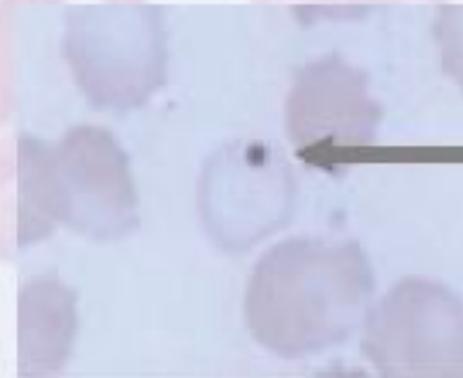


# Trombocitopenia en Neonatología Actualización de un tema difícil.

Dra. Katherine Blaha K  
Becada de Pediatría  
2011



# Temas a tratar

- Conocer la definición
- Establecer la clasificación actual:
  - Leve, Moderada y Severa
  - Precoz v/s Tardía.
- Plantear diagnósticos diferenciales.
- Evaluar las Terapias.
  - Transfusión Profiláctica?.
  - Miméticos de TPO.
- Conocer la investigación actual y nuevas propuestas.

# Algunos conceptos generales

- La trombocitopenia es una alteración frecuente, auto limitada y generalmente leve-moderada.
- **1-2% de todos los RN.**
- **30% de todos los RN hospitalizados en UCIN.**
- **70-80% de los RNPT <32 o RNMBPN.**
- **2-20% del total de las trombocitopenia son severas.**
- Duración 7-10 días.

	Leve	Moderada	Severa	Muy severa
Rto. Plaq	100.000-150.000	50.000-99.000	30.000-49.000	<30.000 o <20.000 *

# Diagnóstico en Neonatología

- Fetos al final del primer trimestre, cuentan con recuento plaquetario de **150.000 plaquetas**.
- Más de un 98% de **RNT sanos** tiene un recuento plaquetario **>150.000 plaquetas**.
- RNPT entre las 22 y 24 semanas de EG tienen recuentos plaquetarios **alrededor de 100.000 plaquetas**.

**Van den Hof** , M.B. Platlets count in normal, small and anemic fetus,, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 162, 735-739. 1990.

**Subarna Chakravoty et al.**, How I manage the neonatal thrombocytopenia , *British Journal of Haematology*, 2011.

**Wiedmeier et a** , Platlets reference ranges for neonatates defined using data from 47000 patients multihospital healthcare system ,*New England Journal of medicine* 329, 1463-1466, 1993.

# Algunas diferencias entre adulto y neonatos

	Neonatos	Adultos
Troponina (TPO) (concentración)	Levemente aumentada en RN sanos	Menor en adultos sanos
Progenitores megacariocíticos	Abundantes en sangre y muy sensibles a TPO.	Escasas en sangre y menos sensibles a TPO.
Megacariocitos	Pequeños y poca ploidía	Normal (<250pg/mL)
Plaquetas	Más pequeñas VPM 8	Normales 2-3ug/diámetro VPM 7,5-11.5

# Trombocitopenia neonatal

## Dg diferencial de la etiología

	Menor producción	Destrucción acelerada
Volumen plaquetario Medio	Normal (7,5-9,5 fL)	Aumentado (>12fL)
Reticulado	Bajo <2%	Alto >10%
TPO pl	Alta >500pg/mL	Normal (<250pg/mL)
MKC en medula ósea	Disminuidos	Aumentados

# Severidad

- Recuento plaquetario menor a **50.000 plaquetas** .
- Sangrado:
  - Mayores: **Gastrointestinal, Pulmonar y HIC.**
  - Menores: Hematuria, Petequias o Equimosis, Sangrado mucosas.

**Alto riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo en TCP severas y prematuro extremos.**

# Riesgos

Del total de ingresos durante un año a UCIN (11.281 pacientes) se observó **TCP severa en 2,4%**.

**TABLE 1** Pathological Bleeding Recorded in the Medical Record Among 273 NICU Patients With 326 Episodes of Severe Thrombocytopenia

Lowest Platelet Count Recorded, / $\mu$ L	<i>n</i>	% With Cutaneous Hemorrhage	% With Pulmonary Hemorrhage	% With GI Hemorrhage	% With IVH (All Grades)	% With Grade 3 or 4 IVH
<20 000	78	18 <sup>a</sup>	8	5	29	17
20 000–30 000	78	9	8	1	35	15
31 000–50 000	117	9	6	2	32	19

GI indicates gastrointestinal.

<sup>a</sup> Cutaneous hemorrhage was more common when the lowest platelet count was <20 000/ $\mu$  L than when it was 20 000 to 50 000/ $\mu$ L ( $P < .03$ ).

# RN Pretérmino v/s Término

	RNPT	RNT
Causa mas importante	<b>Insuficiencia placentaria.</b> Asfixia Infección connatal.	<b>Trombocitopenia neonatal aloimmune</b> Sepsis - ECN
Causa secundaria	Frecuente asociación multifactorial.	Poco frecuente. Mas frecuente si se asocia a cromosomopatías.
Recuperación	10 días.	Depende de la causa

# Diagnóstico diferencial

## No Inmune

- Hipoxia intrauterina
- Infecciones congénitas
- Infecciones conntatales
- Hipercoagulabilidad
- Metabólicas
- Enterocolitis Necrotizante

## Inmune

- Aloinmune
- Autoinmune

## Hereditarias

- Función normal
- Función alterada

# No inmune

- Hipoxia Fetal Crónica
  - Hijo madre diabética , RCIU, PES o HELLP.
  - **Raramente severa.**
  - Se asocia a alteración en las otras series (poliglobulia y neutropenia).
  - **Transitoria (días) y de buen pronóstico.**
- Infecciones congénitas
  - CMV, rubeola , herpes , enterovirus y VIH.
  - Particularmente **frecuente en CMV 36-77%.**
  - La mayoría de los casos es moderada a severa.
  - **Transitoria (semanas) y de buen pronóstico.**

# No inmune

- Infecciones neonatales
  - Mas frecuentes de **presentación tardía**.
  - **55-65% de los RN** con infecciones neonatales presentan Plaquetas <100.000.
  - Es más **frecuente y severa en prematuros**.
  - En el 66% de los pacientes con sepsis, la TCP aparece antes de la presentación clínica de sepsis.
  - Particularmente severa en infecciones por **Gram negativos**.
  - El principal mecanismo de trombocitopenia es el consumo de plaquetas y CID.

# No Inmune

- ECN
  - **Presentación tardía.**
  - Es mas frecuente en prematuros.
  - 90% presentará trombocitopenia y generalmente severas
  - Se asocia a múltiples transfusiones y a mayor cantidad de hemorragias.
  - Las hemorragia y la trombocitopenia son predictores de mal pronóstico.

**Kenton et al.** Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. J Perinatology 2005;25:14e20.

**Kenton AB et al,** Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not lower mortality but may increase morbidity. J Perinatology 2005;25:173e7.

# No Inmune

- Hipercoagulabilidad.
  - Consumo de plaquetas, atrapamiento en endotelio asociada o no a CID.
  - Asfixia, Poliglobulia, Hemangiomas.
  - Si no existe una causa que explique la trombocitopenia, realizar ECO abdominal.
  - La trombocitopenia puede ser un síntoma de trombosis.
  - Asociado a **alta mortalidad 20-30%**
- Metabólico
  - Enfermedad de Gaucher , alt. Ac .methylmalonic, propionico e isovalerico se presentan típicamente con trombocitopenia.

