



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

***CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON  
TROMBASTENIA DE GLANZMANN. EXPERIENCIA DE 34 AÑOS EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA***

**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**PEDIATRA**  
**PRESENTA**  
**DRA ROSANGELA DEL RAZO RODRIGUEZ**

TUTOR:  
DR ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA

CO-TUTOR:  
DRA ANGELICA CECILIA MONSIVÁIS OROZCO

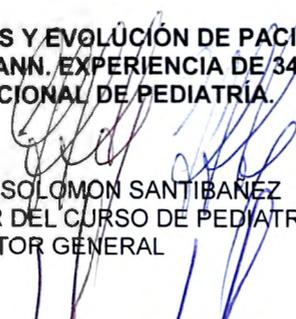


MEXICO, D.F.

2009



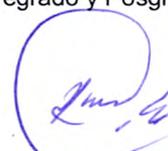
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON  
TROMBASTENIA DE GLANZMANN. EXPERIENCIA DE 34 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

  
DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBANEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA  
DIRECTOR GENERAL

  
DR. JOSE N. FEYNES MANZUR  
Director de Enseñanza

  
DRA. MIRÉ L. VAZQUEZ RIVERA  
Jefe del Departamento de Pregrado y Posgrado

  
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA  
Jefe del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría.  
Tutor de tesis.

  
DRA. ANGELICA CECILIA MONSIVÁIS OROZCO  
Médico Adscrito del Servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de  
Pediatría.  
Co-Tutor de tesis.



## AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

*Pues gracias a su formación, me enseñaron que la perseverancia es fundamental para cumplir tus metas*

*Por inculcarme que siempre debo tener un ideal más alto cada día.*

*Por tantos años de cariño y atención*

A David:

*Por todo su apoyo y amor diario*

*Por compartir todas las vivencias y tratar de arreglar el mundo conmigo*

*Por ser mi punto de catarsis*

*Por enseñarme lo importancia de la paciencia diaria*

A mis amigos y amigas:

*Por los buenos momentos durante esta etapa culminada*

*Por enseñarme que con risas, el cansancio es lo de menos*

A mi tutora:

*Por mostrarme un mundo oculto: la investigación*

*Por enseñarme a buscar la perfección en mis proyectos*

A mis pacientes:

*Por permitirme aprender todos los días cosas nuevas, no solo académicas, sino personales*

*Por mostrarme una sonrisa que cambia el mundo cuando creemos estar al límite*

*Por hacerme sentir que salvo al mundo todos los días al ayudarlos*

*Por transmitir su alegría a pesar de la adversidad*

*Por hacer que mi trabajo, valga la pena todos los días*

A Dios:

*Por demostrarme cada día su existencia*

*Por darme este tiempo tan intenso*

*Por darme todo lo que tengo*

## INDICE

1. Resumen estructurado. . . . .	6
2. Antecedentes y marco teórico. . . . .	7
Definición. . . . .	7
Antecedentes históricos. . . . .	7
Epidemiología. . . . .	7
Genética. . . . .	8
Fisiología plaquetaria y fisiopatología de la enfermedad . . . . .	9
Funciones desempeñadas por las plaquetas en la hemostasia. . . . .	11
Funciones del contenido de los gránulos. . . . .	15
Trastornos cualitativos (funcionales) de las plaquetas . . . . .	15
Trastornos de la adhesión de las plaquetas. . . . .	16
Trastornos de la secreción de las plaquetas. . . . .	16
Trastornos de la agregación de las plaquetas. . . . .	17
Cuadro clínico. . . . .	18
Diagnóstico. . . . .	20
Estudios de laboratorio de la hemostasia plaquetaria. . . . .	21
Conteo de plaquetas. . . . .	21
Tiempo de hemorragia. . . . .	21
Prueba de retracción del coágulo. . . . .	21
Prueba de agregación plaquetaria. . . . .	22
Alteraciones de laboratorio en la TG. . . . .	24
Diagnósticos diferenciales. . . . .	26
Tratamiento. . . . .	26
Complicaciones asociadas. . . . .	28
Consejo genético. . . . .	28
Pronóstico. . . . .	29
3. Justificación. . . . .	29
4. Planteamiento del problema (pregunta de investigación). . . . .	29
5. Objetivos generales y específicos. . . . .	29
6. Hipótesis. . . . .	30
7. Material y métodos. . . . .	31
I. Clasificación de la investigación. . . . .	31
II. Criterios de selección. . . . .	31
a. Criterios de inclusión. . . . .	31
b. Criterios de exclusión. . . . .	31
c. Criterios de eliminación. . . . .	31
III. Definiciones operacionales. . . . .	32
IV. Ubicación del estudio. . . . .	32
V. Variables del estudio. . . . .	32
8. Tamaño de la muestra. . . . .	32
9. Análisis estadístico e interpretación de datos. . . . .	33
10. Ética. . . . .	33
11. Resultados. . . . .	33
12. Discusión. . . . .	46
13. Conclusiones. . . . .	49
14. Anexos. . . . .	50
15. Bibliografía. . . . .	56
16. Cronograma. . . . .	63

## 1. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Descrita por primera vez en 1918, la trombostenia de Glanzmann (TG) es un desorden hemorrágico hereditario raro, caracterizado por plaquetas de tamaño y número normal con alteración en la agregación plaquetaria. Las manifestaciones de sangrado pueden ser graves, poner en peligro la vida y tener requerimientos transfusionales elevados, alterando la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. En México sólo hay reportes de casos aislados. Se realizó este estudio con el objetivo de conocer las características clínicas y epidemiológicas, evolución y complicaciones que presentan estos pacientes. Se estudiaron los pacientes con diagnóstico de TG atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un periodo de 34 años. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión, prueba exacta de Fischer, T de students y curvas de supervivencia de Kaplan Meier y log Rank. Resultados: Se incluyeron en el estudio 15 pacientes. El género predominante fue el masculino, (relación 1.5:1). La edad promedio en meses al inicio de los síntomas y al diagnóstico fue de 14.74 (0-79) y de 29.2 meses (4-85) respectivamente. El diagnóstico se realizó por agregometría más inmunofenotipo en 10 pacientes, sólo por inmunofenotipo en 4 y sólo con agregometría en 1 paciente, 8 pacientes fueron tipo I (53.3%), 4 tipo II (26.6%), 2 tipo III (13.3%) y 1 no clasificable (diagnóstico por agregometría). Se presentó consanguinidad en un paciente (6.7%). Las principales manifestaciones de sangrado al diagnóstico fueron equimosis (80%), epistaxis (46.7%), gingivorragia (33.3%), petequias (33.3%) sangrado de tubo digestivo bajo (20%). El 86.7% de los pacientes mostraron anemia de leve a moderada. 50% fueron microcíticas y 14.3% hipocrómicas. 3 pacientes (20%) tuvieron complicaciones, el primero tenía TG tipo I, presentó alosensibilización a PG y falleció a los 10.1 años de edad por hemorragia subaracnoidea; el segundo paciente, también con alosensibilización a PG, y actualmente se encuentra vivo con un seguimiento de 14.1 años; el tercer paciente fue de tipo III, presentó alosensibilización a plaquetas e infección por VHC, falleciendo por choque séptico de foco pulmonar a los 8.2 años de edad. De los 12 pacientes que no presentaron complicaciones, 11 continúan con vida y 1 falleció por hemorragia pulmonar masiva. La mortalidad fue del 20% (3 pacientes). El 66% de los pacientes que presentaron complicaciones fallecieron contra el 8.3% de los que no presentaron complicaciones (p 0.08), esta falta de significancia estadística pudiera estar determinada por el tamaño pequeño de la muestra. Al analizar por subtipos, la mortalidad fue de 50% para los tipo I y III y de 0% para los tipo II. Los pacientes con TG tipo III, tuvieron el mayor número de requerimientos transfusionales y de hospitalizaciones, seguidos por los tipo I. Dado que el tipo III es un defecto cualitativo, es probable que el déficit funcional sea grave y esto explique los requerimientos transfusionales, hospitalizaciones y mortalidad elevados observados en este subtipo además de que una paciente presentó alosensibilización plaquetaria. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de complicaciones, alosensibilización e infecciones entre los pacientes que fallecieron y los que no, mostrando únicamente tendencia a la significancia (p 0.08) en los 2 primeros aspectos. Se analizó por T student el número total de transfusiones de PG que fue de 3.5 para pacientes vivos, contra 30.33 para los que fallecieron, (0.003) y de hospitalizaciones totales por sangrado que fueron de 5.5 para vivos, contra 34.66 para los que fallecieron (p 0.000). La curva de supervivencia global proyectada a 178 meses fue del 60%. Siendo de 77% en los pacientes que no presentaron complicaciones contra 34% en los que sí, (p .164) Conclusiones: La TG es una enfermedad rara, con antecedente de consanguinidad en el 6-7% de los casos, siendo el tipo I el más frecuente, con una mortalidad del 80% presentándose la mortalidad y complicaciones con mayor frecuencia en los subtipos I y III.

## **2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.**

### **TROMBASTENIA DE GLANZMANN (TG)**

#### **DEFINICIÓN**

Desorden hemorrágico hereditario raro caracterizado por plaquetas de tamaño y número normal con fallo en la superficie y que no presentan retracción del coágulo (1).

#### **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Es una enfermedad descrita por primera vez en 1918 (2) como "trombastenia hemorrágica hereditaria" (3). Se ha descrito además como caracterizada por la disminución en la retracción del coágulo, debido a una anomalía de las plaquetas (4).

El diagnóstico de TG incluye la ausencia de agregación plaquetaria como la falla primaria que fue establecida en 1964 por Caen y cols., por un reporte clásico de 15 pacientes franceses (5). Nurden y Caen en 1974 (6 y 7) realizaron un análisis electroforético de las plaquetas de éstos pacientes para mostrar la ausencia de glicoproteínas de membrana IIb (GPIIb) y IIIa (GPIIIa).

George JN y Caen clasifican en 1990 (8) estos pacientes con ausencia de la agregación plaquetaria y de la retracción del coágulo, como tipo I de la enfermedad; aquellos en los que se encontró ausencia de la agregación pero una retracción del coágulo residual, es tipo II de la enfermedad, variante que fue establecida por primera vez en 1987.

Es significativo, que la TG es ahora reconocida como el desorden de integrinas más frecuente (9).

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

La TG es una enfermedad muy rara (10); sin embargo es el desorden de disfunción plaquetaria y trombocitopatía cualitativa hereditaria más frecuente (11-13).

Éste desorden es relativamente frecuente en 5 tipos de población en el mundo: los gypsies de Francia, los judíos de Irak en Israel, los Árabes del Jordan y la India, y en Iran donde se registra el mayor número de reportes de casos (16,17,24). De la misma forma encontramos en la literatura algunos reportes correspondientes a estudios de 1 caso o serie de casos en Chile, México, Argentina (2,4,6,10,15,21-23,25-27,42,45,47,48,53).

En 1981, Khanduri y cols. (19) menciona la primer serie con 42 casos reportados en el sur de la India. En este mismo año, cerca de 100 casos de TG habían sido reportados en la literatura universal (18) y para 1990, ya eran 177 familias (de las cuales 113 fueron reportes de la literatura y 64 fueron vistos en el Hospital de Lariboisière, París por George JN y cols.) (8).

