionales

*La mayoría de los pacientes con recuentos plaquetarios inferiores a $20 \times 10^9/l$ están afectados de TNA, pero usando este corte sólo se identifican la mitad de las TNA, si utilizamos un corte a $50 \times 10^9/l$ plaquetas, se identifica casi el 90% de los pacientes³⁵.

realización de ecografías fetales para valorar la presencia de hemorragia intracraneal^{12,34}.

Existen tres propuestas de tratamiento:

— No invasiva: se basa en monitorización fetal mediante ecografía y administración materna semanal de IgIV en dosis de 1-2 g/kg/semana en función de los antecedentes³⁹ asociada a corticoterapia en gestantes de alto riesgo o que no hayan respondido a otros tratamientos^{28,34}.

— Medianamente invasiva: tratamiento con IgIV y determinaciones puntuales poco frecuentes de recuento plaquetario fetal para monitorizar la respuesta al tratamiento¹².

— Invasiva: monitorización semanal del recuento plaquetario fetal y transfusión de plaquetas HPA compatibles según valores mediante cordocentesis^{12,35}. Aunque disminuye el riesgo de HIC en casos graves, hay riesgo de pérdida fetal (1% por cada cordocentesis). Actualmente, la tendencia es manejar a estas pacientes (independientemente del riesgo) mediante tratamiento farmacológico sin monitorización plaquetaria fetal^{27,41,42}.

Indicaciones de parto

En los embarazos con TNA se suele emplear de manera rutinaria la cesárea^{25,27,34}. Las guías de práctica clínica refieren que se podría realizar parto vaginal si el recuento fetal plaquetario fuera superior a $50 \times 10^9/l$, aunque no hay evidencia de aumento de riesgo de HIC en partos vaginales con fetos cuyo recuento plaquetario es inferior a este límite²⁷. Los partos instrumentados y la obtención de muestras de cuero cabelludo deben evitarse²⁷.

Tratamiento neonatal

Si al nacer presenta hemorragia activa, un recuento plaquetario menor de $30 \times 10^9/l$ en la

primera semana o una HIC con menos de $100 \times 10^9/l$ plaquetas, se debe transfundir^{29,39}. En casos graves se puede asociar IgIV, pero nunca en monoterapia ya que empieza a actuar a las 24-48 h desde su administración^{13,24,29}. Es fundamental la realización de ecografías transfontanelares seriadas para descartar HIC los primeros días del cuadro^{11,29}.

Para la transfusión se puede utilizar:

— Plaquetas de donante HPA 1 y HPA 5 negativas irradiadas^{13,29,39} que producen un mayor y más prolongado aumento en el recuento plaquetario^{12,35}.

— Plaquetas maternas lavadas (para eliminar los anticuerpos antiplaquetarios) e irradiadas (para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped), que no es una práctica habitual en nuestro medio.

— Plaquetas con tipificación HLA compatible.

— Plaquetas de donante “al azar”: actualmente, se consideran de primera elección asociadas a IgIV, puesto que son más accesibles y se ha demostrado aumento en el recuento plaquetario^{36,39}. Parece que su efectividad se debe a que al administrar una gran cantidad de plaquetas antígeno-positivas se saturan los aloanticuerpos circulantes²⁶.

En todos los casos, la monitorización debe ser frecuente hasta que las plaquetas se hallan en una “zona segura” para determinar la necesidad de añadir otros tratamientos o la necesidad de más transfusiones³⁶. En ausencia de sangrado el recuento plaquetario vuelve a la normalidad en 8-10 días²⁹.

Cribado

La limitación es sobre todo que no existe un consenso en el manejo prenatal de estos fetos, aunque hay algunos trabajos a favor de su realización^{29,41}.

Consejo prenatal

Para determinar el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores, se debe determinar si el padre es homocigoto o heterocigoto²⁸. La historia de un hermano previo afectado es el factor predictor más importante, sobre todo si existió HIC^{28,34}.

Trombocitopenia neonatal autoinmune

La trombocitopenia fetal/neonatal secundaria al paso de autoanticuerpos maternos ocurre principalmente en gestantes afectadas de lupus eritematoso sistémico o de púrpura trombocitopénica^{11,12}. Únicamente ocurre en

Lectura rápida



La trombocitopenia autoinmune se debe al paso de autoanticuerpos maternos (sobre todo en lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica). Cuando la trombocitopenia es grave (plaquetas $< 30 \times 10^9/l$) se recomienda tratamiento con IgIV. El riesgo de HIC fetal/neonatal se halla en torno al 1%.