# Inmune

## Trombocitopenia Auto-inmune Neonatal

- Madres presentan **auto-anticuerpos** traspasan la barrera placentaria generando trombocitopenias moderadas.
- Aproximadamente un 10% de los hijos de madres con PTI presentan TCP.
- Generalmente es **moderada**.
- Asociada a HIC <1%.

# Inmune

## Aloinmune (NAIT)

- Enfermedad mediada por **anticuerpos maternos** que afectan a plaquetas fetales.
- 1/1.000 embarazos (mas frecuente en RNT).
- Si el feto presenta **HPA+1a** la madre HPA-1a, genera Ac tipo IgG que traspasan la barrera placentaria; se generan complejos Ag-Ac que son atrapados por el SER del feto y son eliminados.
- HPA-1a es el aloantígeno responsable de **80% NAIT** en hijos de madres caucásicas.
  - » 10/1000 madres tienen HPA-1a → 10% aloinmunizadas → 40% tendrán hijos que presentan NAIT.

# Inmune

## Alloimmune (NAIT)

- Clínica
  - **Trombocitopenia 50-80%**
    - Trombocitopenia **precoz**
    - Trombocitopenia **muy severa <50.000.**
    - Requiere múltiples transfusiones.
  - **HIC 20-30%**
    - **Antenatales 80%**
    - **42% ocurre antes de las 30 semanas de gestación.**

En todo RN , principalmente de término en el cual no existe una causa que permita explicar la TCP severa y se presente en las primeras 24-48 horas de vida.

# Evidencia

## Alloimmune (NAIT)

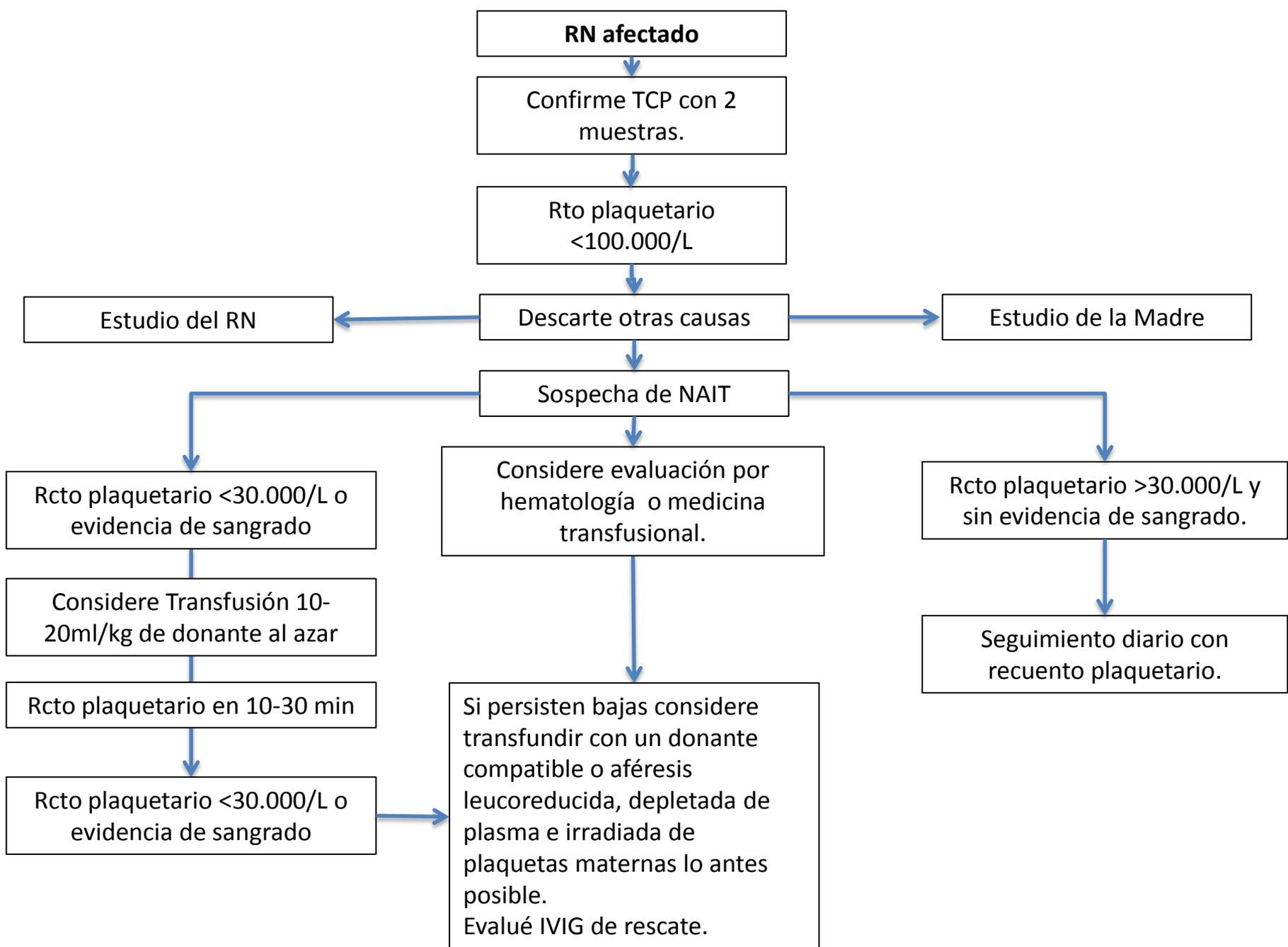
- La evidencia actual describe una correlación entre anticuerpos maternos anti-HPA-1a  $> 3.0$  UI/mL a las 22-34 semanas y mayor severidad de TCP. **Sensibilidad 93%** ; Especificidad 63%.
- El mejor predictor recurrencia de enfermedad y severidad es la presencia de HIC en un hermano anterior. **Riesgo de recurrencia de 72%**.
- El riesgo de tener otro hijo con NAIT se puede guiar con el estudio de HLA DRB3\*0101 VPP 35% **VPN 99%**.

# Manejo NAIT

- Madre
  - En madres inmunizadas, se recomienda cesárea a las **36-38 semanas**.
  - Transfusión de plaquetas intrauterino: No recomendado.
  - IVIG sola: 26 estudios observacionales, información controversial respecto de la disminución de HIC.
  - IVIG asociada a corticoides: 3 estudios randomizados controlados, información controversial. Eventual beneficio de asociación con prednisona.