En el 2004, Toogeh G y cols. (24) describen la serie de casos más grande, con 382 pacientes en Iran diagnosticados en un centro único durante el periodo de 1969-2001, mostrando que en un país con una población de 60 millones, la prevalencia es de 1:200 000, la más alta reportada en el mundo.

Se ha considerado que la consanguinidad es el factor que tiene mayor contribución a la presentación clínica de la enfermedad (20,24). Agarwal y cols. (20) en una serie de casos, reporta en un periodo de 10 años, 20 pacientes de 16 familias no relacionadas que fueron detectados con TG. 12 familiares (75%) tuvieron historia de consanguinidad.

En el estudio de Toogeh G y cols. (24), la consanguinidad entre los padres fue de 87% (24).

El mismo estudio menciona que la edad promedio de presentación al diagnóstico fue de 8 años: 51% antes de los 6 años, 36% entre los 6 y los 15 años, y solo 13% subsecuente (24) y el de Agarwal reporta la edad promedio de presentación con sangrado es de  $2.21 \pm 1.34$  años (rango de 1 día – 5 años) (20).

Toogeh y cols., que tienen la serie más grande, reportan una relación hombre/mujer, 1.14:1. Aunque en algunos reportes más pequeños se sugiere una preponderancia por las niñas (1:1.4, 1:1.5) (8,20).

En México como en la mayoría de los países, se describe la TG como una entidad aparentemente muy rara, ocupa el 4to lugar en frecuencia entre las enfermedades hemorrágicas hereditarias después de la hemofilia clásica, enfermedad de von Willebrand y la hemofilia por deficiencia de factor IX (28).

Sin embargo, es probable que su diagnóstico no se establezca en muchos casos por carecer de la tecnología adecuada y tomando en consideración la existencia de un subregistro de los casos. En este país existen 2 artículos: uno de 1988, en el Hospital Universitario de Nuevo León (27), se describen 3 pacientes con TG: los 2 hermanos, varones de 9 y 8 años cuyos padres eran primos hermanos y una niña de 6 años que no cuenta con antecedente de consanguinidad y un reporte de un caso del Hospital Infantil de México (47).

## **GENÉTICA**

Es una enfermedad cuya herencia es autosómica recesiva (6,11) así que es aparente en homocigotos y los portadores son fenotípicamente normales (30).

Los genes que codifican GPIIb y GPIIIa han sido mapeados en el cromosoma 17q21 y el diagnóstico prenatal ha sido formado usando marcadores de polimorfismo en cromosoma 17 (17q12-21) (31 y 32).

En Internet, <http://sinaicentral.mssm.edu/internet/research/glanzmann>; existe una base de datos que muestra una lista de aproximadamente 100 mutaciones de la TG. Los genes  $\alpha$ IIb y  $\beta$ 3 son afectados y son los defectos postranscripcionales predominantes, la estabilidad de mRNA puede estar reducida. En resumen, la síntesis de integrinas ocurre en los megacariocitos con la formación del complejo  $\beta$ 3 en el retículo endoplásmico (ER). La falta de formación o plegamiento del gen produce una falla en el procesamiento en el aparato de Golgi y son rápidamente degradados intracelularmente. Deleciones e inserciones, mutaciones sin sentido o erradas son comunes en la TG.

La aplicación reciente del tamizaje de las mutaciones en las bases nacionales, primero en Italia y luego en la India, ha enfatizado cómo se muestran las mutaciones de los pacientes con TG en un país. Interesantemente 17 de 21 mutaciones de los candidatos fueron en el gen  $\alpha$ IIb en los pacientes italianos, mutaciones del  $\beta$ 3 con énfasis en el exon 4, aparece caracterizado en pacientes de la India. (9).

No existe en la literatura correlación entre alguna alteración genética y la severidad o las manifestaciones clínicas.

## **FISIOLOGIA PLAQUETARIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

Es importante recalcar algunos aspectos de la fisiología plaquetaria para poder entender adecuadamente el padecimiento: (30)

Las plaquetas son células enucleadas de forma discoide, de 2-3 $\mu$ m y su concentración normal en la sangre es de 150 a 440 x 10<sup>9</sup> /L.

Las plaquetas se producen en la médula ósea a partir de la misma célula progenitora UFC GEMM que las series eritroide y mieloide. Bajo la influencia de citocinas, esta célula progenitora se diferencia en células megacariocíticas. Se ha identificado dos etapas de maduración: la unidad formadora de brotes de megacariocito (UFB-Meg) y la unidad formadora de colonias de megacariocito (UFC-Meg). La interleucina 3 y el FEC-GM son factores de crecimiento que influyen sobre el número de megacariocitos en proceso de formación. La trombopoyetina E influye en las etapas de maduración de los megacariocitos, que incluye el tamaño final de las células y por tanto el número de plaquetas producidas. Los megacariocitos parecen liberar las plaquetas en grupos llamados proplaquetas. Cada megacariocito produce de 7 a 8 proplaquetas.

Las plaquetas tienen 4 regiones o zonas:

1.- *Zona periférica*: consiste en la membrana citoplásmica, cuya cubierta superficial llamada glucocálix, tiene varias glicoproteínas, proteínas y mucopolisacáridos que se absorben del plasma, incluyendo factores de coagulación V, VIII y fibrinógeno.

Las proteínas integrales pueden actuar como receptores para los estímulos implicados en la función de las plaquetas. Aproximadamente 30 de ellas se han identificado como glicoproteínas (GP I – XI).

La glicoproteína Ib es un receptor del factor de von Willebrand (vWf). Forma un complejo con GP IX en la membrana. Tiene dos cadenas llamadas  $\alpha$  y  $\beta$ . La cadena Iba llamada glucocalicina es más grande y sirve para enlace del vWf, trombina, y ristocetina.

El complejo glicoproteína IIb/IIIa es un receptor para fibrinógeno y otras proteínas adhesivas como la tromboespondina, la vitronectina y la fibronectina. Hay aproximadamente 50 000 copias por plaqueta. La glicoproteína IIb, la más grande, es una proteína de 2 cadenas. La  $\alpha$  está embebida en la doble capa fosfolípida, y la cadena  $\beta$  protruye de la superficie de la plaqueta. Parte de la cadena  $\beta$  es el antígeno de Bak. La glicoproteína IIIa es una cadena simple y se vincula con la porción gp IIb que está situada dentro de la doble capa fosfolípida. La porción superficial pequeña de la gp IIIa, contiene al antígeno p1. El complejo glicoproteína IIb/IIIa está oculto en las plaquetas en reposo y aparece cuando éstas se activan. Se requiere para la agregación de plaquetas.

El ácido araquidónico es un ácido graso insaturado, un componente principal de la porción fosfolípida de la membrana, es el precursor de estimulantes muy potentes que causan agregación de las plaquetas y constricción vascular.

2.- *Zona estructural*: constituida por microtúbulos y una red de proteínas. Las funciones son dar soporte a la membrana plasmática, mantener la forma discoide de la plaqueta en reposo y proporcionar un medio para el cambio de forma cuando la plaqueta se activa. Esta capa se llama trombostenina. La actina es la proteína más abundante, tiene dos formas, la G o globular y la F o filamentosa. La forma F consiste en varias moléculas G polimerizadas. La proteína fijadora de actina está fija al lado citoplasmático del complejo glicoproteína Ib/IX y ancla la actina a la membrana.

3.- *Zona de organelos*: contiene mitocondrias, partículas de glucógeno y cuando menos tres tipos de gránulos dispersos dentro del citoplasma:

a. Cuerpos densos: contienen mediadores de la función de las plaquetas y de la hemostasia que no son proteínas: ADP, ATP y otros nucleótidos, así como compuestos de fosfatos, iones de calcio y serotonina.

b. Gránulos alfa: son los más abundantes, contienen 2 grupos principales de proteínas:

A. Proteínas similares a las proteínas hemostáticas que se encuentran en el plasma. Algunas como el factor de von Willebrand y el factor V, se sintetizan en el megacariocito cuando se desarrollan las plaquetas. Otras como el fibrinógeno, se absorben del plasma y se empaquetan en los gránulos alfa.

B. Proteínas con diversidad de funciones, como factores de crecimiento, inhibidor de plasminógeno (PAI-1).

c. Gránulos lisosómicos: Contienen enzimas hidrolíticas.

#### 4. Sistema de membranas:

- a. Sistema canalicular abierto conectado a la superficie (SCA): que conducen desde la superficie de la plaqueta hasta su interior.
- b. Sistema tubular denso (STD): que se origina en el retículo endoplásmico rugoso del megacariocito. Es uno de los sitios de almacenamiento para iones de calcio.

Ambos se fusionan y son reguladores de la concentración de calcio

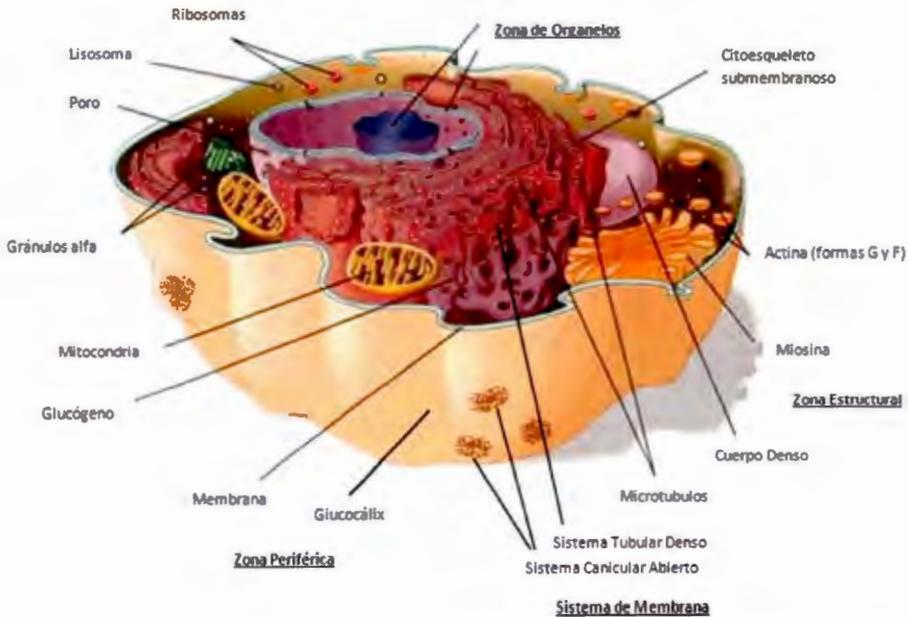


FIGURA 1. ESTRUCTURA PLAQUETARIA. Modificado de McKenzie S. Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno. 2000. pp. 582.

#### FUNCIONES DESEMPEÑADAS POR LAS PLAQUETAS EN LA HEMOSTASIA

1. Vigilancia pasiva del recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos respecto a posibles brechas y fracturas.
2. Cuando se producen lesiones y hay una ruptura real en la continuidad del recubrimiento de los vasos, las plaquetas reaccionan para formar el agregado conocido como tapón de plaquetas hemostático primario.

