



COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

“ASPECTOS DE LA RESPUESTA INMUNE CONTRA PLAQUETAS”

PROFESOR INVITADO: DR LUIS ENRIQUE ARGUMANIS SÁNCHEZ

Médico Cirujano por la Universidad Nacional “Federico Villarreal” de Perú. Con especialidad en Hematología en la Universidad Peruana “Cayetano Heredia” y maestría universitaria en Medicina Transfusional y Terapias Celulares Avanzadas en la “Escola Doctor Robert de la Universitat Autònoma de Barcelona” eargumanis@hotmail.com

La respuesta inmune contra los elementos formes de la sangre es relativamente frecuente, siendo la respuesta inmune contra los eritrocitos la más conocida, desde la autoinmunidad (ej. Anemias hemolíticas autoinmunes) hasta la aloinmunidad (ej. Enfermedad hemolítica del recién nacido).

Los leucocitos y las plaquetas también pueden ocasionar respuesta inmune, siendo la respuesta humoral la más estudiada en comparación con la respuesta celular; el objetivo de este documento es revisar la respuesta inmune contra las plaquetas.

De acuerdo a las bases inmunológicas del desarrollo de la respuesta inmune, se requiere la presencia de un antígeno, y en el caso específico de las plaquetas, ellas presentan una serie de antígenos muy estudiados y claramente definidos.

Los antígenos plaquetarios pueden ser específicos o propios de las plaquetas (antígenos plaquetarios humanos o HPA, que están integrados en las glicoproteínas plaquetarias)¹ y los no específicos (ABH, Lewis, P, antígenos leucocitarios humanos o HLA)^{2,3}.

Considerando que la respuesta inmune contra las plaquetas tiene presentaciones clínicas variadas, las analizaremos detalladamente a continuación.

ESCENARIO 1: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA DE ORIGEN INMUNE

Es un trastorno adquirido de la hemostasia, caracterizado por trombocitopenia periférica relacionada a la presencia de anticuerpos contra las propias plaquetas (corresponde a un cuadro de trombocitopenia de causa periférica de origen inmunológico).

Cuadro descrito en 1735 por el Dr. Paul Werlhof⁴, siendo documentado en 1951 por Harrington⁵ que existía un factor plasmático responsable del cuadro clínico.

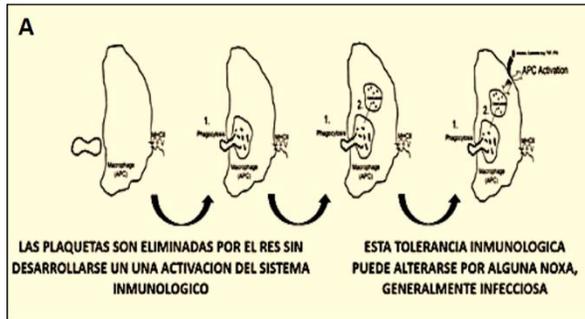
La expresión clínica corresponde a un cuadro de sangrado (puede haber antecedente de un cuadro de virosis 2 a 3 semanas previas, especialmente en niños), con ausencia de otras citopenias, ictericia, anomalías de las pruebas de hemostasia de rutina, visceromegalia o adenomegalias, y pruebas de autoinmunidad negativas; caso contrario se considera secundaria como, por ejemplo, asociada a síndromes linfoproliferativos.

El diagnóstico es clínico, con evaluación del frotis de sangre periférica (ausencia de células neoplásicas) y la médula ósea (incremento de megacariocitos /no infiltración neoplásica).

Idealmente, como alternativa al estudio de médula ósea, especialmente en niños pequeños, se podría realizar la determinación de anticuerpos contra las plaquetas; y usualmente se detectan anticuerpos contra la Gp IIb/IIIa (receptor del fibrinógeno) y la Gp Ib-IX (receptor del factor von Willebrand), que bloquean la actividad plaquetaria y permiten la fagocitosis de ellas por las células del sistema retículo endotelial (SRE), asimismo, hay evidencias de compromiso de la producción de plaquetas por los megacariocitos⁶.

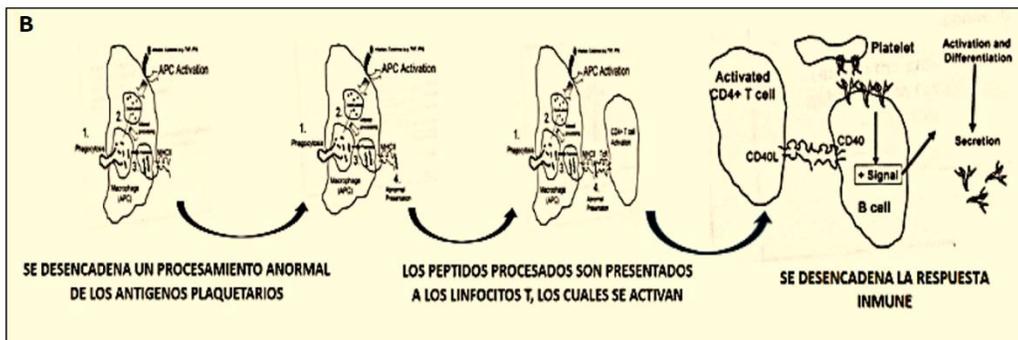
En **las figuras A y B**, se explica cómo las plaquetas senescentes son retiradas de la circulación por el SRE sin originar una respuesta inmune, es parte de la tolerancia inmune a nuestros tejidos que incluye a los hematíes, leucocitos y plaquetas. Una alteración de la actividad de las células del SRE puede alterar la tolerancia inmune ocasionando que las células presentadoras de antígenos