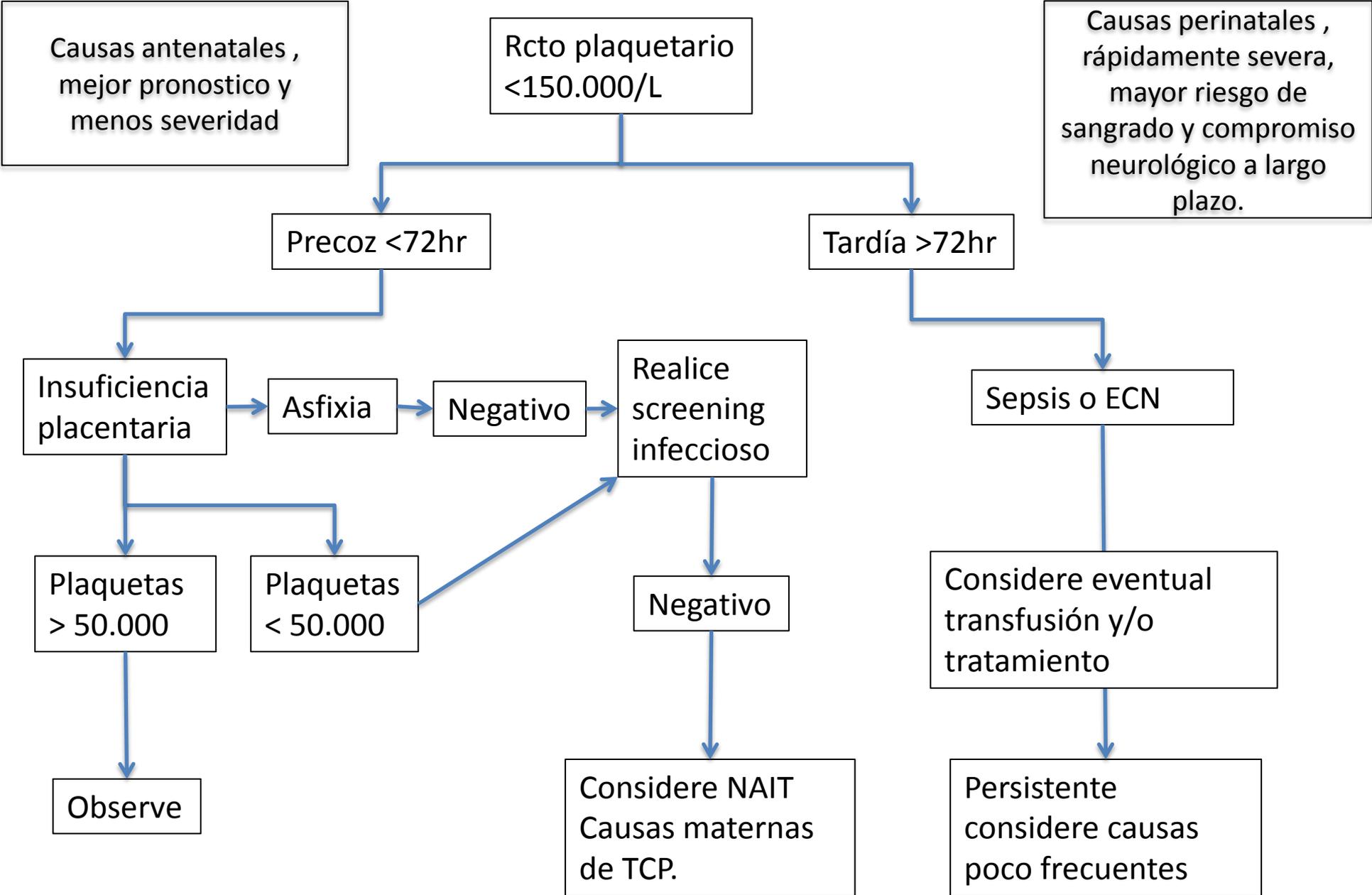
# Manejo

- **RN:**
  - **Gold estándar**
    - **Transfusión de plaquetas libres de antígenos.**
    - Alternativa: aferesis leucoreducida, depletada de plasma, irradiadas, y/o lavadas.
  - **IVIG** :Beneficio demostrado en **aumentar la cantidad** de plaquetas, demora aprox. 36 horas en actuar. **NO** existe claridad respecto de la dosis.



# Hereditarias

- Función normal
  - **TAR :TCP y ausencia de radio**
  - **ATRUS : TCP Amegacariocítica y sinostosis radioulnar**
  - **Anemia de Fanconi**
  - CAMT :TCP amegacariocítica congénita
  - Plaquetas gigantes MyH9
  - Von Willebrandt
  - PTT neonatal
- Función alterada
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - TCP ligada al X
  - Chediak-Higashi
  - Bernard Soulier
  - Paris-Trousseau



# Tiempo de presentación

## Precoz

- Hipoxia crónica
- Asfixia perinatal
- Infección perinatal
- CID
- TCP aloinmune
- TCP autoimmune
- Infecciones congénitas

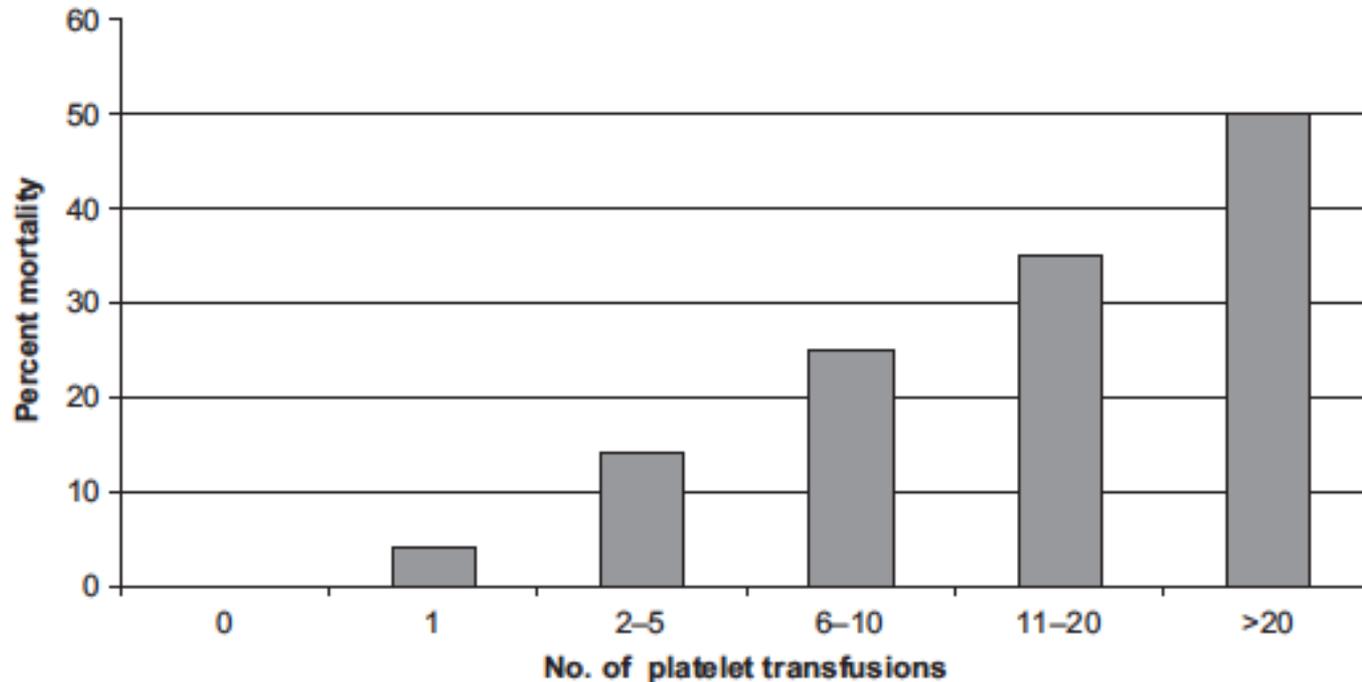
## Tardía

- Sepsis tardía
- ECN
- Infecciones congénitas

# Transfusiones

- **Terapéutica.**
- **Profiláctica** : no existe consenso respecto de las indicaciones y es tema se amplia discusión.
- **Gold estándar:** La única terapia ampliamente usada.
- Sin embargo su amplia **utilización requiere de la realización de protocolos** que permitan una práctica segura.
- Procedimiento no exento de riesgos.
- Aumenta el **riesgo de muerte en un 5%** con cada transfusión en comparación con pacientes no transfundidos.