3. Los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas agregadas proporcionan una superficie de reacción para la formación de fibrina. La masa total de fibrina y plaquetas es el tapón hemostático secundario.
4. Las secreciones de las plaquetas ayudan a reparar los tejidos lesionados. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas, mitógeno almacenado en los gránulos alfa, estimula a las células musculares lisas y posiblemente a los fibroblastos a multiplicarse y sustituirse a las células dañadas por la lesión.

El tapón hemostático primario resulta de la transformación de las plaquetas de inactivas a activas, se forma en la secuencia específica de pasos que se son:

- a. **Adhesión de las plaquetas:** Es la adhesión de las plaquetas a algo más que otras plaquetas. Cuando el endotelio se lesiona se produce hemorragia y las plaquetas escapan de los vasos sanguíneos y fluyen al interior de los tejidos subendoteliales. Se pegan a componentes del subendotelio, el más importante son las fibras de colágena. La adhesión de las plaquetas a la colágena sólo se produce con ayuda del factor de von Willebrand y de la glicoproteína Ib de la membrana de la plaqueta.
- b. **Activación:** La adhesión de las plaquetas a las fibras de colágena a través del vWf desencadena una serie de cambios morfológicos y funcionales:
  - I. Bioquímica metabólica.
  - II. Forma.
  - III. Receptores de superficie.
  - IV. Orientación de los fosfolípidos de la membrana.

Una vez activada, la respuesta de la plaqueta se vuelve permanente.

Un agente que induce activación de la plaqueta se conoce como AGONISTA. Cada agonista se enlaza a un receptor de plaquetas específico y causa una serie de reacciones en el interior de la plaqueta.

Los cambios bioquímicos se inician cuando el factor vW y la colágena entran en contacto con el receptor de la glicoproteína Ib en la superficie de la plaqueta. Los productos resultantes son segundos mensajeros que penetran en el citoplasma de la plaqueta y transfieren la señal a las partes interiores de las células.

Tres enzimas de membrana que causan un movimiento rápido de los iones de calcio intracelular a partir de los sitios de almacenamiento en el sistema tubular denso.

- La fosfolipasa C.
- La fosfolipasa A<sub>2</sub>
- La adenilciclase.





## **FUNCIONES DEL CONTENIDO DE LOS GRÁNULOS**

Cada tipo de gránulo requiere un umbral de concentración de calcio en el citoplasma antes de que comience a secretar. El orden de menor a mayor concentración es de gránulos densos, gránulos alfa y luego los lisosomas.

Los gránulos densos contienen ADP, ATP, serotonina y calcio. La liberación al tejido circundante del ADP de los gránulos densos se considera de importancia primaria en la estimulación continua y en el reclutamiento de nuevas plaquetas al agregado.

El ADP extracelular se enlaza en un receptor de membrana específico de la plaqueta y está acoplado con la enzima adenilciclasa. Un efecto de éste enlace es causar que las reservas de calcio intracelular se desplacen de los sitios de almacenamiento al citoplasma. Otro efecto del enlace del ADP a su receptor es causar que los receptores de fibrinógeno (GP IIb/IIIa) aparezcan en la superficie de la plaqueta.

Finalmente las plaquetas forman una barrera que sella la lesión y evita la pérdida adicional de sangre. La barrera se llama TAPÓN HEMOSTÁSICO PRIMARIO, que es relativamente inestable y se desagrega con facilidad. Se estabiliza y ancla firmemente a la pared vascular por el proceso de HEMOSTASIA SECUNDARIA, la cual se inicia con la formación de fibrina alrededor de las plaquetas agregadas. La masa completa de plaquetas-fibrina se contrae entonces a un coágulo más firme, más cohesivo. La contracción se llama RETRACCIÓN DEL COAGULO, que al contraerse, se forma el suero. Se estima que la retracción del coágulo se produce por la vinculación de los pseudópodos de las plaquetas adyacentes entre sí con las tiras de fibrina. La activa y otras proteínas contráctiles dentro de los pseudópodos hacen que las plaquetas se contraigan. La retracción de coágulo es una masa cohesiva de plaquetas y fibrina que sella el vaso lesionado y evita la pérdida adicional de sangre.

## **TRASTORNOS CUALITATIVOS (FUNCIONALES) DE LAS PLAQUETAS**

Los defectos congénitos de la función plaquetaria han sido clasificados en enfermedades de la adhesión (enfermedad de von Willebrand y síndrome de Bernard-Soulier), de la agregación primaria (trombastenia), secreción, y de la actividad procoagulante (deficiencia del factor 3 plaquetario) (33).

La cifra de plaquetas suele ser normal, pero puede estar ligeramente disminuida en ciertas enfermedades.

El tiempo de hemorragia se encuentra característicamente prolongado y en los pacientes quienes también presentan trombocitopenia aumenta por encima de los límites esperados. Son normales las pruebas de detección para los factores de coagulación, el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y las pruebas de fibrinólisis.

Los trastornos funcionales de las plaquetas son hereditarios o adquiridos. El patrón de herencia suele ser autosómico recesivo.

#### Defectos hereditarios de las plaquetas

- A. Enfermedad de Bernard-Soulier.
- B. Enfermedad de von Willebrand.
- C. Trombastenia de Glanzmann.
- D. Enfermedad del fondo común de almacenamiento.
- E. Síndrome de la plaqueta gris.
- F. Actividad procoagulante defectuosa.
- G. Deficiencia de la ciclooxigenasa.

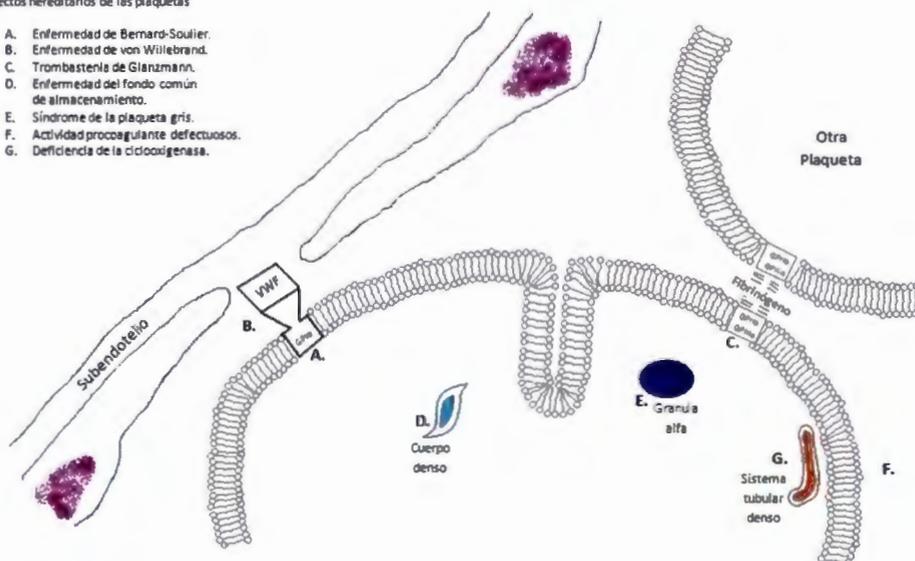


FIGURA 4. COMPONENTES ULTRAESTRUCTURALES VINCULADOS CON TRASTORNOS HEREDITARIOS EN LA FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS. Modificado de McKenzie S. Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno. 2000. pp.665.

## TRASTORNOS DE LA ADHESIÓN DE LAS PLAQUETAS

La adhesión a la colágena requiere la presencia de cantidades adecuadas tanto del factor de von Willebrand funcional como de la glicoproteína Ib en la membrana de la plaqueta. El factor de von Willebrand actúa como un "puente" para unir a las plaquetas a la colágena a través de la glicoproteína Ib.

Dos trastornos hereditarios en los cuales las plaquetas no se adhieren a la colágena son la enfermedad de Bernard-Soulier y la enfermedad de von Willebrand.

## TRASTORNOS DE LA SECRECIÓN DE LAS PLAQUETAS

Incluyen defectos en el contenido de los gránulos densos o alfa, defectos en los mecanismos de liberación de los gránulos y defectos en las enzimas necesarias para la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> a partir del ácido araquidónico. Los síntomas consisten en tendencias hemorrágicas que varían de grado moderado a leve.

Sus manifestaciones pueden ser diátesis hemorrágica y hemorragia excesiva. La cifra de plaquetas es normal y el tiempo de hemorragia es variable.

Se producen deficiencias en los gránulos densos como una de las manifestaciones de varios trastornos autosómicos recesivos raros como el Síndrome de Chediak-Higashi, el síndrome de Hermansky-Pudlak y el síndrome de Wiscott-Aldrich. Un carácter autosómico dominante caracterizado por la disminución aislada de gránulos densos se conoce como enfermedad del fondo común de almacenamiento.

El tiempo de hemorragia es prolongado y la prueba de agregación de las plaquetas es anormal con ADP, adrenalina y concentraciones escasas de colágena.

Un defecto en la vía de la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub>, particularmente una deficiencia en la enzima ciclooxigenasa, produce un patrón de agregación de plaquetas similar al observado en la enfermedad del fondo común de almacenamiento.

## **TRASTORNOS DE LA AGREGACION DE LAS PLAQUETAS**

La agregación de las plaquetas requiere la presencia de fibrinógeno y de la glicoproteína receptora IIb/IIIa en la membrana plaquetaria. Los trastornos congénitos en los cuales no hay respuesta de agregación primaria son la afibrinogenemia y la TG.

Las plaquetas de los pacientes con TG son deficientes en el complejo glicoproteínico IIb/IIIa, que forman el sitio para la adhesión del fibrinógeno a la superficie de la plaqueta (30 y 34) y es expresado abundantemente en la superficie de la plaqueta (aproximadamente 80 000 moléculas por plaqueta (35). Dicho receptor media la interacción de las plaquetas activadas con ligandos, incluyendo el fibrinógeno, el factor de von Willebrand, vitronectina y fibronectina (36).

Dicho complejo es una de las familias de integrinas de los receptores celulares involucrados en las interacciones para agregación (37 y 38). La base molecular es un defecto cuantitativo y/o cualitativo de la integrina αIIbβ3, el receptor que es mediador de la incorporación de plaquetas en la agregación del trombo al sitio del daño en el vaso. (9).

El sitio del receptor está oculto en las plaquetas en reposo y se hace "disponible" para enlace sólo después de la estimulación por ciertos agentes como ADP y trombina. Cuando el fibrinógeno se enlaza al receptor en presencia de calcio se convierte en el eslabón que conecta a las dos plaquetas y se produce entonces su agregación (30).

Cuando cualquiera de las glicoproteínas IIb o IIIa es defectuosa, se produce una deficiencia del complejo total porque la producción de una depende de la producción de la otra. Se presentan deficiencias de los antígenos como P1 y Bak normalmente presentes en el complejo IIb/IIIa. Algunos pacientes tienen una deficiencia de fibrinógeno en los gránulos alfa cuya causa es desconocida. Los pacientes con la enfermedad tienen de 5 a 20% del complejo en la superficie de las plaquetas (30).