presenten los péptidos plaquetarios de manera anormal a las células T con lo cual se desencadena la enfermedad autoinmune.



La figura A, detalla que las plaquetas al ser senescentes, son fagocitadas por las células del sistema retículo endotelial (SRE), sin originar una respuesta inmune.

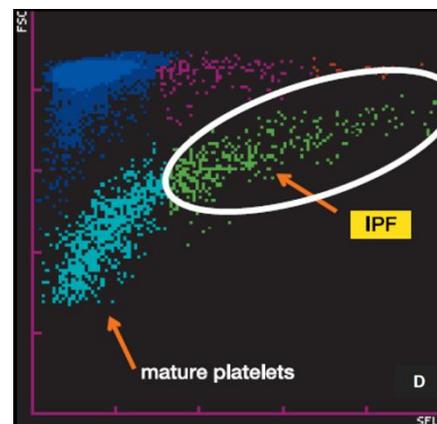
La figura B, detalla una respuesta anormal de las células presentadoras de antígenos (integrantes del SRE), presentando los péptidos procesados a los linfocitos T e iniciándose la respuesta inmune anormal: el desarrollo de autoanticuerpos.



Las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar este cuadro son:

- Para definir la presencia y especificidad del anticuerpo: test de ELISA (GTI Diagnostics) – LUMINEX xMAP (Multi-Analyte Profiling) - PAK PLUS y PAK LX (Werfen)
- Para confirmar la presencia de un anticuerpo antiplaquetario: prueba de inmovilización de antígenos plaquetarios por anticuerpo monoclonal (MAIPA)
- Para determinar la presencia de plaquetas cubiertas de anticuerpos y plaquetas reticuladas (jóvenes): CITOMETRIA DE FLUJO ⁷

Bead	Glycoprotein	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5a	5b	GPIV	HLA	Raw	Adj Val 1	Adj Val 2	Adj Val 3	Bead Assignment
18	Con1													43	-3.64	-2.70	-4.13	Negative
19	Con2													118	-3.37	-2.58	-3.82	Negative
21	Con3													50	-3.42	-2.69	-4.02	Negative
17	POS													20775	247.32	176.81	247.32	Positive
11	GPIV											+		119	-1.96	-1.56	-2.4	Negative
13	HLA Class I												+	163	-2.27	-1.60	-2.58	Negative
22	GPIIb-IIIa	+	-			+	-	+	-					19488	222.73	159.39	222.57	Positive
26	GPIIb-IIIa	+	-			+	-	+	-					18757	215.61	153.67	214.78	Positive
28	GPIIb-IIIa	-	+			+	-	+	-					291	-6.84	-5.37	-8.42	Negative
29	GPIIb-IIIa	-	+			+	-	+	-					276	-7.19	-5.43	-8.27	Negative
30	GPIIb-IIIa	+	+			+	+	+	-					14579	162.06	115.19	160.19	Positive
34	GPIIb-IIIa	+	+			+	+	+	-					19073	218.06	155.89	217.63	Positive
35	GPIIb/IX		+	-										108	-3.65	-2.77	-4.21	Negative
37	GPIIb/IX		+	-										92	-3.73	-3.05	-4.46	Negative
38	GPIIb/IX		+	+										133	-3.65	-2.96	-4.07	Negative
39	GPIIb/IX		+	+										100	-4.19	-3.15	-5.11	Negative
42	GPIIb/IX		-	+										91	-3.63	-2.85	-4.52	Negative
44	GPIa-IIa									+	-			239	-10.49	-7.01	-10.9	Negative
47	GPIa-IIa									+	-			318	-5.08	-5.99	-7.29	Negative
49	GPIa-IIa									+	+			263	-8.61	-5.27	-8.7	Negative
50	GPIa-IIa									-	+			345	-6.10	-3.88	-5.98	Negative
51	GPIa-IIa									-	+			275	-7.05	-4.32	-6.24	Negative



En la **figura C** se detalla un informe de LUMINEX xMAP en el cual se detectan anticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias.