Las principales causas de trombocitopenia secundaria a infecciones congénitas son la infección por citomegalovirus (10%) y la toxoplasmosis (40%). Ésta puede estar presente en el nacimiento o desarrollarse en los primeros días de vida. La hipotermia inducida es una estrategia neuroprotectora en los neonatos a término con asfixia perinatal. Entre sus complicaciones se ha observado trombocitopenia que no suele requerir tratamiento.



Lectura rápida



La trombocitopenia hereditaria se caracteriza por una alteración en el desarrollo de los progenitores hematopoyéticos que produce una disminución en la producción plaquetaria en el feto y en el neonato.



el 10% de los neonatos con madres con autoanticuerpos y la incidencia de HIC es del 1%¹². La gravedad de la enfermedad materna, el recuento plaquetario de la gestante durante el embarazo y el antecedente de un neonato previo afectado son los mejores indicadores de trombocitopenia fetal/neonatal¹¹. Independientemente del recuento plaquetario no existe indicación de realización de transfusiones fetales o parto mediante cesárea¹¹. Se recomienda la realización de un recuento plaquetario en sangre de cordón o periférico al nacimiento y a las 24 h de vida^{11,22}. En los neonatos trombopénicos, se debe repetir diariamente durante los 4 días siguientes (normalmente el límite se da durante estos primeros días y luego va recuperándose espontáneamente hasta la normalidad dentro de la primera semana)¹³. Sólo se recomienda tratamiento en aquel neonato con trombocitopenia grave (plaquetas $< 30 \times 10^9/l$) con IgIV (una dosis total de 2 mg/kg durante 2-5 días)^{11,22}.

Trombocitopenia asociada a infecciones congénitas

En el ambiente inmunológico hiporreactivo del útero materno, la transmisión vertical de patógenos suele atacar al citotrofoblasto

y la decidua con lo que se altera el desarrollo de la placenta²¹. Las alteraciones hematológicas son frecuentes en las infecciones congénitas²¹. La trombocitopenia puede estar presente en el nacimiento o desarrollarse en los primeros días de vida²². Son varias las infecciones congénitas que producen trombocitopenia: rubéola, enterovirus, adenovirus, dengue, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, parvovirus²⁰⁻²², pero las más frecuentes son la infección por citomegalovirus (10%) y la toxoplasmosis (40%). Los mecanismos de producción de la trombocitopenia se deben a la disminución de la producción por infección de las células progenitoras o a la destrucción periférica²¹.

Trombocitopenia hereditaria^{11,22,42}

Se caracteriza por una alteración en el desarrollo de los progenitores hematopoyéticos que da lugar a una disminución en la producción plaquetaria fetal y neonatal. Suelen estar asociadas a otras anomalías congénitas que nos ayudarán a establecer el diagnóstico. Son una causa poco frecuente de trombocitopenia. En la tabla 3 se resumen los principales síndromes causantes de trombocitopenia.

Tabla 3. Enfermedades hereditarias que cursan con plaquetopenia

	Herencia	Genética	Gravedad de la trombocitopenia
Bernard-Soulier	AR	Defecto cuantitativo o cualitativo complejo glucoproteína Ib-IX-V	Leve-moderada
Wiskott-Aldrich	Ligada X	Proteína WAS (expresada en todas las células hematopoyéticas)	Grave
Anemia de Fanconi	AR	Vías de reparación del ADN (12 genes diferentes)	Suele aparecer en la infancia; algunos casos NN
Trombocitopenia con ausencia de radio	AR	Deleción de 200 kb en 1q21.1	Grave en período NN, desaparece al año de vida
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	AR ligada X	c-Mpl	Grave en período NN
Trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital	AD	Gen HOXA 11	Grave en período NN
Síndrome de PLQ gigantes	AD	Gen MY H9	Grave-moderada período fetal/ NN
Chediak-Higashi	AR	Gen LYST	Variable
Macrotrombocitemia por mutación GATA-1	Ligada X	Gen GATA-1	Grave en período NN

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; MO: medula ósea NN: neonatal; PLQ: plaquetas.

Trombocitopenia asociada a hipotermia⁴³

La hipotermia inducida es una estrategia neuro-protectora en los neonatos a término con asfixia perinatal. Entre las complicaciones asociadas se ha encontrado trombocitopenia que no suele precisar tratamiento.