Se ha demostrado que cultivos de células endoteliales de vena umbilical humana sintetizaban proteínas de membrana similares al complejo GP IIb/IIIa. La vena umbilical de un recién nacido con TG comparado con células endoteliales normales, no mostraron diferencia en la síntesis del complejo IIb/IIIa, lo que demuestra que la TG no es una "endoteliopatía" (39).

El sangrado ocurre en individuos con TG porque sus plaquetas no se unen al fibrinógeno y por lo tanto se impide la agregación y la formación del tapón en el sitio de daño del vaso (4).

## **CUADRO CLINICO**

Es un padecimiento hemorrágico moderado a grave, con manifestaciones de sangrado mucocutáneo. (9)

Los síntomas hemorrágicos pueden iniciarse en la lactancia y afectar regiones superficiales del cuerpo características de las anomalías de las plaquetas. Aunque suelen describirse de intensidad moderada, el sangrado puede ser grave y ocasionalmente mortal. Los síntomas no correlacionan con el grado de deficiencia de las proteínas y la severidad del sangrado puede variar en la misma familia (20,30,40).

Clinicamente, algunos reportes enfatizan la variabilidad del síndrome hemorrágico: algunos pacientes presentan sangrado mínimo al cepillarse los dientes (9).

Los sitios de sangrado de la TG son definidos como: púrpura, epistaxis, hemorragia gingival y menorragia, el sangrado gastrointestinal y la hematuria son menos frecuentes y pueden causar complicaciones serias. Es importante notar que los hematomas visibles, una característica de los desórdenes de la coagulación como la hemofilia, no son usuales. En la mayoría de los casos, los síntomas de sangrado se manifiestan tempranamente posterior al nacimiento (41 y 42).

La tendencia de sangrado de la TG decrece con la edad, aunque ocasionalmente la TG es diagnosticada tardíamente en la vida (9).

Solo raramente se ha demostrado hemorragia espontánea del SNC (9).

La menorragia grave es un problema clínico frecuente principalmente en mujeres en edad reproductiva y se asocia a una proliferación excesiva del endometrio causada por el dominio estrogénico (9) que puede ser resultado de la estimulación prolongada a estrógenos por ciclos anovulatorios, causando proliferación endometrial continua que posteriormente resulta en un sangrado abundante durante la menarca que algunas veces requiere manejo agresivo y hasta invasivo, requiriendo transfusiones en la mayoría de los casos (43 y 44).

En un estudio de seguimiento de 39 pacientes, en las mujeres, la principal indicación de transfusión fue menorragia, seguido de gingivorragia y epistaxis; en los hombres, epistaxis, gingivorragia, y circuncisión (45).

El sangrado gastrointestinal grave no es una manifestación hemorrágica frecuente por lo que se debe investigar una enfermedad de base (9). En México, se reportó un caso clínico de paciente masculino de 18 años con TG y úlcera gástrica rebelde a tratamiento a base de cimetidina, gel de hidróxido de aluminio y ranitidina, sucralfato, en quien con el empleo de la PG E2 se logra controlar la úlcera gástrica (47).

Un hematoma duodenal espontáneo ha sido reportado en TG (46).

La anemia por deficiencia de hierro es un problema frecuente, que se desarrolla insidiosamente por sangrado crónico (9). El estudio de Toogeh y cols. (24), mostró que los niveles de hemoglobina estaban reducidos en el 78.9% de los pacientes, con VMC bajo en el 66.8% lo que sugería anemia por deficiencia de hierro como causa de la anemia. En etapas tempranas, la cuenta de leucocitos era alta (más de 11 0000/um).

El sangrado secundario a trauma o a procedimientos quirúrgicos puede ser grave. El embarazo y en particular el parto representan un riesgo de sangrado grave (9).

Un neonato de 6 días de vida presentó hematuria seguido de una punción suprapúbica, quien fue diagnosticado con TG. Se cree que es el reporte de caso de menor edad en la literatura (48).

La hematuria no es un síntoma muy común en los pacientes con TG (49).

Se ha descrito un rash petequeal en neonatos con TG en pacientes de Israel y París (45).

En la tabla 1 se muestran las principales manifestaciones de sangrado reportados por Toogeh y cols., en una serie de 382 pacientes de Iran (24)



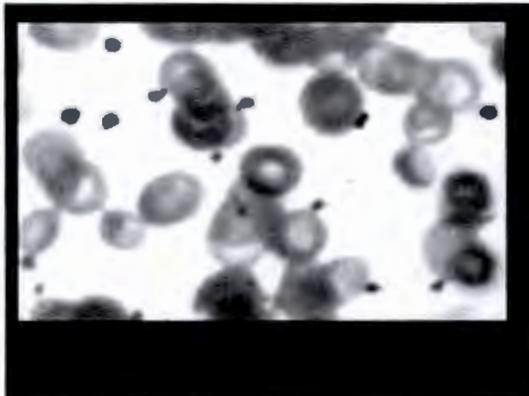
TABLA 1. MANIFESTACIONES DE SANGRADO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON TG.

Sítio de sangrado	Número de pacientes	Porcentaje
Epistaxis	190	49.7%
Gíngivorragia	87	22.8%
Equimosis	54	14.1%
Sangrado gastrointestinal	18	4.7%
Hematoma	18	4.7%
Menorragia	17	12.9%
Sangrado excesivo durante la circuncisión	14	3.6%
Sangrado excesivo durante cirugía	11	2.8%
Sangrado en sitio de punción	8	2%
Petequias y púrpura	4	1%
Sangrado de cordón umbilical	1	0.3%
Sangrado excesivo al alumbramiento	2	0.5%
Sangrado en SNC	1	0.3%
Hemartrosis	1	0.3%

(El número total es mayor de 382 porque algunos pacientes tuvieron más de un signo de sangrado):

## DIAGNOSTICO

1. FIGURA 5. FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICO CON AUSENCIA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA. Tomada de Calva-Rodríguez R. Úlcera gástrica crónica en un niño con TG: Utilidad de la prostaglandina E2. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1990;47:653-5.



Para comprender los estudios de laboratorio, analizaremos la metodología utilizada en estos procedimientos: (9)

## ESTUDIOS DE LABORATORIO DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

### *CONTEO DE PLAQUETAS*

Las plaquetas se pueden contar por métodos manuales o automatizados. Los procedimientos descritos comúnmente son:

1. Rees y Ecker.
2. Brecker-Cronkite

Es necesario correlacionar el conteo con la concentración de plaquetas en un frotis de sangre periférica. Normalmente se ven de 8 a 20 plaquetas por campo a un aumento de 1000x.

### *TIEMPO DE HEMORRAGIA*

Es una medición in vivo de la hemostasia primaria: se hace una incisión en la piel y se mide con un reloj el tiempo que tarda la hemorragia en detenerse.

El método de Ivy modificado produce un corte de longitud y profundidad estandarizado además de la estasis producida por el manguito de presión. En la actualidad es el método de elección. El tiempo de hemorragia normal con el método de la plantilla es de 1 a 9 minutos. Por lo tanto, mide la capacidad de las plaquetas para formar un tapón hemostático primario. Los defectos en la capacidad de las plaquetas para adherirse, agregarse o liberar influyen en el tiempo de hemorragia. La trombocitopenia también causa una prolongación del tiempo de hemorragia.

### *PRUEBA DE RETRACCIÓN DEL COAGULO*

Consiste en observar la retracción de un coágulo en un tubo de ensayo 24 horas después de extraerse la sangre. La retracción del coágulo depende de un número adecuado de plaquetas funcionalmente normales.

TABLA 2. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN ALGUNOS TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS (30).

Trastorno	Porción anormal de la plaqueta	Cifra de plaquetas	Tiempo de hemorragia	Retracción del coágulo	Otras
Síndrome de la plaqueta gris	Deficiencia de gránulos alfa	N	N	N	Plaquetas agranulares
Enfermedad de Bernard-Soulier	Glicoproteína de membrana Ib o IX	N o ↓	↑	N	Plaquetas gigantes.
Enfermedad de von Willebrand	Ninguna (anormalidad de factor del plasma)	N	↑	N	
Enfermedad de Glanzmann	Glicoproteína de membrana IIb y IIIa	N	↑	Ausente	
Deficiencia del Fondo común de almacenamiento	Deficiencia de gránulos densos	N	↑ o N	N	

N = normal; ↑ = aumentado; ↓ = disminuido.

### PRUEBA DE AGREGACIÓN DE LAS PLAQUETAS

Es un prueba in Vitro de la capacidad que tienen éstas para agregarse con ciertos agonistas. Se indica en pacientes quienes tienen tiempos de hemorragia prolongados en presencia de cifras normales de plaquetas. Se mide espectrofotométricamente y se registra con una agregómetro de plaquetas. La agregación se mide como una disminución en la densidad óptica (absorbancia) de la suspensión de plaquetas.

La agregación se puede expresar como porcentaje de transmitancia de luz, que es el logaritmo negativo de la densidad óptica. Los reactivos de agregación usados más frecuentemente en la clínica son:

ADP

Adrenalina.

Colágena.

Ristocetina (antibiótico conocido por causar trombocitopenia).

Trombina

Ácido araquidónico.

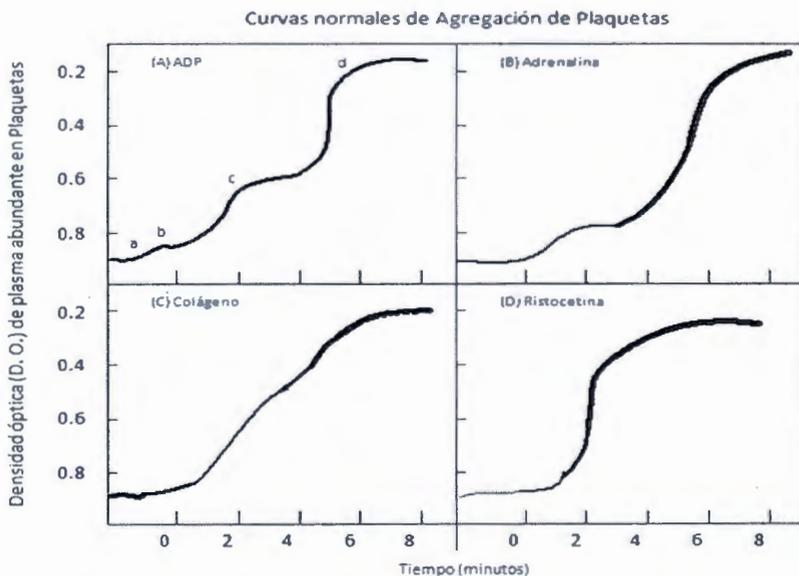


FIGURA 6. CURVAS DE AGREGACIÓN DE LAS PLAQUETAS A LOS AGONISTAS COMÚNMENTE USADOS: ADP, ADRENALINA, COLÁGENA Y RISTOCETINA. Modificado de McKenzie S. Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno. 2000. pp. 597.

Curvas normales clásicas obtenidas por cada uno de los 4 primeros que son los reactivos comunes son:

El **ADP** en una concentración óptima y la adrenalina producen curvas bifásicas.

La curva obtenida con ADP depende de la concentración del reactivo.

La **adrenalina** requiere de la síntesis de tromboxano  $A_2$  para estimular la agregación secundaria y la secreción.