En la **figura D** se observan las plaquetas reticuladas / inmaduras (color verde) detectadas por la técnica de citometría de flujo. Imagen obtenida de <https://www.facebook.com/hematologiacr.asociacion>

Con respecto al tratamiento, la transfusión de unidades de plaquetas solo está indicada en situaciones especiales, usualmente de emergencia como sangrado intracraneal o digestivo que comprometen la vida del paciente (la respuesta a la trasfusión suele ser fugaz); el tratamiento incluye esteroides, agonistas de la trombotopoyetina, inmunosupresores, inmunomoduladores, inmunoglobulinas y esplenectomía.

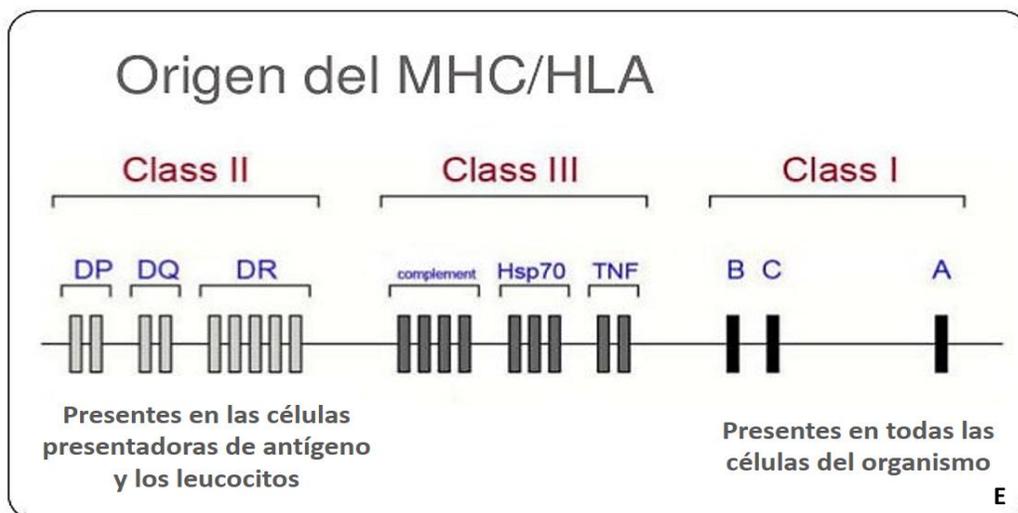
ESCENARIO 2: REFRACTARIEDAD A LA TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Los pacientes con cuadros de hipoplasia medular, oncohematológicos, en procedimientos de trasplante y los internados en unidades de terapia intensiva, suelen requerir soporte transfusional con plaquetas, para evitar episodios de sangrado que comprometan su vitalidad.

La refractariedad a la trasfusión de plaquetas, es definida como un escaso incremento de plaquetas en el control posterior a la trasfusión de una dosis adecuada de plaquetas para la masa corporal del paciente (la dosis para un adulto, por unidad es 3×10^{11} plaquetas).

Debe ser sospechada luego de advertirse un segundo evento de respuesta inadecuada.

Desde el punto de vista práctico, esa respuesta inadecuada puede deberse a causas no inmunes en un 80% de los casos (fiebre, sepsis, sangrado, coagulopatía de consumo, medicamentos, plaquetas de baja calidad, enfermedad del injerto contra el huésped / GvHD), siendo las causas inmunes el 20% aproximadamente (contra antígenos presentes en las plaquetas, usualmente HLA).



En la **figura E**, se detalla la distribución de los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), que en los seres humanos se denomina HLA.

Los productos de expresión de esos genes, o sea las cadenas polipeptídicas, que se organizan en estructuras heterodiméricas y se distribuyen en las superficies de las células del sistema inmune (moléculas HLA clase II) y en general en las otras células del organismo (solo expresan moléculas HLA clase I). Imagen modificada de <https://es.slideshare.net/slideshow/complejo-mayor-de-histocompatibilidad-28140043/28140043#3>

Para definir el escaso incremento de plaquetas en el control posterior a la transfusión, se debe determinar el "INCREMENTO CORREGIDO DE PLAQUETAS" (ICC), de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{ICC} = \frac{(\text{recuento de PLT post transfusión} - \text{recuento de PLT pre transfusión}) \times \text{superficie corporal}}{\text{Dosis de plaquetas} \times 10^{11}}$$

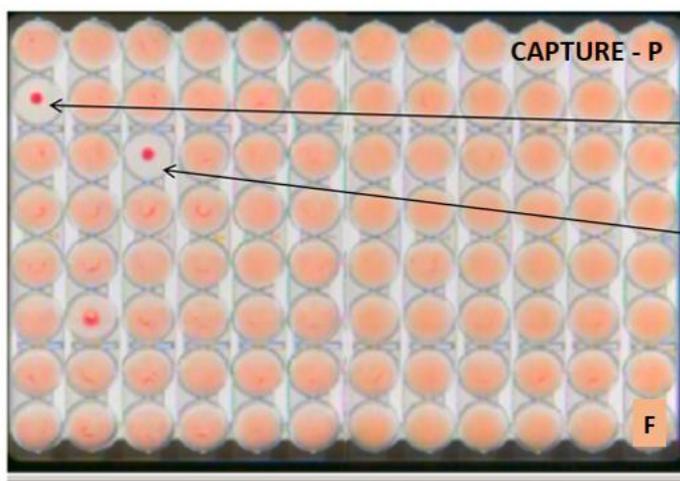
Valores mínimos de ICC: $7,500 \times 10^9$ dentro de la primera hora