# Mayor cantidad de transfusiones Mayor mortalidad.



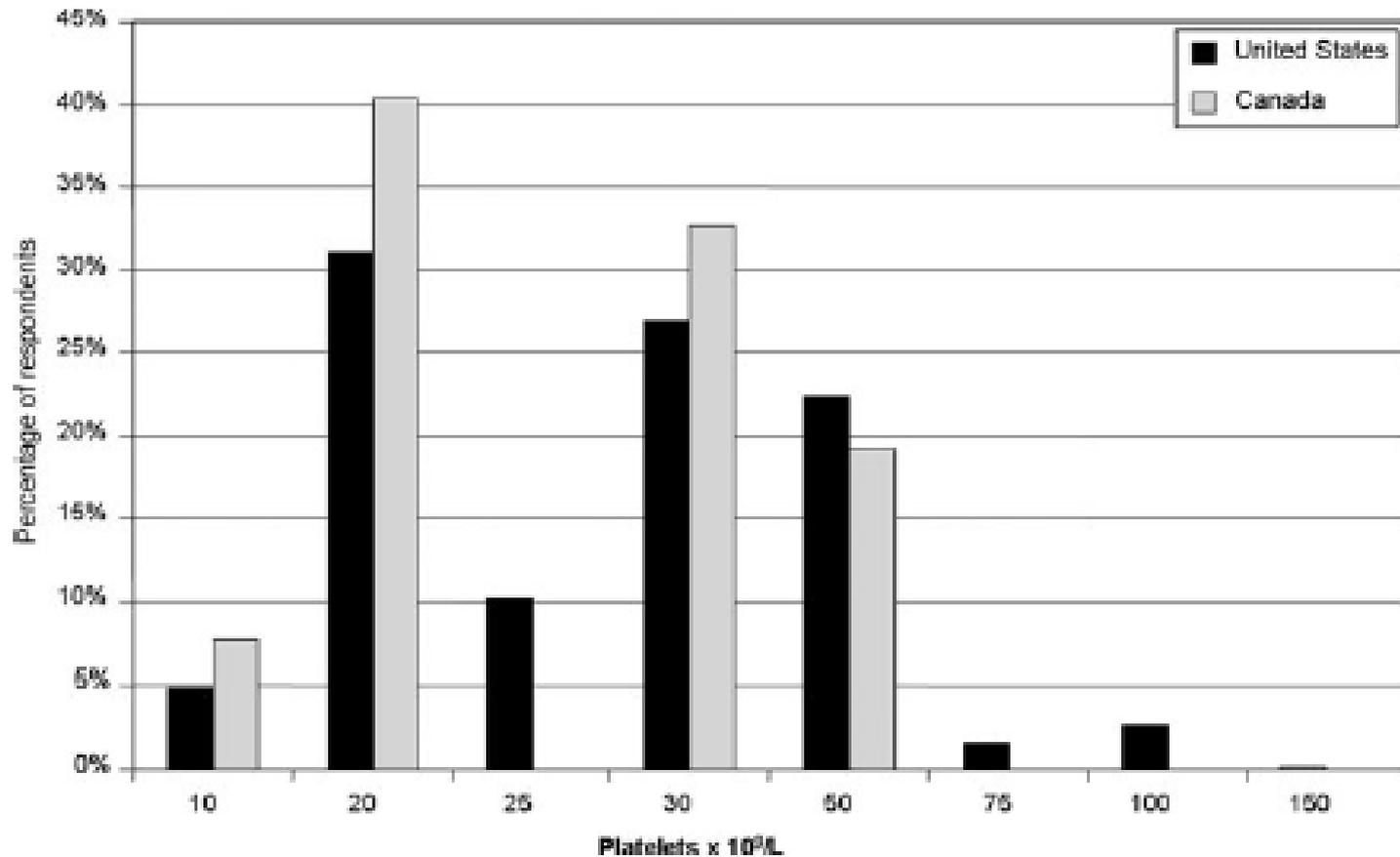
**FIGURE 3**

Mortality rate of NICU patients with severe thrombocytopenia, displayed according to the number of platelet transfusions received.

# Indicaciones actuales

Rcto plaquetario	Indicación
<20.000	Todos los RN
<30.000	RN < 7 días RN < 1 kg Inestabilidad clínica Antec. de sangrado mayor Sangrado menor actual Coagulopatía Necesidad de cirugía o exanguineo transfusión
<50.000	Sangrado mayor

# Existen diferencias en los criterios de transfusión entre Unidades Neonatología.



# ¿Previene hemorragias?

- El el 87% de las HIC aparece en los primeros 3 días luego de evidenciada la TCP.
- Andrew et al.
  - RCT prematuros
  - J Pediatrics 1993
  - No
- Friedmann et al.
  - Transfus Med Rev 2001
  - No
- Del Vecchio et al.
  - J Perinatol 2008
  - No
- Von Lindern et al.
  - Cohorte
  - Arch Disease Child 2012
  - No

## Explicación

Múltiples fenómenos involucrados en el las hemorragias entre ellos, pacientes mas graves, prematuros extremos , **otros factores no considerados** ,etc.

# Alternativas

- Considerando lo anterior , entonces que otras opciones existen??
  
- **mTPO**

# Trombopoyetina (TPO)

- Diferencias entre progenitores megacariocitos de adultos y RN.
  - Potencial proliferativo mas alto.
  - Megacariocitos neonatales con alta sensibilidad a TPO.
  - Están presentes tanto en la sangre como en la MO.
- Se han descrito niveles de TPO en sangre considerablemente **mas altos** en RN sanos versus enfermos y que en adultos.
- RN con TCP presentan poca respuesta en aumentar la TPO.

# Trombopoyetina (TPO)

- RN prematuros o con antec. de hipoxia crónica IU en modelos animales mostraron una **disminución de las células progenitoras megacariocíticas** , tanto en MO como en sangre presentando además niveles bajos de TPO.
- Otro modelo en ratones comparó la respuesta de los megacariocitos de adultos y de RN expuestos a una noxa que generó TCP severa. Demostró la **escasa reacción en neonatos** para **lograr aumentos** en numero o tamaño de megacariocitos .

# Trombopoyetina (TPO)

- In vitro los **TPOm** logran estimular a los megacariocitos en cualquier etapa del desarrollo utilizando **dosis bajas** dada la alta sensibilidad de células neonatales.
- Existe un único estudio en monos RN en los cuales se administró mTPO logrando un aumento significativo en el **recuento de plaquetas**.

# En el 2008 FDA aprueba el uso de Romiplostim y Eltrombopag para el tratamiento de adultos.

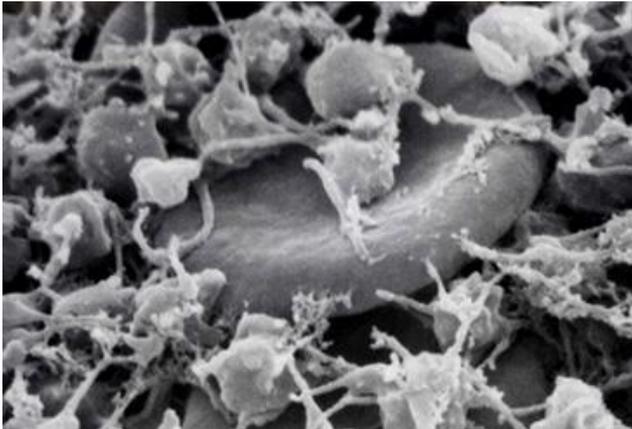
1. Plantean la posibilidad de **disminuir la cantidad de transfusiones de plaquetas** en RN con TCP severas y prolongadas.
1. En aquellos RN que presentan dificultad para aumentar la cantidad de megacariocitos **asociado a insuficientes concentraciones de TPO**, sería de especial utilidad.
1. Los megacariocitos neonatales son mas sensibles a TPO por lo que requerirían dosis bajas para lograr un efecto significativo.
1. Logran un efecto mas estable en el tiempo. Generan un aumento entre los 4-6 días, mantienen un plateau entre los 10-14 días y vuelven nuevamente a la línea de base a los 21-28días.