Síndrome de Kasabach-Merritt¹¹

Se caracteriza por tumores vasculares (cutáneos y/o viscerales), trombocitopenia grave, anemia microangiopática y diferentes grados de coagulación intravascular diseminada. Suele presentarse en el período neonatal. La trombocitopenia se debe al atrapamiento plaquetario en el endotelio del hemangioma. El tratamiento se basa en el uso de corticoides, interferón y/o vincristina; puede ser necesaria la cirugía y la embolización de los hemangiomas. Su efectividad es del 50% pero presenta una mortalidad en torno al 20-30%.

Trastornos trombóticos^{11,22}

Los siguientes trastornos trombóticos se asocian a trombocitopenia neonatal: púrpura trombocitopénica, síndrome hemolítico uré-

mico, trombocitopenia inducida por heparina, trombosis venosa renal y déficit de la proteasa segmentadota (ADAMTS13) del factor Von Willebrand que se asocia a trombocitopenia, anemia e ictericia.

Trombocitopenia secundaria a cromosomopatías

Se ha observado que la trisomía 21, la trisomía 13, la trisomía 18, el síndrome de Turner y algunas triploidías se asocian a trombocitopenia, cuya prevalencia es desconocida²². El mecanismo de la trombocitopenia en la trisomía 13 y en la trisomía 18 es desconocido, aunque parece causada por una disminución de la producción. El 10% de los neonatos afectados de síndrome de Down desarrollan un trastorno mieloproliferativo transitorio que se caracteriza por un incremento de mieloblastos, megacariocitos anormales y trombocitopenia de grado variable que, en la mayoría de los casos, se resuelve de forma espontánea; se debe tener en cuenta, no obstante, que un 30% de estos pacientes acabarán desarrollando un leucemia megacarioblástica aguda durante los 5 primeros años de vida; parece que este trastorno está asociado a mutaciones en el gen GATA-1¹¹.

Lectura rápida



En la mayoría de los neonatos, la trombocitopenia será leve o moderada y no requerirá intervención; pero el 25% precisará tratamiento. El único disponible es la transfusión de plaquetas, que es una práctica común en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Las indicaciones se dividen en terapéuticas y profilácticas, estas últimas para prevenir la HIC. En la actualidad, las transfusiones se basan en recomendaciones de guías de práctica clínica. La dosis indicada es de 10 ml/kg, pero volúmenes de 20 ml/kg consiguen un aumento más duradero. Los neonatos que reciben transfusiones tienen un riesgo 10 veces mayor de muerte pero no está aclarado si se debe a la gravedad del proceso desencadenante o a la transfusión. Las complicaciones asociadas a la transfusión son: lesión pulmonar aguda, sobrecarga circulatoria y riesgo de contaminación bacteriana.



Hemorragias	Otra clínica importante	Otras características
En período NN, pero no suelen ser graves		PLQ gigantes
Suelen ser pasado el período NN	Eccema, infecciones recurrentes, neoplasias y alteraciones autoinmunes	PLQ con función anómala y menor supervivencia
Poco frecuente	Malformaciones piel, ojos, extremidades superiores (sobre todo pulgares y radio)	Fallo progresivo de MO; predisposición a neoplasias
En período NN; menos riesgo al aumentar edad	Ausencia bilateral de radio; otros defectos esqueléticos	Disminución de megacariocitos; leucocitosis
En período NN	Puede asociar otras alteraciones congénitas y desarrollar neoplasias sanguíneas	Disminución progenitores megacariopoyéticos
En período NN	Sinostosis radio-cubital, clinodactilia y alteraciones acetabulares	Ausencia de megacariocitos en MO
En período fetal/NN		Granulocitos con cuerpos de inclusión
Puede aparecer desde período NN	Albinismo oculocutáneo, infecciones piógenas	Pancitopenia, gránulos lisosomales gigantes
En período NN		

Bibliografía recomendada

Rayment R, Brunskill S, Stanworth S, Soothill PW, Roberts D, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. The Cochrane Library 2009 Issue 3.

Última revisión sobre el tratamiento prenatal de la trombocitopenia neonatal aloinmune. Repasa el tratamiento invasivo y no invasivo mediante una revisión sistemática de los distintos estudios realizados en la literatura publicada.

Roberts I, Satanwirth S, Murray N. Thrombocytopenia in the neonate. Blood Rev. 2008;22:173-86.

Revisión muy completa de la trombocitopenia en el que se desglosa la etiología, incidencia, tipos y tratamiento mediante la revisión amplia y extensa de la literatura publicada sobre el tema.