La curva de la **colágeno** es una onda simple de agregación, induce a las plaquetas a secretar y formar tromboxano  $A_2$ .

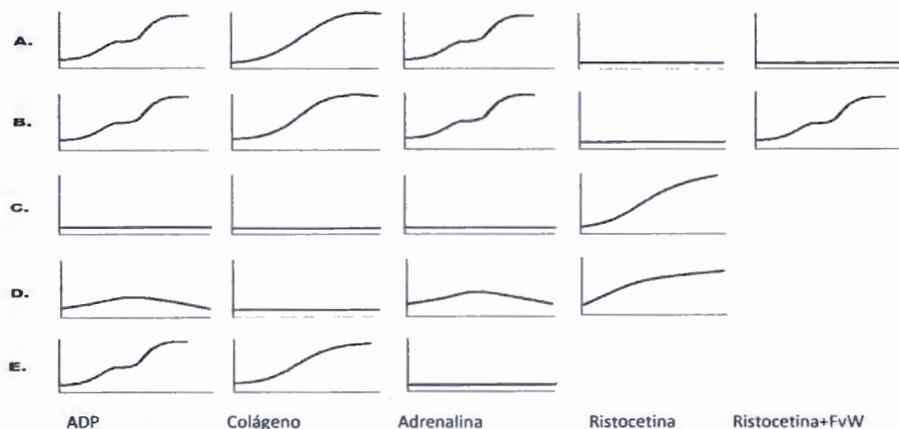
La agregación normal de las plaquetas con los agonistas mencionados también depende de las cantidades adecuadas de receptores GP IIb/IIIa en la superficie de la plaqueta y del fibrinógeno.

Los defectos en la liberación del ADP o en la formación de tromboxano  $A_2$  resultan en agregación primaria que se desagrega y retorna a la línea basal.

La agregación anormal con colágena refleja la incapacidad para liberar el ADP o para formar tromboxano A<sub>2</sub> o ambas cosas.

El mecanismo de respuesta con **ristocetina** consiste en la producción de aglutinación de las plaquetas. Se requiere factor vW y glicoproteína Ib. La acción de liberación no se mide. La curva puede mostrar una o dos ondas.

La agregación anormal de las plaquetas en respuesta a uno o más agonistas se ve en varios trastornos de la función plaquetaria. Es particularmente útil como auxiliar en el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, de la enfermedad de Bernard-Soulier y de la TG.



- A. Enfermedad de Bernard-Soulier
- B. Enfermedad de von Willebrand
- C. TG
- D. Enfermedad del Fondo común de almacenamiento  
Ingestión de aspirina  
Uremia  
Deficiencia de tromboxano A<sub>2</sub>
- E. Enfermedad mieloproliferativa

FIGURA 7. PATRONES DE AGREGACIÓN DE LAS PLAQUETAS EN TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA. Modificado de McKenzie S. Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno. 2000. pp. 666

## ALTERACIONES DE LABORATORIO EN TG

En la TG, la cifra de plaquetas y su morfología son normales, pero el tiempo de hemorragia está notablemente prolongado lo cual indica disfunción plaquetaria, (30 y 49). Es el único trastorno en el que la agregación plaquetaria es inefectiva a todos los agonistas, como ADP, adrenalina o colágena, que depende de la secreción de ADP y tromboxano A<sub>2</sub> para la agregación (50). Sin embargo, se produce agregación normal con ristocetina (51), esto es debido a que el complejo GP IIb/IIIa de la superficie de la

plaqueta es esencial para la agregación plaquetaria normal pero no forma parte en la aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina (52).

La prueba de retracción del coágulo también es anormal (8). Aunque ya no se considera una prueba útil en el laboratorio (30), una retracción del coágulo anormal es raramente observado en otros desórdenes (9). Este requiere la adhesión de las plaquetas a la fibrina a través del complejo de glicoproteína IIb/IIIa. Del lado citoplásmico de la plaqueta, el complejo está enlazado a proteínas contráctiles de su citoesqueleto. Se considera que estas proteínas proporcionan la fuerza para la contracción del coagulo de fibrina. (30)

La deficiencia de la glicoproteína IIb/IIIa debe ser confirmada en sospecha de la enfermedad y se realiza por citometría de flujo con anticuerpos monoclonales (46).

### ■ Inmunofenotipo

GLICOPROTEÍNA	ANTICUERPO MONOCLONAL
IIB	CD 41
IIIA	CD 61
IB IX	CD 42

Lee y cols. en 1981 (51 y 54) han dividido a la trombastenia en tipo I y II, dependiendo de la ausencia o deficiencia de complejo de glicoproteína IIb/IIIa que son detectados por CD 61. La citometría de flujo muestra expresión variable de GP IIb/IIIa por CD61 y CD41 en pacientes con TG en la base de niveles de CD 61:

La tipo I tiene una deficiencia total del complejo GP IIb/IIIa o con menos del 5% y a veces deficiencia de inmunoprecipitación del fibrinógeno.

La tipo II es una deficiencia parcial del complejo GP IIb/IIIa (5-20%) y la presencia de fibrinógeno intraplaquetario. De cualquier forma, estudios recientes han demostrado cuentas pequeñas de GP IIb/IIIa en pacientes tipo I.

Existe un tipo III que es una variante en el que usualmente hay receptores disfuncionales con casi normales niveles de GP IIb/IIIa (55).

Existe variabilidad en los subtipos encontrados en varios grupos étnicos. El tipo I es relativamente frecuente en los Judíos Irakies y en árabes residentes en Israel. El tipo II es más frecuentemente encontrado en la población japonesa; no habiendo estudios de esto en la población del norte de la India (56-60).

Otro método propuesto es por la técnica de fosfatas inmunoalcalina (APAAP) para analizar la biosíntesis de GP en megacariocitos (53).

## DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Dentro de los diagnósticos diferenciales encontramos defectos de la agregación plaquetaria específicos del adenosin difosfato (ADP) o del colágeno, implicando anomalías de los receptores primarios y de las vías de señalización. Defectos en la segunda vía de la agregación del ADP o en la respuesta al colágeno, puede implicar todo un pool de enfermedades, así como estados de ausencia de secreción de ADP en sus gránulos.

Las deficiencias de las plaquetas en respuesta al ácido araquidónico pueden llevar a anomalías en la formación de tromboxano A<sub>2</sub> o defectos temporales de la función plaquetaria agudizado al ingerir aspirina. (9)

La aglutinación plaquetaria normal inducida por ristocetina y el tamaño normal de las plaquetas descartan de estos padecimientos al síndrome de Bernard Soulier. Las trombocitopenias son descartadas por cifra normal en la cuenta plaquetaria. Los tiempos de coagulación normales excluyen a enfermedades que afectan la función plaquetaria como son la afibrinogenemia congénita y la enfermedad de von Willebrand (9).

La TG adquirida es un desorden raro dado por la inhibición del receptor GP IIb/IIIa por autoanticuerpos desarrollados en pacientes con púrpura trombocitopenia autoinmune, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, Mieloma Múltiple o enfermedad de Castleman. Se ha descrito el caso de TG adquirida durante una terapia prolongada de inmunosupresión después de trasplante de órgano sólido. (trasplante cardiaco ortotópico en una niña de 15 meses) (62).

Se ha reportado una agregación plaquetaria anormal en pacientes con leucemia promielocítica, entidad que se caracteriza por la traslocación del cromosoma 15-17, y en algunos pacientes, el sitio de ruptura es en 17q21 que es la localización de los genes  $\alpha$ IIb y  $\beta$ 3 que codifican para la síntesis de las integrinas de las glicoproteínas IIb/IIIa (61).

## TRATAMIENTO

Los sangrados locales pueden ser tratados con medidas locales, como son sellos de fibrina. La epistaxis y la gingivorragia son controladas en la mayoría de los pacientes con taponamientos nasales o con la aplicación de gelfoam con trombina tópica. Un cuidado dental es esencial para prevenir gingivorragia. Para las extracciones dentales, o para hemorragia acompañante de pérdida de dentadura decidua, la hemostasia puede ser lograda con la aplicación de tablillas de plástico (9).

Se requiere transfusión de plaquetas cuando hay hemorragia activa o intensa, cuando el sangrado no responde a medidas locales y/o agentes antifibrinolíticos, o previo a la realización de procedimientos invasivos o quirúrgicos. (63,64).

Los procedimientos locales, esteroides y agentes antifibrinolíticos pueden ser usados en su tratamiento. El tratamiento local como es la cauterización puede incrementar el riesgo de sangrado iatrogénico (10 y 65).

La menorragia grave puede ser efectivamente tratada con dosis altas de progesterona. Debe llevarse tratamiento de mantenimiento con píldoras anticonceptivas (66).

Dependiendo de las variaciones en la severidad y frecuencia de los episodios de sangrado, la mayoría de los pacientes con TG reciben transfusiones sanguíneas (40).

El estudio de Toogeh y cols. (24) mostró que de 382 pacientes diagnosticados, todos habían tenido al menos un episodio de sangrado, el 80% recibió mínimo 1 transfusión para controlar los síntomas de sangrado.

El factor VIIa recombinante (rFVIIa) ha sido usado exitosamente en TG (9): Tengborn y Petruson en 1996 (10), reportaron por primera vez el uso de factor VIIa recombinante exitosamente en un niño con TG con epistaxis grave. Puede usarse como una indicación primaria (67) o representa una alternativa en el temprano cese de sangrados, especialmente en pacientes con anticuerpos y/o historia de refractariedad a las transfusiones (63). Este es usado en asociación con agentes antifibrinolíticos.

Hay casos adicionales reportan su uso profiláctico en pacientes sometidos a eventos quirúrgicos con desordenes congénitos funcionales de las plaquetas incluyendo TG, síndrome de Bernard Soulier, y (pseudo) enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario y trombocitopatías secundarias a uremia o síndromes mielodisplásicos (68).

Existe un reporte que describe el uso de rFVIIa para prevenir sangrado seriõ durante y posterior a una cirugía a corazón abierto en un niño con TG. Este caso es único porque muestra la administración de dosis pequeñas de rFVIIa para facilitar una cirugía de corazón abierto en un paciente con TG. De cualquier forma, refiere que su experiencia debe ser confirmada con estudios clínicos para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento (69).

La hipótesis de el mecanismo del acción de rFVIIa es que activa la coagulación en la superficie plaquetaria, activa los factores IX y X y a su vez aumenta la generación de trombina (70).

La poca frecuencia de la TG hace difícil la realización de estudios clínicos controlados. En la literatura hay muy poca información sobre el riesgo de eventos trombóticos con uso de rFVIIa (71), además se reporta que los niños con TG tiene una respuesta variable e impredecible al uso de rFVIIa (72). En conclusión, la eficacia del factor VIIa recombinante en niños con TG ha sido cuestionada (9).

No se dispone de tratamiento específico para los pacientes con trombostenia y en los casos poco comunes se ha practicado trasplantes de médula ósea, en el primer reporte, los donadores eran familiares y el trasplante fue exitoso (40). El trasplante alogénico de médula ósea ha sido exitosamente implementado en casos de TG tipo I, y es una opción potencialmente curativa (73 y 74).