# Precauciones respecto de mTPO

- Su uso debe ser cuidadoso ya que se desconocen los reales efectos secundarios en RN.
- En adultos se asocia a Trombosis (activación plaquetaria)
- En RN esta descrita la expresión de receptores neuronal de TPO que podría asociarse a apoptosis neuronal precoz.
- Corresponden a una herramienta interesante que puede ofrecer beneficios significativos pero que requieren mayor estudio.



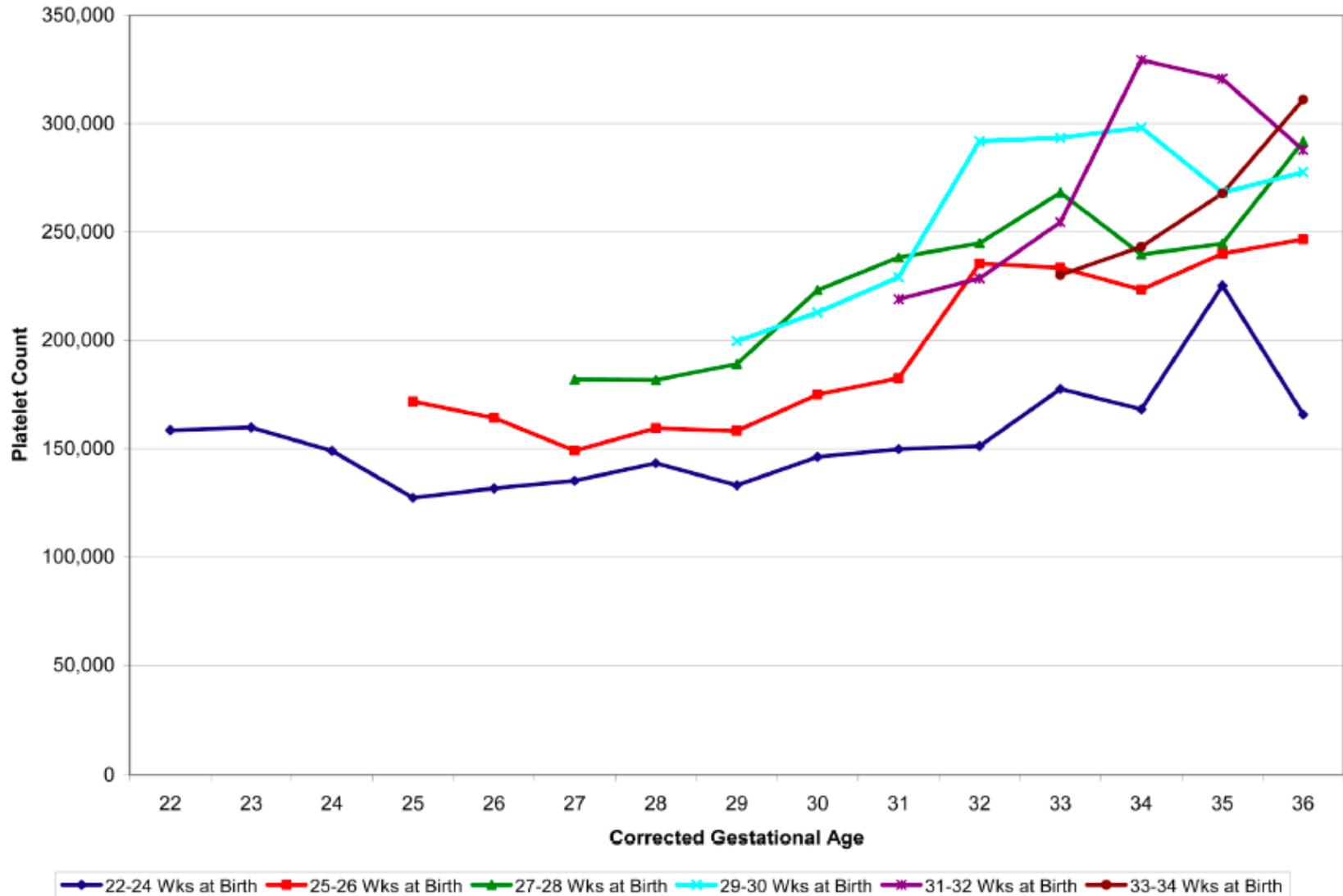
# Nuevos conceptos



# Trombocitopenias neonatales

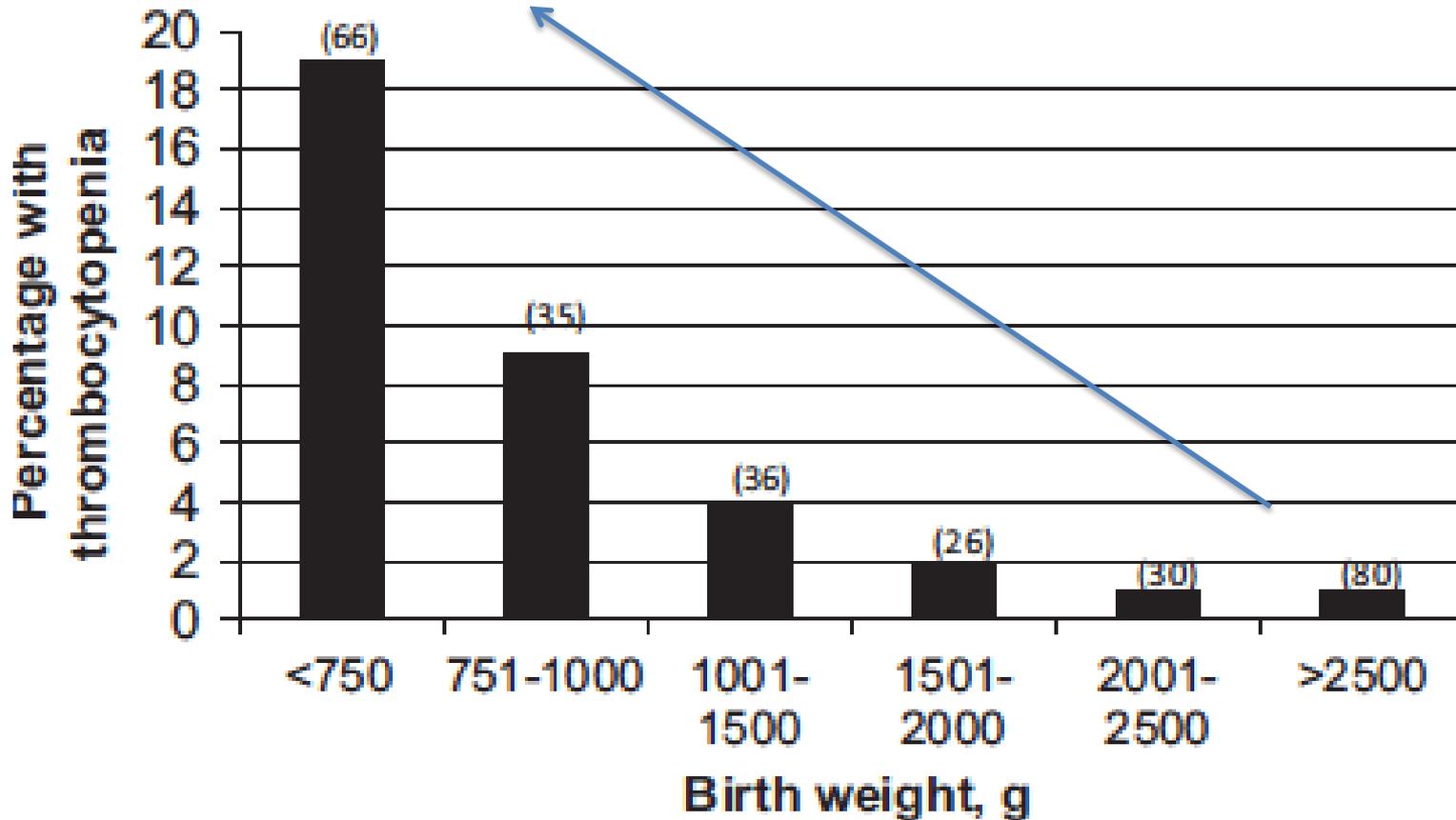
- Estudio multi-céntrico retrospectivo **47.291 pacientes.**
- RN entre 22 a 42 semanas de gestación.
  - Este estudio permite determinar el percentil <5 para los <32 semanas.
    - 104.000 plaquetas.
  - Comparado con percentil <5 los > 32 semanas
    - 123.000 plaquetas.