$4,500 \times 10^9$ entre las horas 20 – 24

El ICC permite diferenciar un estado refractario temprano (en la primera hora posterior a la transfusión) de uno tardío (buen incremento en la primera hora, pero escaso entre las horas 20 a 24 posteriores a la transfusión), la refractariedad de origen inmune usualmente es temprana y en más del 80% de los casos, asociada a aloanticuerpos anti-HLA.

Como este tema fue revisado ampliamente en febrero del 2018⁸, ante ello me remito a indicar las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar el cuadro de refractariedad temprana / inmune:

- Para definir la presencia y la especificidad de los anticuerpos anti –HLA y contra los antígenos propios plaquetarios: test de ELISA (GTI Diagnostics) – LUMINEX xMAP - PAK PLUS y PAK LX (Werfen)
- Para confirmar la presencia de un anticuerpo antiplaquetario: MAIPA
- Para determinar las unidades de plaquetas compatibles antes de la transfusión: TEST DE ADHERENCIA DE HEMATIES (CAPTURE-P Werfen)



PACIENTE EN ESTADO REFRACTARIO EN EL CUAL LUEGO DE COMPATIBILIZAR NUMEROSAS MUESTRAS DE UNIDADES DE PLAQUETAS, SOLO HAY 2 UNIDADES COMPATIBLES

En la **figura F** se presenta una placa de test de adherencia de hematíes, donde se realizó la búsqueda de unidades simples de plaquetas compatibles, determinándose que solo dos (2) eran compatibles.

Con respecto al tratamiento, lo ideal es la prevención de la refractariedad temprana inmune, por ello los hemocomponentes deben ser leucorreducidos, evitándose el desarrollo de aloanticuerpos anti-HLA.

Al ser los leucocitos portadores de antígenos HLA tipo II que son altamente inmunogénicos, al implementar las técnicas de leucorreducción de los hemocomponentes, se minimiza el riesgo de desarrollar refractariedad a la transfusión de plaquetas.

Si está establecido el estado refractario temprano inmune, la indicación es trasfunder plaquetas HLA compatibles o identificar las unidades de plaquetas compatibles de acuerdo al test de adherencia de hematíes (crossmatch real); esto último es cuestionado porque si bien las plaquetas son compatibles, se desconoce la especificidad del anticuerpo que ocasiona el estado refractario.

Otros tipos de terapias como el uso de ácido tranexámico, inmunosupresión e inmunomodulación, ya han sido revisadas ampliamente ⁸.

ESCENARIO 3: TROMBOCITOPENIA NEONATAL ALOINMUNE

La trombocitopenia fetal / neonatal aloinmune, es probablemente la causa más frecuente de trombocitopenia grave en el recién nacido. Se sospecha cuando el recién nacido presenta un recuento de plaquetas menor a 100.000/mm³.

Es un cuadro originado por la destrucción de las plaquetas fetales por un anticuerpo tipo Ig G, que se encuentra presente en la madre, la cual estaba previamente aloinmunizada.

Es más común en la raza caucásica (ver tabla 1) y en más del 80% de los casos la especificidad del anticuerpo es contra el antígeno específico plaquetario HPA-1^a.

Tabla 1: Prevalencia de alelos HPA en diferentes poblaciones

Biallelic HPA Antigens	Allele frequency ^a			Glycoprotein / Amino acid change	Encoding gene / Nuclotide change	Immune platelet disorder reports
	Caucasian (%)	African (%)	Asian (%)			
HPA-1a	72 a/a	90	100	GPIIIa / L33P	ITGB3 / T196C	FNAIT, PTP, MPR
HPA-1b	26 a/b 2 b/b	10	0			
HPA-2a	85 a/a	71	95	GPIIb / T145M	GPIBA / C524T	FNAIT, PTP, MPR
HPA-2b	14 a/b 1 b/b	29	5			
HPA-3a	37 a/a	68	59.5	GPIIb / I843S	ITGA2B / T2621G	FNAIT, PTP, MPR
HPA-3b	48 a/b 15 b/b	32	40.5			
HPA-4a	>99.9 a/a	100	99.5	GPIIIa / R143Q	ITGB3 / G526A	FNAIT, PTP, MPR
HPA-4b	< 0.1 a/b < 0.1 a/b	0	0.5			
HPA-5a	88 a/a	82	98.6	GPIa / E505K	ITGA2 / G1648A	FNAIT, PTP, MPR
HPA-5b	20 a/b 1 b/b	18	0.4			
HPA-15a	35 a/a	65	53	CD109 / Y703S	CD109 / A2108C	FNAIT, PTP, MPR
HPA-15b	42 a/b 23 b/b	35	47			