## COMPLICACIONES ASOCIADAS

El hecho de que la mayoría de los pacientes reciban transfusiones de concentrados eritrocitarios y/o plaquetas en más de una ocasión, hace que se produzcan isoanticuerpos reactivos parecidos a  $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$ . Los anticuerpos son antígeno-específicos y son producidos de diferentes epítopes en las integrinas. Ellos pueden bloquear la agregación plaquetaria.

Cuando están presentes a títulos altos, los anticuerpos causan que los pacientes sean refractarios a otras transfusiones (33 y 54). Por ello la decisión de transfusión en estos pacientes debe ser muy meditada y reservada a los casos estrictamente necesarios (25).

Los resultados por citometría de flujo usando pruebas específicas para glicoproteínas indican que la TG interfiere con la agregación de plaquetas normales in vitro y que es mayor la cantidad necesaria de plaquetas circulantes para corregir el tiempo de sangrado (75).

Los anticuerpos pueden ser removidos previos a un procedimiento quirúrgico por inmuoabsorción en Proteína A Sefarosa, aunque es un método complejo que solo se realiza en centros especializados (76).

## CONSEJO GENÉTICO

Los procedimientos que permiten un rápido tamizaje para detectar mutaciones pueden ser usados solo en grupos étnicos con alta consanguinidad, este incluye el análisis enzimático con restricción alelo específico (ASRA) (77).

El diagnóstico prenatal se da con la medición del número de receptores  $\alpha\text{Ib}\beta\text{3}$  en las plaquetas de sangre de cordón, pero es un procedimiento que tiene alto riesgo de sangrado y aborto espontáneo (78).

Por lo tanto, es mejor identificar primero la lesión genética en la familia en cuestión (9).

Referente al consejo genético, debe darse con las siguientes reservas:

1. Cuando el tamizaje da una mutación simple en una población étnica, la ausencia de un segundo defecto de Glanzmann puede ser indetectable.
2. Los individuos con la misma mutación pueden diferir en la frecuencia y severidad del sangrado.

Además, mediante la citometría de flujo, es posible que niveles bajos de GP IIb/IIIa en miembros de la familia pueda reflejar su status como portadores (79)

## **PRONÓSTICO**

El pronóstico de los pacientes con TG es excelente. Aunque los eventos de sangrado pueden ser graves y poner en peligro la vida, el tratamiento de soporte, la prevención de crisis de sangrado y la corrección de la anemia resuelven estos problemas (43). La mortalidad se refiere como indetectable (24).

## **3. JUSTIFICACIÓN:**

La TG es un desorden hemorrágico hereditario, que aunque es raro, en pacientes que lo presentan pueden tener múltiples y frecuentes manifestaciones de sangrado, sangrados graves que ponen en peligro la vida, y elevados requerimientos transfusionales, lo que altera la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. Dado que se trata de una enfermedad rara, en México sólo se han realizado reportes de casos aislados, y desconocemos la frecuencia, epidemiología manifestaciones clínicas, complicaciones y evolución de estos pacientes, por lo que es importante conocer estas características en una serie mayor de pacientes, aproximadamente 12-15 pacientes, que han sido atendidos en el INP en un periodo de 34 años, siendo que en México no existen reportes de series sino solo de casos aislados y es posible que la evolución de los pacientes en México, tenga características que puedan ser diferentes a las reportadas internacionalmente.

## **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)**

Cuales son las características clínicas y evolución de los pacientes con TG atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVOS GENERALES:**

- Conocer las características clínicas, epidemiología, evolución, complicaciones secundarias a la enfermedad y a la terapéutica, en pacientes con diagnóstico de TG atendidos en el servicio e Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 1975 al 31 de diciembre de 2008.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Clasificar a los pacientes con TG en tipo I y II, para conocer qué tipo de TG es la más frecuente en la población estudiada y comparar la evolución entre estos dos grupos.

- Determinar en qué porcentaje de la población estudiada existe el factor de consanguinidad como asociado, así como factores epidemiológicos como edad de presentación más frecuente y sexo en relación a la clasificación como tipo I y II.
- Identificar si dentro del cuadro clínico inicial es más frecuente la presentación de sangrado mucocutáneo exclusivo o en otros sitios en alguno de los tipos de TG.
- Conocer los requerimientos transfusionales de estos pacientes, y la frecuencia de complicaciones relacionadas a la transfusión.
- Identificar las variables independientes que se pueden asociar a un pronóstico adverso como presencia de hemorragias graves, muerte, y complicaciones relacionadas a la transfusión.
- Mostrar si las muertes registradas son asociadas a la patología de base o independientes a la misma.

## **6. HIPÓTESIS.**

- La TG tipo I es la más frecuente en la población estudiada.
- Las manifestaciones de sangrado y complicaciones serán mayor en pacientes con TG tipo I que en los tipo II.
- La TG tipo I manifiesta sangrado mucocutáneo como cuadro clínico inicial más frecuentemente.
- En la TG tipo I, la consanguinidad asociada es menor de 75% y 87% de la población estudiada comparado a lo mencionado con la literatura universal en cuanto a la TG (sin tipificarse); la edad de presentación más frecuente es menores de 8 años y el sexo predominante es igualmente afectado en mujeres que hombres.
- Los pacientes con TG tipo I requieren mayor número de transfusiones.
- Los requerimientos transfusionales elevados es uno de los principales factores asociados a complicaciones y mortalidad.
- La frecuencia de hemorragias graves y mortalidad puede ser mayor a la reportada en la literatura en el que se reporta mortalidad de 0% y si la causa de muerte es asociada a la patología de base o independiente a ésta.
- La complicación más frecuente asociada a transfusiones es la alosensibilización.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **I. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Retrospectivo

Comparativo

Observacional

Longitudinal

Correspondiente a estudio de una cohorte retrospectiva

### **II. CRITERIOS DE SELECCION**

#### **a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1) Niños menores de 18 años
- 2) Cualquier género
- 3) Con diagnóstico de TG, atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1975.

#### **b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que además presenten:

- 1) Alteración en la agregación plaquetaria secundaria a uso de fármacos.
- 2) Coexistencia de otra coagulopatía
- 3) Pacientes con TG adquirida, que es un desorden raro dado por la inhibición del receptor GP IIb/IIIa por autoanticuerpos desarrollados en pacientes con púrpura trombocitopenia autoinmune, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, Mieloma Múltiple o enfermedad de Castleman.

#### **c. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- 1) Pacientes que abandonaron su seguimiento y/o tratamiento o se trasladaron a otra institución. Se incluyen en el análisis hasta el momento de su última consulta u hospitalización.

### **III. DEFINICIONES OPERACIONALES:**

#### **TG**

Trastorno hereditario de la coagulación que se caracteriza por la presencia de sangrado mucocutáneo, en el cual la cifra de plaquetas y su morfología son normales, tiempos de coagulación normales, pero el tiempo de sangrado, y/o retracción del coágulo prolongados, con torniquete positivo, lo cual indica disfunción plaquetaria, corroborado con agregometría y/o inmunofenotipo. En la agregometría la agregación plaquetaria es inefectiva con agonistas como ADP, adrenalina, colágena, tromboxano, sin embargo, se produce agregación normal con ristocetina y/o el inmunofenotipo muestra deficiencia de GP IIb/IIIa, detectado mediante anticuerpos monoclonales (CD41 y CD61).

#### **Clasificación de la TG**

Tipo I: Tiene una deficiencia total del complejo GP IIb/IIIa o con menos del 5% y a veces deficiencia de inmunoprecipitación del fibrinógeno.

Tipo II: Es una deficiencia parcial del complejo GP IIb/IIIa (5-20%) y la presencia de fibrinógeno intraplaquetario.

Tipo III: Es una variante en la que hay receptores disfuncionales con niveles casi normales niveles de GP IIb/IIIa

### **IV. UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Se recopiló la información sobre las variables, mediante la revisión de expedientes de pacientes del INP diagnosticados en el Servicio de Hematología con TG desde enero de 1975 hasta el 31 de diciembre del 2008

### **V. VARIABLES DEL ESTUDIO**

En el anexo I se enlistan las variables analizadas y sus definiciones operativas, y en el anexo II se clasifican las variables, y se establece la unidad de medición y valores de referencia cuando procede.

Se recolectó la información en una hoja de captación de datos diseñada ex profeso para el estudio (ver anexo 3)

### **8. TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Debido a que se trata de una enfermedad rara, se incluyeron todos los pacientes con TG atendidos en el servicio de hematología a partir de 1975.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.

Se recolectó la información en una base de datos creada para los fines del estudio, se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 17 para Windows. La información obtenida se analizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión mediante promedio  $\pm$  desviación estándar en el caso de variables numéricas continuas con distribución gaussiana, Para las variables categóricas se utilizaron proporciones, porcentajes, prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher y prueba t-Student para variables numéricas. El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan Meier y log rank.

## 10. ÉTICA.

No se realizaron maniobras por tratarse de un estudio observacional y retrospectivo. La información obtenida en este documento se utilizará con fines de investigación manteniendo confidencialidad de los pacientes.

## 11. RESULTADOS

Se realizó la revisión de los expedientes de 18 pacientes con diagnóstico de TG atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 34 años, 15 de estos pacientes cumplieron con los criterios de selección y fueron considerados para nuestro estudio.

Se encontraron los siguientes datos:

El género predominante fue el masculino, encontrándose en 9 de los 15 pacientes, que da una relación masculino:femenino de 1.5:1.

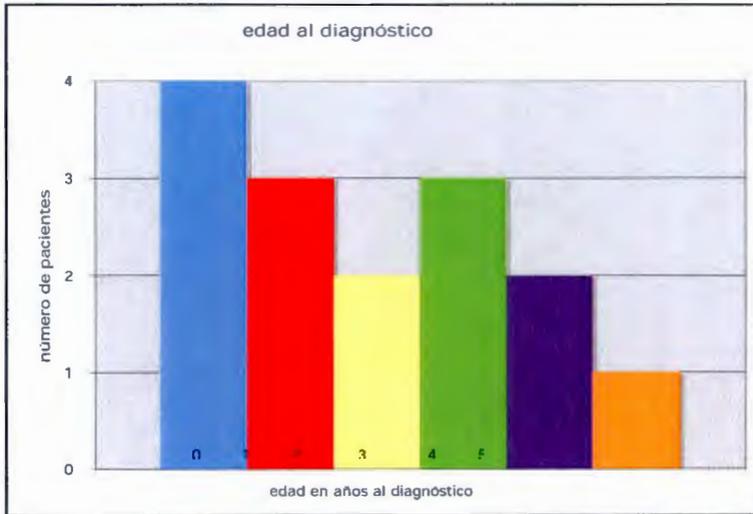
La edad promedio en meses al diagnóstico fue de 29.2 meses (intervalo de 4 a 85). La tabla 3 muestra el porcentaje de pacientes por edad al momento de diagnóstico.

TABLA 3. EDAD EN MESES AL DIAGNÓSTICO Y EL PORCENTAJE QUE REPRESENTA CADA GRUPO DE EDAD

Edad en meses al diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje
Menores de 12	4	26.6
12 a 23	3	20
24 a 35	2	13.3
36 a 47	3	20
48 a 59	2	13.3
60 o mayores	1	6.6

El gráfico A muestra la distribución de la población de pacientes según la edad al diagnóstico.