# Diferencias en Rto. Plaquetario EGC



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;29:130–136

# Prevalencia TCP en UCIN



**Multifactorial**

# Prevalencia TCP en UCIN

Factors identified to explain the thrombocytopenia	Number of episodes (% of total whereby this explanation was given for the thrombocytopenia)
Bacterial infection	91 (25)
SGA or PIH	78 (22)
NEC	52 (14)
DIC	48 (13)
Unexplained or undiagnosed	36 (10)
Fungal infection	27 (8)
Alloimmune	10 (3)
Genetic	7 (2)
Thrombus	6 (2)
CMV	5 (1)

} 50%

No solo considerar entonces el  
recuento plaquetario

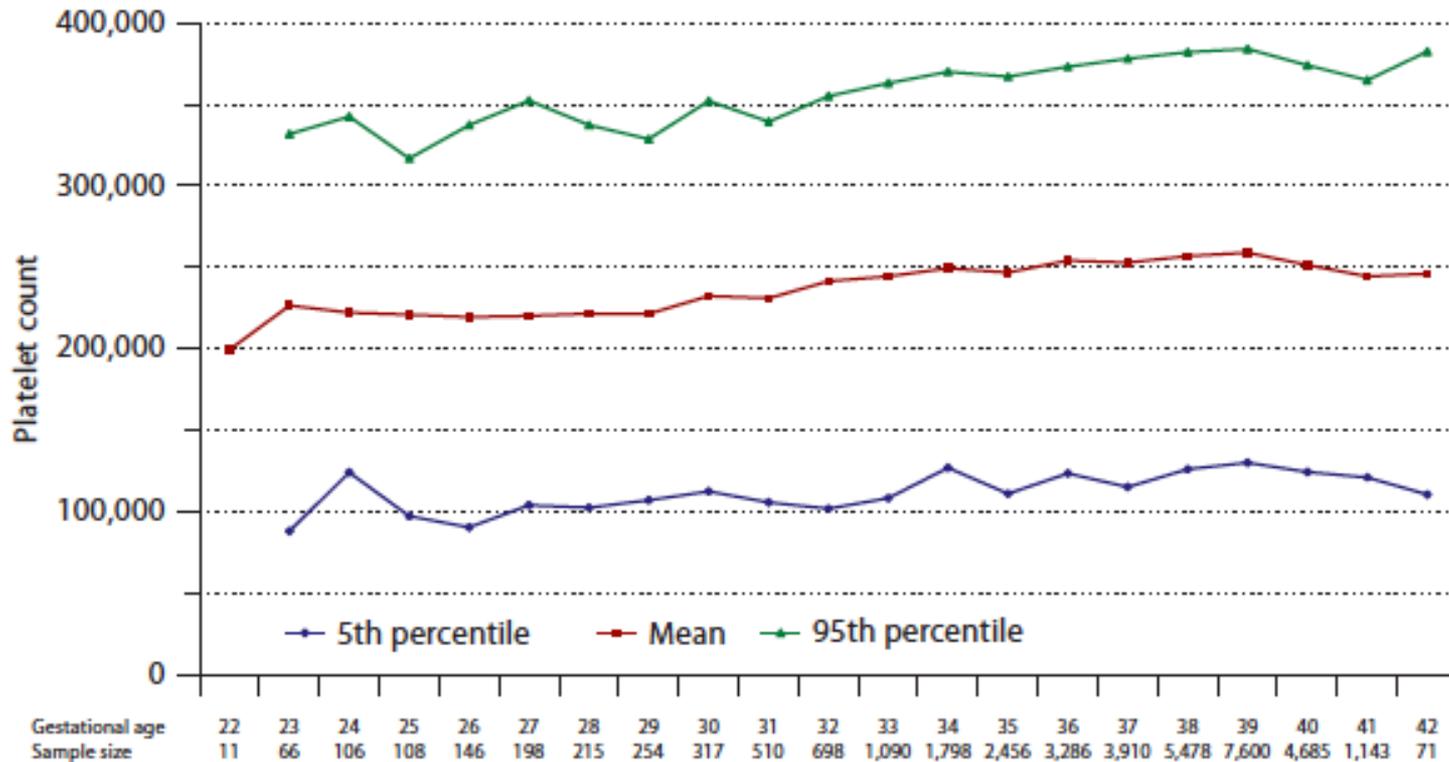
Mean Platelet Volume

**Volumen Plaquetario Medio**

# Volumen Plaquetario Medio

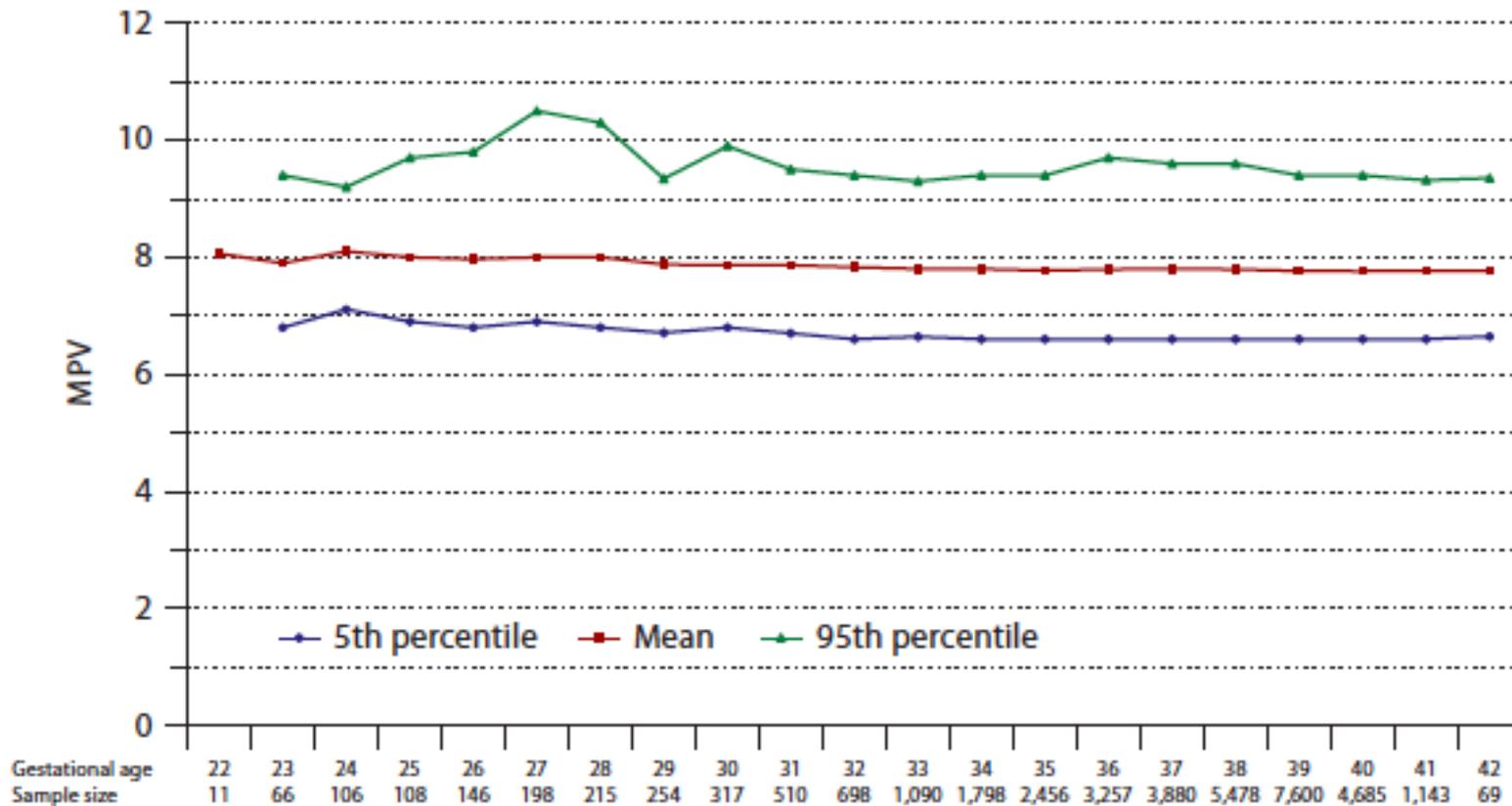
- Estudio **retrospectivo** de todos los RN ingresados a UCIN durante los años 2003-2007.
- Multicéntrico.
- 22-42 semanas de gestación.
- 47.000 pacientes.