En la **tabla 1**, se detalla la prevalencia de antígenos propios de las plaquetas, que son bialélicos, en diferentes poblaciones. Tabla obtenida de Vox Sanguinis (2014); 106: 93 - 102

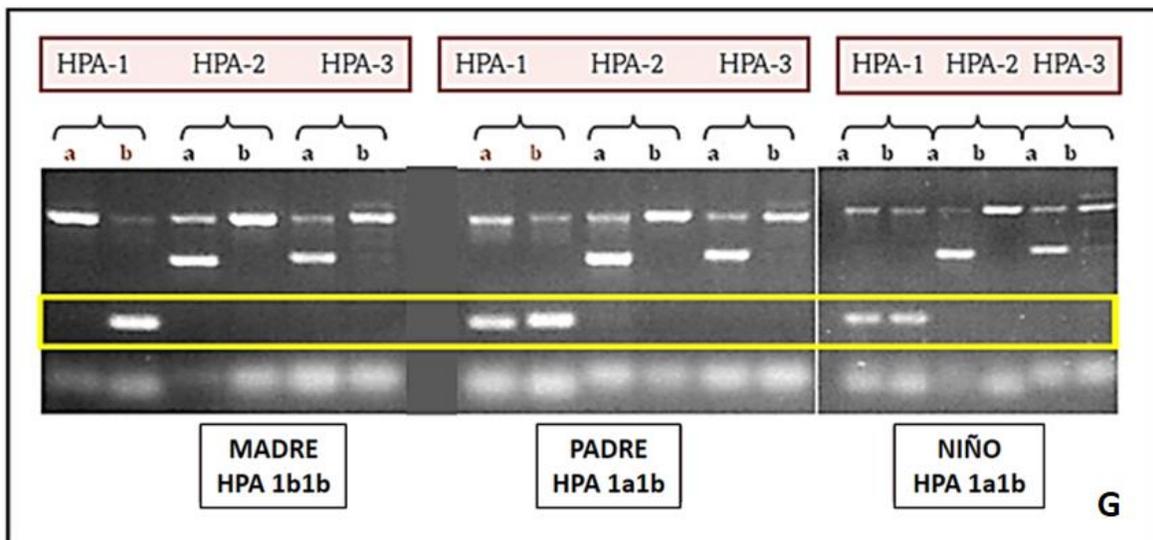
La prevalencia oscila de 0.05% a 0.1% del total de nacimientos, del 50% a 70% son asintomáticos y la incidencia de sangrado intracraneal y de órganos vitales es de 7% a 10%^{9,10}.

Los antígenos propios de las plaquetas están integradas a las glicoproteínas plaquetarias.

El cuadro típico es una madre con genotipo HPA 1^b/1^b, siendo el padre portador de un genotipo HPA 1^a/1^a o HPA 1^a/1^b. Son antígenos bialélicos, integrados a las glicoproteínas plaquetarias.

Las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar este cuadro son:

- Para la determinación del genotipo plaquetario de la madre, padre y niño: PRUEBAS MOLECULARES (PCR-SSP: Sequence - Specific Primer)
- Para definir la especificidad del anticuerpo: Test de ELISA (GTI) - LUMINEX
- Para confirmar la presencia de un anticuerpo anti-plaquetario: MAIPA (debe enfrentarse el suero de la madre contra las plaquetas del padre)
- Para obtener plaquetas compatibles para transfundir al neonato: Test de adherencia de hematíes (se debe utilizar el suero de la madre).



En la **figura G**, se detallan los resultados de la prueba PCR – Sequence - Specific Primer, que revela el genotipo materno HPA 1b1b teniendo el progenitor y el recién nacido el genotipo HPA 1a1b, confirmándose el cuadro de trombocitopenia neonatal aloinmune.

El neonato puede ser transfundido con plaquetas HPA compatibles (se logra obtener un mejor incremento de plaquetas al compararlas con trasfusiones de plaquetas no compatibilizadas)¹¹.

Se pueden utilizar las plaquetas maternas lavadas e irradiadas, como una opción terapéutica.