Trastornos metabólicos¹¹

La trombocitopenia no es infrecuente en las metabolopatías como las acidemias propiónica, metilmalónica e isovalérica, y la enfermedad de Gaucher.

Tratamiento

En la mayoría de los neonatos, la trombocitopenia será leve o moderada y no requerirá intervención; no obstante, el 25% de pacientes precisan tratamiento¹⁷. Actualmente, el único tratamiento disponible es la transfusión de plaquetas¹² que es una práctica común en las UCIN (2-9,4% de pacientes)⁴⁴. Las indicaciones del tratamiento se pueden dividir en terapéuticas y profilácticas, estas últimas encaminadas a prevenir la HIC^{44,45}, ya que su morbilidad es elevada y llega a una incidencia del 25-31% en neonatos de muy bajo peso⁴⁵. Sólo existe un estudio controlado y aleatorizado⁴⁶ que demuestra que la transfusión profiláctica de plaquetas no reduce ni la incidencia ni la extensión de HIC en prematuros, pero en dicho estudio sólo se incluyen prematuros con un recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/l$, ya que los que están por debajo se transfunden; así pues, en la actualidad, la administración de transfusiones se basa en recomendaciones de guías de práctica clínica. En la tabla 4 se detallan dichos criterios según diferentes publicaciones. La dosis recomendada es de 10 ml/kg que ha demostrado elevar el recuento plaquetario de 50.000-100.000 μl ⁴⁵ aunque parece que volúmenes de 20 ml/kg consiguen un aumento más duradero⁴⁴.

En cuanto a la morbilidad relacionada con la transfusión de plaquetas se ha observado que aquellos neonatos que reciben transfusiones tienen un riesgo 10 veces mayor de muerte^{44,45} pero no está aclarado si este aumento de mortalidad se debe a la gravedad del proceso desencadenante o a la transfusión en sí¹². Las complicaciones asociadas a la transfusión son: lesión pulmonar aguda rela-

Tabla 4. Criterios de transfusión

Contexto clínico	Límite para transfusión
NNPT enfermo sin sangrado activo	$< 50^{12,44,48}-100^{49} \times 10^9/l$
NNPT estable sin sangrado activo	$< 20^{47,48}-50^{49} \times 10^9/l$
NNAT sin sangrado activo	$< 20^{47}-30^{44,49} \times 10^9/l$
Sangrado activo	$< 50^{47,48}-10,0^{12,44,49} \times 10^9/l$
Previo a procedimientos invasivos	$< 50^{44,48,49} \times 10^9/l$

NNAT: neonato a término; NNPT: neonato pretérmino.

cionada con la transfusión, sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión y riesgo de contaminación bacteriana⁴⁵.

Otras terapias

La Tpo humana recombinante y la IL-11 están siendo evaluadas en adultos y niños para ver su efectividad en la estimulación de la producción plaquetaria^{1,4,44}. Nunca se han usado en neonatos.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

- Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. Blood. 2008;111:981-6.
- Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. J Perinatol. 2009;29:130-6.
- Murray NA, Watts TL, Roberts IA. Thrombopoietin in the fetus and neonate. Early Hum Dev. 2000 59:1-12.
- Ramasethu J. Thrombocytopenia in the newborn. Curr Hematol Rep. 2004;3:134-42.