# 3 días de vida



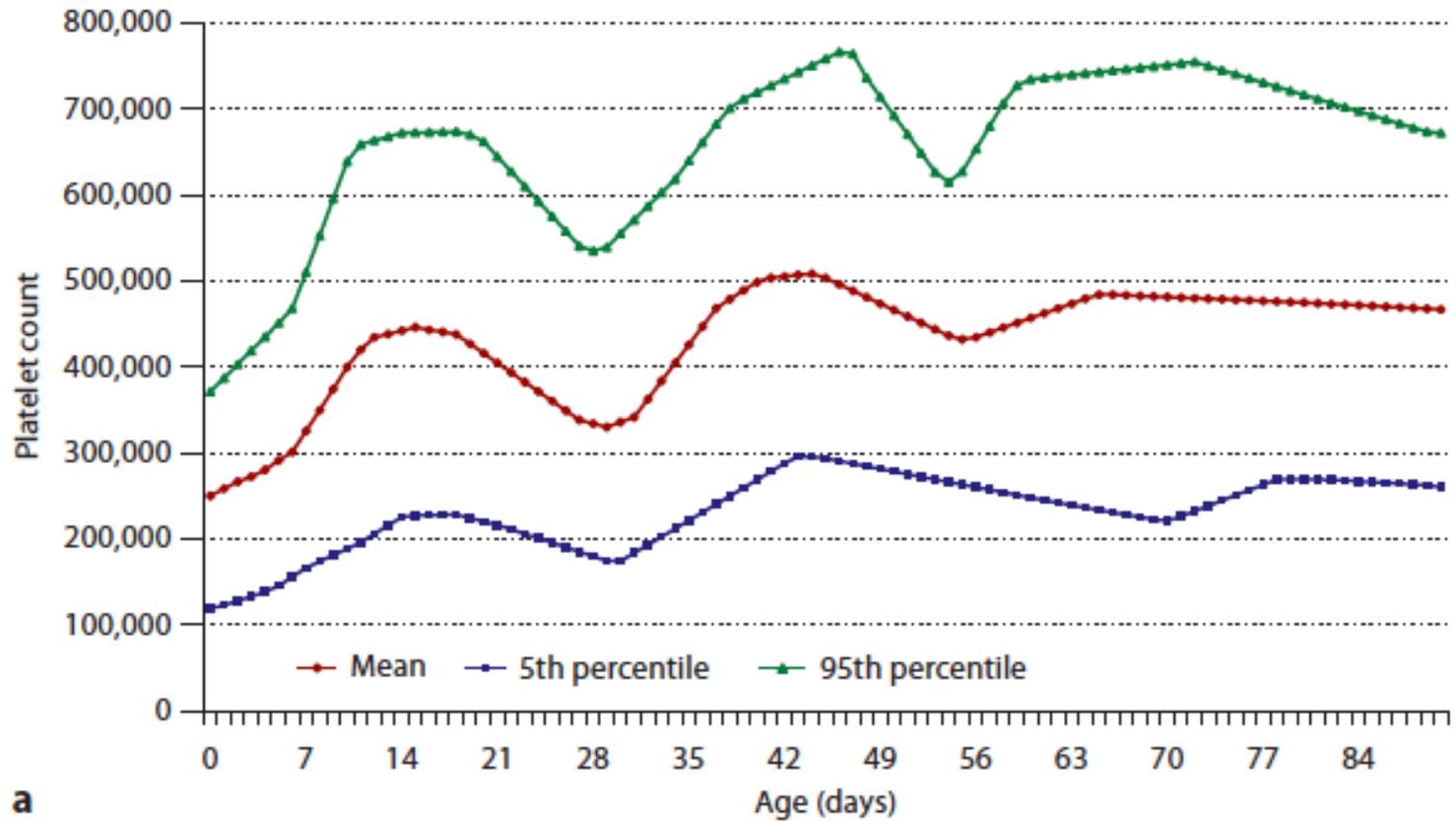
a

# 3 días de vida



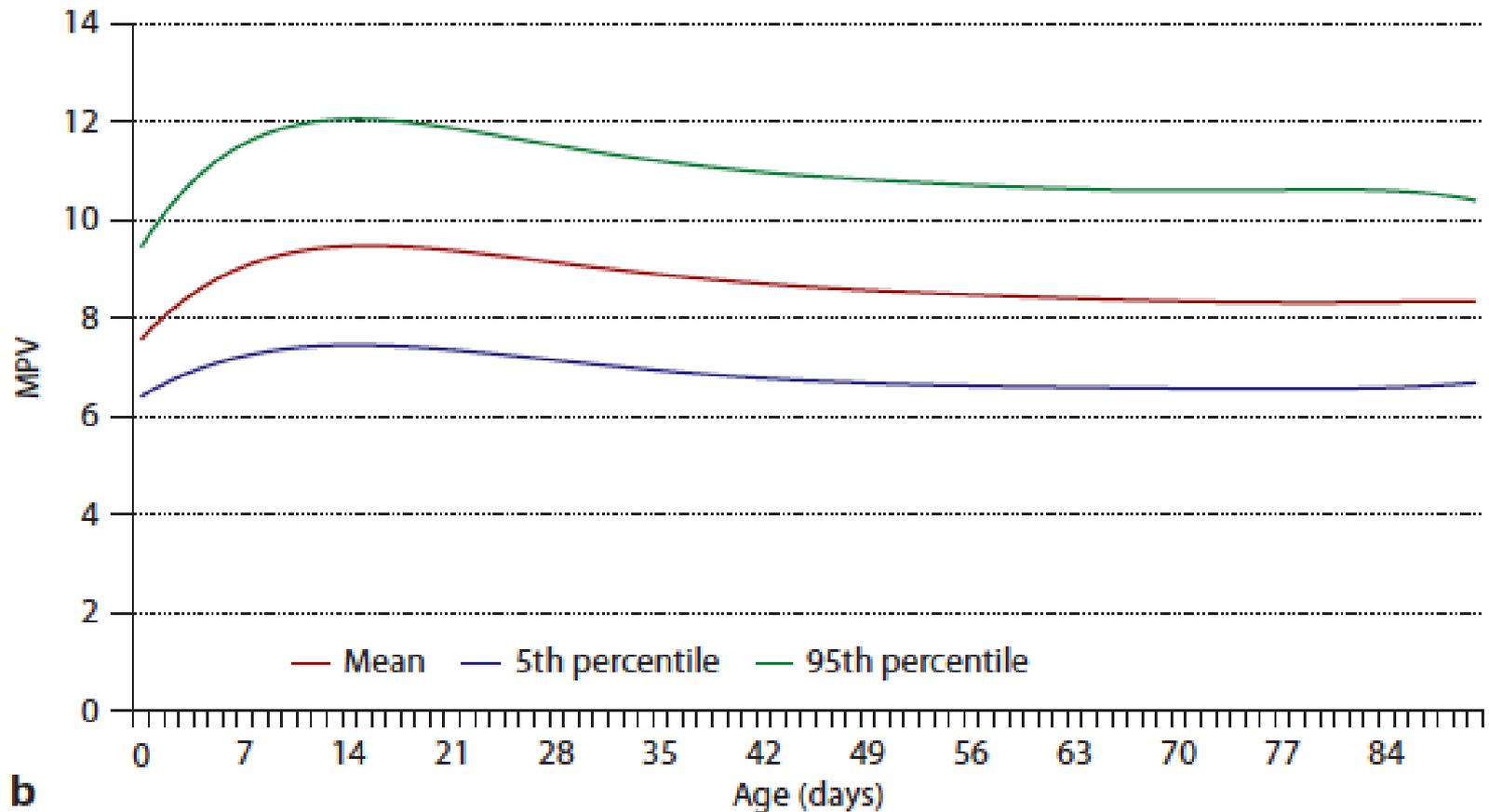
**b**

# Seguimiento de 90 días de nacimiento



a

# Seguimiento de 90 días de nacimiento



# Conceptos

- El recuento de plaquetas debe ser evaluado **según edad gestacional**.
- El análisis en conjunto con el volumen medio de plaquetas permite una medida mas certera y menos variable según edad.

# TRANSFUSION PRACTICE

---

## **Testing platelet mass versus platelet count to guide platelet transfusions in the neonatal intensive care unit**

*Erick Gerday, Vickie L. Baer, Diane K. Lambert, David A. Paul, Martha C. Sola-Visner, Theodore J. Pysher, and Robert D. Christensen*

**TRANSFUSION** Volume 49, October 2009

**TABLE 1. PLT transfusion guidelines during the period where PLT count–based guidelines were used (Period 1) and in the period where PLT mass–based guidelines were used (Period 2)**

Risk group	Period 1: PLT count–based guidelines ( $\times 10^9/L$ )	Period 2: PLT mass*–based guidelines (fL/nL)
Group 1: ECMO, bleeding, pre- or postoperative	PLT count <100	PLT mass <800
Group 2: unstable†	PLT count <50	PLT mass <400
Group 3: stable	PLT count <20	PLT mass <160

\* PLT mass is calculated by multiplying the PLT count by the MPV (example: PLT count  $100 \times 10^9/L$ , MPV 8.0 fL. Thus,  $100 \times 8 = 800$  fL/nL). Taking an average MPV of 8 fL for these calculations was done in accordance with our previous studies.<sup>19</sup>

† “Unstable” refers to neonates less than 1500 g birth weight in the first week of life or patients on mechanical ventilators or receiving continuous vasopressors.

# Masa plaquetaria

- $\text{Rcto Plaquetas} \times \text{Volumen Plaquetario Medio}$

**Cantidad y Función**

# Resultados

- Con estas nuevas guías se logra disminuir la cantidad de transfusiones en forma significativa **en un 17%**.