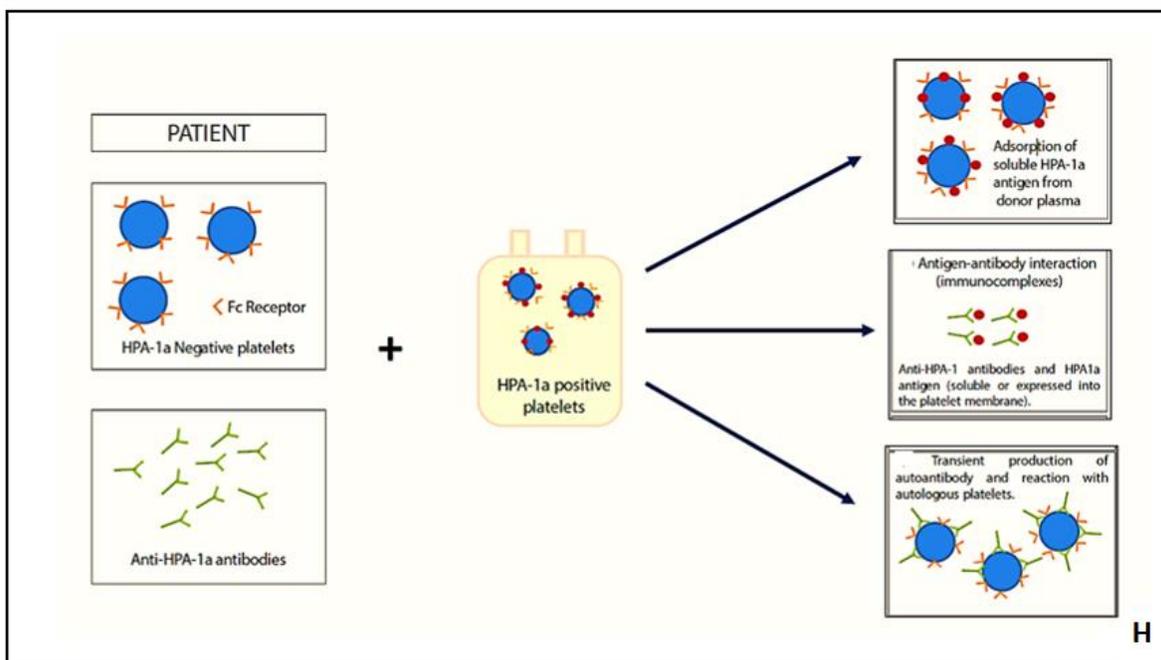
ESCENARIO 4: PÚRPURA POST TRANSFUSIONAL

La púrpura post transfusional es una entidad poco común pero grave, descrita por primera vez en el año 1961 ¹², en la cual se desarrolla un cuadro de trombocitopenia severa, luego de 2 semanas de haber recibido una transfusión.

De acuerdo a la incidencia de las reacciones transfusionales, es considerada una complicación rara. La prevalencia se desconoce.

Se observa en pacientes con fenotipo HPA 1^a negativo que al ser trasfundidos con unidades de plaquetas o hemocomponentes que contienen plaquetas HPA 1^a positivas, desarrollan posteriormente una respuesta inmune contra sus propias plaquetas.

La etiología no está claramente definida, siendo las causas probables, la absorción del HPA 1^a soluble por las plaquetas del paciente, absorción de inmunocomplejos por las plaquetas del paciente (complejo HPA 1^a - anti HPA 1^a) o la producción en simultáneo de un autoanticuerpo plaquetario y un aloanticuerpo anti HPA 1^a.



En la **figura H**, se detallan las posibles causas que se asociarían al desarrollo de un cuadro de púrpura posterior a las transfusiones. Cuadro obtenido de Journal of Blood Medicine 2019;10: 405–415

Las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar este cuadro son:

- Para la determinación del genotipo plaquetario: PRUEBAS MOLECULARES
- Para definir la especificidad del anticuerpo: Test de ELISA (GTI) - LUMINEX

Las transfusiones de plaquetas suelen ser inefectivas.

El tratamiento ideal, es aplicar dosis altas de inmunoglobulinas, otro tipo de terapias como recambio plasmático han demostrado también su efectividad ¹³.

ESCENARIO 5: TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

Se denomina trombocitopenia inducida por heparina (TIH) a una reacción adversa, que predispone a la trombosis, originada por el desarrollo de anticuerpos Ig G contra el complejo formado por el factor plaquetario 4 y la heparina, en individuos en tratamiento con este medicamento.

Los inmunocomplejos tienen como efecto la activación de las plaquetas y de los monocitos, lo cual activa la coagulación, desencadenando trombosis en un paciente con trombocitopenia ¹⁴.

Se origina una secuencia de actividades:

1. el factor plaquetario 4 (se encuentra en los gránulos α , en la superficie de las plaquetas y en el endotelio) se une a la heparina formando un complejo antigénico nuevo.
2. la respuesta inmune desarrolla anticuerpos contra ese complejo antigénico nuevo.
3. los anticuerpos ocasionan la activación de las plaquetas, las cuales liberan micropartículas y factor plaquetario 4.
4. la interacción con los monocitos, ocasiona daño endotelial, liberación de factor tisular y generación de trombina originando un estado hipercoagulable.

El cuadro clínico es de trombosis venosa y/o arterial, en un tercio a la mitad de los pacientes que manifiestan este cuadro, que ocurre entre el quinto y el décimo día después del inicio de la heparina. La sospecha clínica requiere un sistema de puntuación para establecer el diagnóstico ¹⁵.