5. Debili N, Wendling F, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Hunt P, et al. The Mpl-ligand or thrombopoietin or megakaryocyte growth and differentiative factor has both direct proliferative and differentiative activities on human megakaryocyte progenitors. *Blood*. 1995;86:2516-25.
6. Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RD, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. *Blood*. 1994;84:4045-52.
7. Forrestier F, Daffos F, Catherin N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal fetal blood. *Blood*. 1991;77:2360-3.
8. Forrestier F, Daffos F, Galactéros F, Bardakjian J, Rainaut M, Beuzard Y. Hematological values of 163 normal fetuses between 18 and 30 weeks of gestation. *Pediatr Res*. 1986;20:342-6.
9. Pahal GS, Jauniaux E, Kinnon C, Thrasher AJ, Rodeck CH. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1029-34.
10. Christensen RD, Henry E, Jopling J, Wiedmeier SE. The CBC: Reference Ranges for neonates. *Semin Perinatol*. 2009;33:3-11.
11. ● ● Roberts I, Satanwirth S, Murray N. **Thrombocytopenia in the neonate**. *Blood Rev*. 2008;22:173-86.
12. Roberts I, Murray N. Neonatal thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008;13:256-64.
13. Roberts I, Murray NA. Neonatal thrombocytopenia: causes and management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88:F359-64.
14. Burrows RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Engl J Med*. 1988;319:142-5.
15. Sainio S, Järvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomäki R. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000;95:441-6.
16. Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr*. 1986;108:749-55.
17. Sola-Visner M, Saxonhouse MA, Brown RE. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know. *Early Hum Dev*. 2008;84:499-506.
18. Roberts I, Murray A. Neonatal thrombocytopenia: new insights into pathogenesis and implications for clinical management. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13:16-21.
19. Roberts IA, Murray NA. Thrombocytopenia in the newborn. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:17-23.
20. Black LV, Maheshwari A. Disorders of the fetomaternal unit: hematologic manifestations in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2009;33:12-9.
21. Sola-Visner M, Sallmon H, Brown R. New insights into the mechanisms of nonimmune thrombocytopenia in neonates. *Semin Perinatol*. 2009;33:43-51.
22. Roberts IA, Murray N. Neonatal thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep*. 2006;5:55-63.
23. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev*. 2005;81:35-41.
24. Kaplan C. Foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;10:1:39.
25. Van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:3-14.
26. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Dito-masso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood*. 2006;107:3761-3.
27. Serrarens-Janssen VM, Semmekrot BA, Novotny VM, Porcelijn L, Lotgering FK, Delemarre FM, et al. Fetal/Neonatal allo-immune thrombocytopenia (FNAIT): past, present, and future. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63:239-52.
28. Bussel JB. Fetal and neonatal cytopenias: what have we learned? *Am J Perinatol*. 2003;20:425-31.
29. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2008;93:805-7.
30. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, et al. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007;47:901-10.
31. Killie MK, Husebekk A, Kaplan C, Taaning E, Skogen B. Maternal human platelet antigen-1a antibody level correlates with the platelet count in the newborns: a retrospective study. *Transfusion*. 2007;47:55-8.
32. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica*. 2008;93:870-7.
33. Kjeldsen-Kragh J, Kim M, Killie MK, Husebekk A, Freedman J, Semple JW. In HPA 1a-immunized women the decrease in anti-HPA 1a antibody level during pregnancy is not associated with anti-idiotypic antibodies. *Haematologica*. 2009;94:441-3.
34. Arnold DM, Smith JW, Kelton JG. Diagnosis and management of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2008;22:255-67.
35. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol*. 2001;8:311-4.
36. ● Murphy MF, Bussel JB. **Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia**. *Br J Haematol*. 2007;136:366-78.
37. ● ● Bussel JB, Sola-Visner M. **Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immune thrombocytopenia**. *Semin Perinatol*. 2009;33:35-42.
38. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neonatal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:176-83.
39. Bussel J. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2009;7 Suppl 1:253-7.
40. Rayment R, Brunsell S, Stanworth S, Soothill PW, Roberts D, Murphy MF. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
41. Kjeldsen-Kragh J, Killie MK, Tomter G, Golebiowska E, Randen I, Hauge R, et al. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2007;110:833-9.
42. Rivers A, Slayton WB. Congenital cytopenias and bone marrow failure syndromes. *Semin Perinatol*. 2009;33:20-8.
43. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev*. 2009;85:73-6.
44. Murray NA, Roberts IA. Neonatal transfusion practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F101-7.
45. ● Poterjoy BS, Josephson CS. **Platelets, frozen plasma, and cryoprecipitate: What is the clinical evidence for their use in the neonatal intensive care unit?** *Semin Perinatol*. 2009;33:66-74.
46. ● Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, Jefferies A, Ohlsson A, et al. **A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants**. *J Pediatr*. 1993;123:285-91.
47. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol*. 2004;124:433-53.
48. Strauss RG. How I transfuse red blood cells and platelets to infants with the anemia and thrombocytopenia of prematurity. *Transfusion*. 2008;48:209-17.
49. Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42:1398-413.

Bibliografía recomendada

Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, Choo L, Morris T, et al; for the Platelets and Neonatal Transfusion Study Group. Prospective, Observational Study of Outcomes in Neonates With Severe Thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2009;124:e826-34.

Estudio observacional realizado en neonatos con trombocitopenia grave con el fin de valorar la presencia de hemorragia y el uso de transfusiones. Presentan su estudio junto a una revisión actualizada de la literatura publicada, con resultados muy similares al resto de publicaciones.

Van den Akker ES, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22:3-14.

En este artículo se expone la trombocitopenia neonatal autoinmune haciendo especial hincapié en su manejo.