**TABLE 3. PLT transfusions administered during the period where PLT count–based transfusion guidelines were used (Period 1) compared with the period where PLT mass–based guidelines were used (Period 2)**

Period	Percentage of NICU patients receiving one or more PLT transfusions	PLT transfusions per transfused patient, median (range)	Percentage of PLT transfusions that were given prophylactically*	Percentage of NICU patients receiving one or more prophylactic PLT transfusions	Percentage of PLT transfusions compliant with guidelines
Period 1: PLT count	3.6	2.0 (1-23)	91.3	3.3	54
Period 2: PLT mass	1.9	2.0 (1-17)	75.0	1.4	72
p Value	<0.002	>0.40	<0.01	<0.001	0.03

\* Percentage of PLT transfusions that were given prophylactically, meaning that the patient had no bleeding observed, and the purpose of the PLT transfusion was to prevent bleeding.

# La menor cantidad de transfusiones no aumenta el riesgo de HIC.

**TABLE 4. Percentage of NICU patients with various bleeding-related issues recorded during the period where PLT count-based transfusion guidelines were used (Period 1) compared with the period where PLT mass-based guidelines were used (Period 2)**

Period	IVH all grades (%)	IVH Grades III and IV (%)	IVH Grades III and IV among those weighing <1500 g at birth (%)	IVH Grades III and IV among those weighing <1000 g at birth (%)	Pulmonary hemorrhage (%)	Gastrointestinal hemorrhage (%)	Cutaneous hemorrhage (%)
Period 1: PLT count	5.0	1.8	9.9	18.8	0.6	2.0	6.2
Period 2: PLT mass	4.5	0.4	3.1	4.8	0.7	1.4	5.3
p Value	0.36	0.01	0.06	0.10	0.52	0.27	0.02

# CONCLUSIÓN

- Las guías actualmente de transfusión se basan en riesgos para indicar transfusión profiláctica.
    - En relación al recuento plaquetario
    - <100.000
    - <50.000
    - <20.000
- } Aumento del Riesgo se sangrados mayores

**Sin embargo** en esta clasificación solo se considera el número de plaquetas y no considera que el tamaño de las plaquetas es un hecho absolutamente relevante.

¿Preguntas?

- Gracias