Tabla 2: Sistema de puntuación de las 4Ts ante sospecha de TIH

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo > 50% o nadir 20-100 $\times 10^9/l$	Descenso relativo 30-50% o nadir 10-19 $\times 10^9/l$	Descenso relativo < 30% o nadir < 10 $\times 10^9/l$
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30 días previos	> 10 días o ≤ 1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤ 1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada

Los puntos obtenidos en cada categoría se suman y, de la siguiente manera, se obtiene la probabilidad pretest de TIH: 6-8 = alta probabilidad; 4-5 = probabilidad intermedia; 0-3 = probabilidad baja.

En la **Tabla 2**, se detalla el sistema de puntuación recomendado para confirmar la sospecha clínica de TIH. Cuadro obtenido de British Journal of Haematology, 2012; 159: 528–54

Es importante la sospecha clínica y las pruebas que permiten confirmar el diagnóstico.

Las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar este cuadro son:

- Para la determinación del complejo factor plaquetario 4 / heparina se requieren pruebas inmunológicas: ELECTROINMUNOANÁLISIS, ELISA (Asserachrom HPIA Diagnóstica Stago), QUIMIOLUMINISCENCIA
- Para definir la activación de las plaquetas se requieren pruebas funcionales: LIBERACIÓN DE SEROTONINA / ATP / MICROPARTÍCULAS, UNIÓN A ANEXINA V

Si no hay pruebas de laboratorio disponibles, el diagnóstico es clínico.

El tratamiento es usar anticoagulantes alternativos a la heparina, otra opción terapéutica es aplicar altas dosis de inmunoglobulinas y realizar recambios plasmáticos ¹⁶.

ESCENARIO 6: TROMBOCITOPENIA POR OTRAS DROGAS (DIFERENTE A HEPARINA)

Clásicamente se consideraba que la trombocitopenia asociada a drogas correspondía a dos mecanismos bien definidos ^{17, 18}:

- Inhibición de la formación de las plaquetas, asociada a medicamentos mielosupresores que pueden tener efecto global (ej. Arabinósido de citosina) o selectivo (ej. Anagrelide)
- Destrucción periférica de las plaquetas, asociada a mecanismos no inmunes (ej, trombocitopenia en pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 2B que reciben desmopresina) o por mecanismos inmunes (asociado al desarrollo de anticuerpos).

En el caso de los mecanismos inmunes que originan trombocitopenia por drogas algunas actúan como haptenos ligándose a proteínas para generar respuesta inmune (ej. Penicilina), desarrollo de anticuerpos que interactúan con las plaquetas solo en presencia de la droga (ej. Vancomicina), drogas inhibitoras de la glicoproteína IIb/IIIa que ocasionan un cambio estructural que desencadena la respuesta inmune (ej. Tirofibán), posterior a vacunas (ej. Rubeola) e inducción de autoanticuerpos por las drogas antineoplásicas que interactúan con los puntos de control inmunitario “checkpoints” que ocasionan el desarrollo de enfermedades autoinmunes (ej. Nivolumab).

La trombocitopenia asociada a drogas, es una complicación rara y el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, un paciente que desarrolla a las pocas horas de recibir una droga, un cuadro de trombocitopenia aguda y severa, sin evidencia de un factor causal (ej. CID).

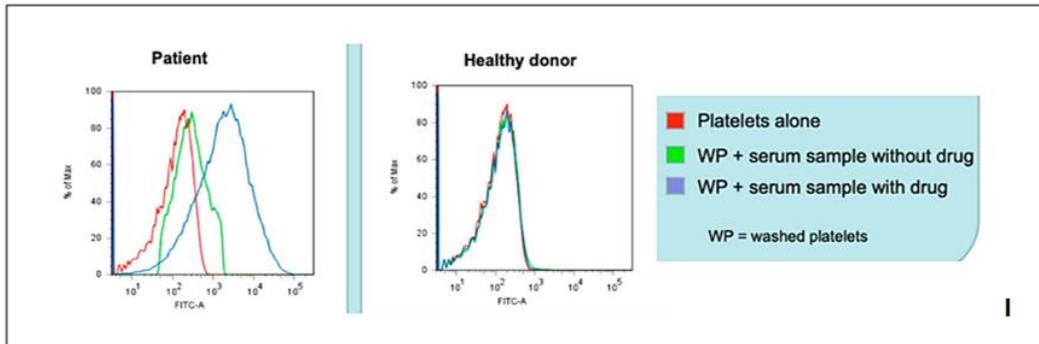
Para establecer el diagnóstico deben cumplirse los siguientes criterios:

1. La aplicación de la droga debe preceder al inicio de la trombocitopenia
2. La recuperación de la trombocitopenia debe ser completa, luego de suspender la droga
3. Deben descartarse otras causas de trombocitopenia
4. La re-exposición a las drogas genera nuevamente trombocitopenia ¹⁸.