GRAFICO A. EDAD DE PACIENTES AL DIAGNÓSTICO



La edad en meses promedio al inicio de los síntomas fue de 14.74 meses (intervalo de 0 a 79).

El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue de 14.46 meses (4-42).

El lugar más frecuente de procedencia de los pacientes fue el Distrito federal con 7 pacientes que equivalen al 46.7% de los mismos. El resto fueron referidos de solo 3 estados de la República (2 de Hidalgo, 2 de Guanajuato y 4 del Edo de México).

Según el reporte por inmunofenotipo, se clasificaron 8 pacientes (53.3%) como TG tipo I, 4 (26.6%) tipo II, 2 (13.3%) tipo III y 1 no fue clasificable (ya que su diagnóstico se realizó solo por agregometría).

Solo se refirió consanguinidad en un paciente, lo que representó el 6.7% de los casos.

En la tabla 4 se enlistan las manifestaciones de sangrado al diagnóstico, las más frecuentes fueron equimosis, epistaxis, gingivorragia, petequias y púrpura húmeda por orden de frecuencia.

**TABLA 4.**  
**MANIFESTACIONES DE SANGRADO AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON TG DEL INP**

Sitio de sangrado	Número de pacientes	Porcentaje
Equimosis	12	80%
Epistaxis	7	46.7%
Gingivorragia	5	33.3%
Petequias	5	33.3%
Sangrado gastrointestinal bajo	3	20%
Sangrado en sitio de punción	3	20%
Metrorragia	2	12.9%
Sangrado gastrointestinal alto	1	6.7%
Hemorragia conjuntival	1	6.7%
Púrpura húmeda	1	13.3%
Hematuria	1	6.7%
Hemartrosis	1	6.7%
Choque hipovolémico	0	0%

(El número total es mayor de 15 porque algunos pacientes tuvieron más de un signo de sangrado):

En la tabla 5 se encuentran los resultados obtenidos en la biometría hemática al diagnóstico.

**TABLA 5.**  
**RESULTADOS DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA DE INGRESO DE LOS PACIENTES CON TG**

Parámetro medido	Número de pacientes en quienes se realizó la medición	Valor promedio	Valor Mínimo	Valor Máximo
Hemoglobina	15	10.307	6.0	14.2
Hematocrito	15	30.967	20	40.1
Reticulocitos	7	2.164	0.20	5.6
VCM	14	77.48	59	88
CMH	14	31.650	23.9	35.4
Leucocitos	15	12830	5500	45600
Neutrófilos totales	15	5154	1432	18696
Plaquetas	15	265000	130000	493000

La frecuencia de anemia al diagnóstico fue de 86.7% de los pacientes (13 pacientes), la Hb promedio fue 10.3 (6 a 14.2): 5 pacientes tuvieron anemia moderada, 8 leve y ninguno presentó anemia grave. La anemia fue arregenerativa en el 71.4% de los pacientes.

El VCM promedio fue de 77.48 (55-88) teniendo anemia microcítica el 50% de los pacientes. La CMHb en promedio fue de 31.65 (23.9 a 35.4) mostrándose hipocromía en el 14.3%.

La cifra de leucocitos fue normal en un 73.3% de los paciente, 4 pacientes presentaron alteración en la cuenta de neutrófilos, 3 con neutrofilia y 1 con neutropenia leve.

La cifra de plaquetas al diagnóstico fue normal en el 80% de los pacientes, ya que 3 pacientes mostraron en la biometría hemática inicial trombocitopenia leve con plaquetas entre 130 mil y 135mil, sin embargo en las biometrías hemáticas subsecuentes las plaquetas estuvieron dentro de límites normales.

En la tabla 6 se muestran las pruebas de coagulación realizadas a los pacientes

**TABLA 6.**  
**PRUEBAS DE COAGULACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON TG**

Prueba	Número de pacientes a que se realizó	Valor promedio	Valor mínimo	Valor máximo
TP	15	94.48	86	111.1
TPT	15	32.20	26	39.6
Retracción del coágulo	8	34.5	20	56

Los tiempos de coagulación, el TP y TPT se encontraron dentro de valores normales en todos los pacientes.

El tiempo de sangrado estuvo prolongado en el 100% de los pacientes estudiados (13 de 13).

La retracción del coágulo se encontró prolongada en el 91% de los pacientes (10 de 11 pacientes estudiados)

El torniquete fue positivo en el 33% de los casos (3 de 9 pacientes estudiados)

El diagnóstico se realizó por agregometría más inmunofenotipo en 10 pacientes, solo con agregometría en 1 paciente y solo con inmunofenotipo en 4.

En la tabla 7 se muestra el inmunofenotipo de los pacientes y la tabla 8 se realiza una comparación del inmunofenotipo promedio de pacientes, controles y padres.

**TABLA 7. INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON TG**

Receptor	Número de pacientes en que se realizó	Valor promedio	Valor mínimo	Valor máximo
CD41	14	13.89	0	40.3
CD42	14	72.63	16.1	99
CD61	10	12.63	0	45

TABLA 8. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DEL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES, CONTROLES, PADRE, MADRE

Receptor	Pacientes	Controles	Padres	Madres
CD41	13.89	65.26	24.25	44.72
CD42	72.63	73.3	55.45	52.15
CD61	12.63	80.11	62.56	81.60

En la tabla 9 se muestran los valores mínimos, máximos y promedios de transfusiones de paquete globular y concentrados plaquetarios, así como hospitalizaciones de los pacientes con TG

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS EN PACIENTES CON TG POR SUBTIPOS

	TG I	TG II	TG III	No clasificable	Total
Genero					
Femenino	2	2	1	1	6
Masculino	6	2	1	0	9
Edad en meses al inicio de síntomas	5.6 (0-26)	21.1 (0.1-53)	45.5 (12-79)	0	14.74 (0-79)
Edad en meses al diagnóstico	24.6 (7-49)	31.2 (8-58)	56 (27-85)	4	29.2 (4-85)
Consanguinidad	14%	0%	0%	0%	6.7%
Transfusiones totales CE	9.1 (0-30)	1.25 (0-5)	26(0-53)	2	8.87 (0-53)
Transfusiones por año CE	0.98 (0-3.2)	0.1 (0-0.3)	4.5(0-9)	0.6	1.18 (0-9)
Transfusiones totales CP	14.2 (0-30)	6.5 (0-23)	18.5(0.1-37)	2	11.94 (0-37)
Transfusiones por año CP	1.75 (0-3.2)	0.57 (0-1.5)	3.2 (0.1-6.3)	0.6	1.55 (0-6.3)
Hospitalizaciones por sangrado totales	12.5 (0-32)	4 (0-15)	26 (0-52)	0	11.33 (0-52)
Hospitalizaciones por sangrado por año	1.15 (0-3.3)	0.25 (0-1)	4.4 (0-8.8)	0.6	1.59 (0-8.8)
Hospitalizaciones por procedimientos	0.08 (0-0.2)	0.2 (0-0.5)	0.25 (0.2-0.2)	0	0.87 (0-4)
Hospitalizaciones por procedimientos por año	0.1 (0-0.2)	0.12 (0-0.5)	0.25 (0.2-0.3)	0	0.12 (0-0.5)

La mortalidad fue del 20% (3 pacientes), 2 pacientes tenían TG tipo I y 1 de tipo III. Las causas de la defunción:

Choque séptico de foco pulmonar  
Hemorragia pulmonar masiva  
Hemorragia subaracnoidea

La tabla 10 muestra la frecuencia de complicaciones y su tipo en la población estudiada.

TABLA 10. FRECUENCIA DE COMPLICACIONES POR SUBTIPO DE LOS PACIENTES CON TG

Tipo de TG	Número de pacientes que presentaron complicaciones	Alosensibilización	Infección
I	2	2	0
II	0	0	0
III	1	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

La frecuencia encontrada de complicaciones fue del 20% (3 pacientes), el primero tenía TG tipo I, con alosensibilización a PG y falleció a los 10.1 años de edad por hemorragia subaracnoidea; el segundo paciente, también con alosensibilización a PG, y actualmente se encuentra viva con un seguimiento de 14.1 años; el tercer paciente fue de tipo III y presentó alosensibilización a plaquetas así como infección por VHC, falleciendo por choque séptico de foco pulmonar a los 8.2 años de edad.

De los 12 pacientes que no presentaron complicaciones, 11 continúan con vida y 1 falleció por hemorragia pulmonar masiva a los 11.8 años de edad, que tenía TG tipo I.

El 66% de los pacientes que presentaron complicaciones fallecieron contra el 8.3% de los que no presentaron complicaciones con un valor de p de 0.08 por prueba exacta de Fisher, esta falta de significancia estadística a pesar de una diferencia clínica significativa pudiera estar determinada por el tamaño pequeño de la muestra.

De los pacientes que presentaron infección, el total falleció, mientras que fallecieron el 14% de los que no presentaron infección, con valor de p de 0.20 por prueba exacta de Fisher.

De los pacientes que tuvieron alosensibilización, fallecieron el 66% y de los que no lo presentaron, el 8% con un valor de p por prueba exacta de Fisher de 0.08.

Se realizó prueba de T de Student para comparar el promedio de transfusiones de paquete globular, plaquetas, hospitalizaciones por sangrado y por procedimiento, totales y por año de cada uno. Mostrándose los resultados en la tabla 11. Fueron significativos el número total de transfusiones de PG que fue de 3.5 para pacientes vivos, contra 30.33 para los que fallecieron, con una significancia de 0.003 y para hospitalizaciones totales por sangrado que fueron de 5.5 para pacientes vivos, contra 34.66 para los que fallecieron con significancia de 0.000. No hubo diferencia significativa en cuanto al resto de las variables.