Las pruebas de laboratorio que podemos utilizar para evaluar este cuadro son:

- Para la determinación de la presencia de un anticuerpo que reacciona con plaquetas normales al enfrentarlas al suero de un paciente con la sospecha clínica: TEST DE INMUNOFLUORESCENCIA POR CITOMETRIA DE FLUJO IgG / IgM.
- Para definir la especificidad del anticuerpo: LUMINEX

- Para confirmar la presencia de un anticuerpo asociado a la droga: MAIPA



En la **figura I**, se detalla un estudio de inmunofluorescencia por citometría de flujo, en el cual la muestra del paciente con presencia de la droga permite determinar la presencia de un anticuerpo que interactúa con las plaquetas, a diferencia de los que ocurre con el suero control de una persona sana.

Imagen obtenida y adaptada de J Clin Med. 2020; Jul 13:9(7):2212

El tratamiento es la suspensión inmediata de la droga ante la sospecha y considerar drogas anticoagulantes alternativas. En casos críticos se indica transfusiones de plaquetas, pero usualmente son inefectivas, puede considerarse el uso de inmunoglobulinas en altas dosis y esteroides ^{19, 20}.

Al suspender la droga se suele observar recuperación relativamente rápida del número de plaquetas en sangre periférica.

CONCLUSIONES

Las plaquetas pueden desencadenar respuestas inmunes, que afectan a los pacientes, originando trombocitopenia severa, situación en la cual, en muchos de los escenarios clínicos, la transfusión de plaquetas no está indicada.

A diferencia de la evaluación de la respuesta inmune a los hematíes, en el caso de las plaquetas se requieren técnicas de laboratorio sumamente sofisticadas y que solo se realizan en laboratorios especializados.

Es importante la sospecha de estas entidades y la comunicación, entre los médicos tratantes y el personal de las unidades de medicina transfusional para obtener un diagnóstico certero y poder recomendar las mejores opciones terapéuticas, en estas situaciones críticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aster R, Newman P. HPA-1a/b (PIA1/A2,Zwa/b): The odyssey of an alloantigen system. *Immunohematology* 2007;23(1):2-8
2. Curtis BR, Edwards JT, Hessner MJ, et al. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals. *Blood* 2000;96(4):1574-81

3. Bialek JW, Bodmer W, Bodmer J, et al. Distribution and quantity of leukocyte antigens in the formed elements of the blood. *Transfusion* 1966;6(3):193-204
4. Werlhof, P.G. *Disquisitio medica et philologica de variolis et anthracibus, signis differentiis, medelis disserit. Hannoverae. Svtibus Haeredum Nicolai Foersteri Et Filli 1735*
5. Harrington, W.J.; Minnich, V.; Hollingsworth, J.W.; Moore, C.V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J. Lab. Clin. Med.* 1951, 38, 1–10.
6. Perdomo J. Immune Thrombocytopenia: Antiplatelet Autoantibodies Inhibit Proplatelet Formation by Megakaryocytes and Impair Platelet Production in vitro. *J Immunological Sci.* (2018); 2(6): 1-3
7. Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S, Lim-Yin J, Poon AO. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:44–8.
8. Lozano M. Refratariedad a las transfusiones de plaquetas: diagnóstico y manejo. Programa consulta al experto. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. 2018; 1-17.
9. Stam W., Wachholz, G. E., de Pereda, J. M., Kapur, R., van der Schoot, E., & Margadant, C. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Current pathophysiological insights and perspectives for future diagnostics and treatment. *Blood reviews*, 59(2023), 101038.
10. Peterson J, McFarland J, Curtis B, Aster R. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013 April ; 161(1): 3–14.
11. Baker J, et al. Postnatal intervention for the treatment of FNAIT: a systematic review. *J Perinatol.* 2019 Oct;39(10):1329-1339
12. Shulman NR, Aster RH, Leitner A, Hiller MC. Immunoreactions involving platelets. V. Post-transfusion purpura due to a complement-fixing antibody against a genetically controlled platelet antigen. A proposed mechanism for thrombocytopenia and its relevance in “autoimmunity”. *J Clin Invest.* 1961;40(9):1597–1620.
13. Hawkins J, Aster R, Curtis B. Post-Transfusion Purpura: Current Perspectives. *Journal of Blood Medicine* 2019;10 405–415
14. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl JMed* 2015;373:1883-4.
15. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *British Journal of Haematology*, 2012, 159, 528–54
16. Onuoha Ch, et al. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review. *Transfusion.* 2020;60:2714–2736
17. Arnold D, Nazi I, Warkentin T, Smith JW, Toltl L, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013 Jul;27(3):137-45
18. Læg Reid I, et al. Acute drug-induced immune thrombocytopenia – A work of art. *Transfusion* 2022;62:1142-1147

19. Arnold D. Drug-induced immune thrombocytopenia. UpToDate Inc. This topic last updated: May 01, 2024
20. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. Hematology Am Soc Hematol Edu Program 2018 Nov 30;(1):576-83