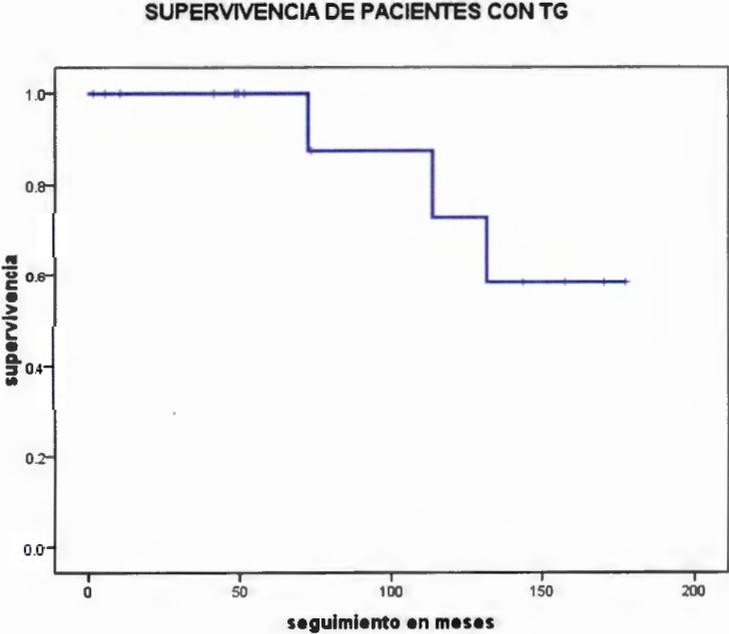
TABLA 11.  
PRUEBA DE T DE STUDEN PARA SUPERVIVENCIA EN BASE A TRANSFUSIONES Y HOSPITALIZACIONES EN PACIENTES CON TG

Variable	Promedio en pacientes vivos	Promedio en pacientes fallecidos	Valor de T	Significancia
Transfusiones de PG totales	3.51	30.33	3.60	0.003
Transfusiones de PG por año	0.41	4.26	1.57	0.254
Transfusiones de CP totales	8.17	27	2.92	0.012
Transfusiones de CP por año	1.05	3.56	2.81	0.15
Hospitalizaciones por sangrado totales	5.50	34.66	5.10	0.000
Hospitalizaciones por sangrado por año	0.82	4.87	1.81	0.208
Hospitalizaciones por procedimiento totales	0.83	1	0.22	0.828
Hospitalizaciones por procedimiento por año	0.11	0.13	0.16	0.868

Se analizó la supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier con un seguimiento a 178 meses, los resultados se muestran a continuación:

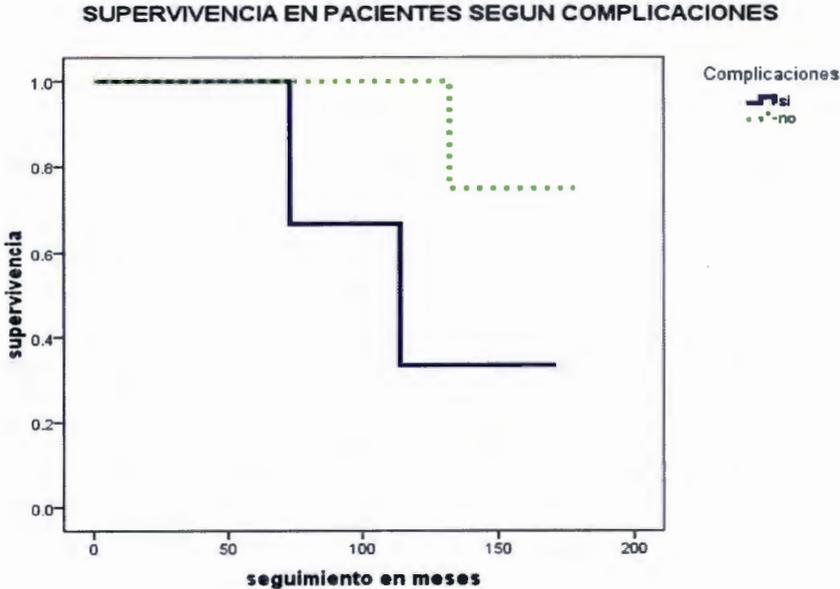
En el gráfico B se muestra la supervivencia global proyectada a 178 meses que fue de 60%.

GRAFICA B SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TG



Se analizó también la supervivencia de acuerdo a la presencia o ausencia de complicaciones (gráfica C), siendo de 77% para los pacientes que no presentaron complicaciones y de 34% para los que sí las presentaron (p 0.164)

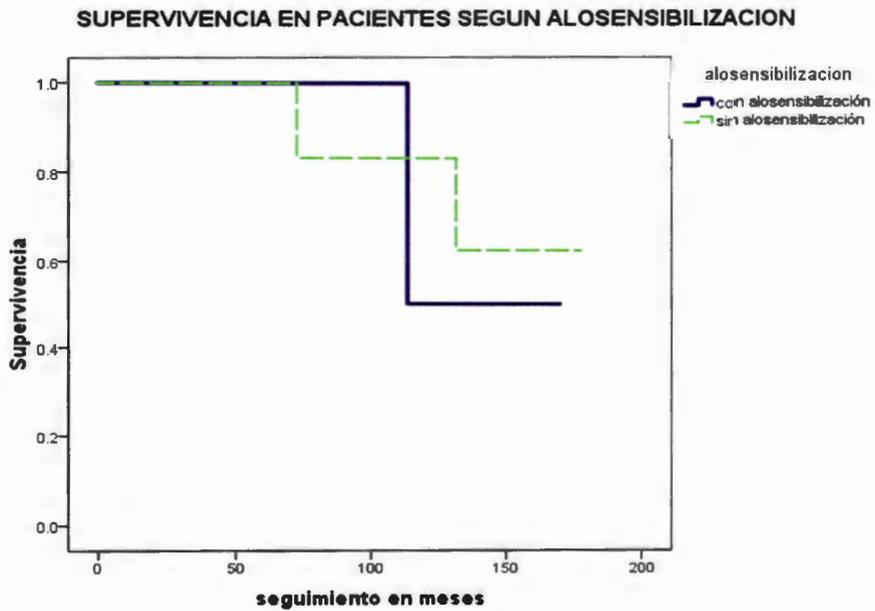
GRAFICA C SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TG SEGÚN COMPLICACIONES



log rank 0.164

Las gráficas D muestra la supervivencia en pacientes con alosensibilización siendo del 50% para los pacientes que sí la presentaron y del 62% para los que no tuvieron alosensibilización (p 0.774)

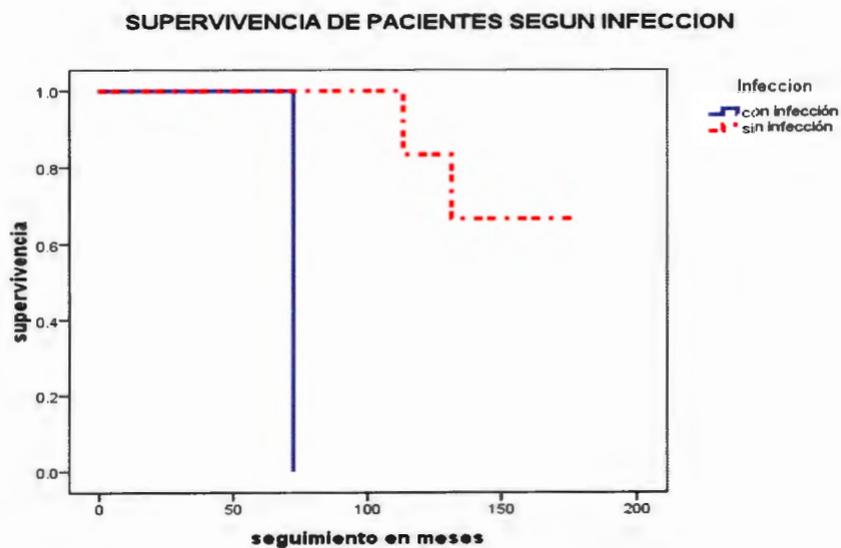
GRAFICA D SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TG SEGÚN ALOSENSIBILIZACION



log rank 0.774

La gráfica E muestra la supervivencia de los pacientes con infección, encontrándose del 68% en los pacientes que no la presentaron y 0% en los que tuvieron infección (p 0.008)

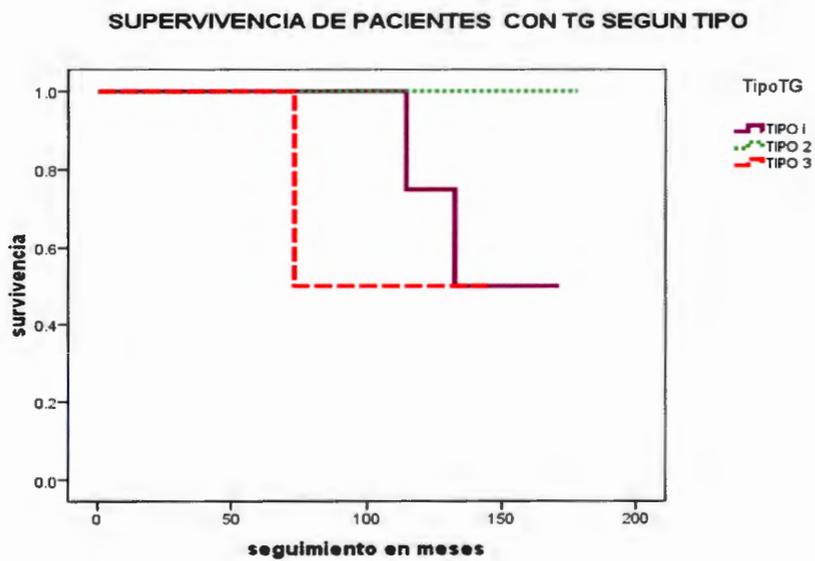
GRAFICA E. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TG SEGÚN INFECCIÓN



log rank 0.008

Por último, la gráfica F muestra la supervivencia según los tipos de TG, siendo de 100% para los de tipo II y 50% para los de tipo I y III.

GRAFICA F. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON TG SEGÚN TIPO



## 12. DISCUSION

En base a los resultados citados anteriormente, analizaremos lo siguiente:

El género predominante fue el masculino, con una relación masculino:femenino de 1.5:1 lo que es contrario a lo reportado en la literatura ya que Toogeh y cols. que revisaron la serie más grande, reportaron una relación hombre/mujer de 1.14:1. En otros reportes más pequeños se sugiere preponderancia de las niñas (1:1.4, 1:1.5) (8,20).

La edad en meses promedio al diagnóstico fue de 29.2 meses (intervalo de 4 a 85) siendo considerablemente inferior a los 96 meses reportados en el estudio de Toogeh G y cols. (24) en el que 51% de los diagnósticos fueron antes de los 6 años, 36% entre los 6 y los 15 años, y solo 13% subsecuente (24), comparado con nuestra serie de 93% antes de los 6 años y 7% entre 1 y 15 años. Esta diferencia puede ser explicada porque en su estudio, se incluyen pacientes adultos.

La edad al inicio de los síntomas fue desde recién nacidos hasta 79 meses (6.6 años) siendo la media 14.74 meses (1.23 años) que es discretamente menor a la que encontró Agarwal con una edad promedio de presentación con sangrado de de 2.21 + - 1.34 años (límite de 1 día – 5 años) (20).

En base a dichos resultados, encontramos una diferencia en promedio de 15 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Dicho retraso puede estar ocasionado por que se trata de una patología rara en la que se sospecha poco y se refieren a los pacientes en forma tardía con un médico especialista.

La TG tipo I fue el tipo más frecuente en nuestra población, ya que se encontraron 8 pacientes; 4 tipo II, 2 tipo III y 1 no clasificable.

Solo se refirió consanguinidad en un paciente, que representa un 6.7% de los casos, que es inferior al 75-87% reportado en la literatura (20 y 24), lo cual se explica por la alta consanguinidad por causas culturales en países de medio oriente.

Las manifestaciones de sangrado por orden de frecuencia más comunes fueron equimosis, epistaxis, gingivorragia y petequias, que son similares a las reportadas por Toogeh y cols. (24); llamando la atención que la frecuencia de petequias que es uno de los síntomas más frecuentes en ésta entidad fue baja en el estudio de Toogeh (1%) comparado con el 33% encontrado en nuestro estudio. En la tabla 12 se muestra una comparación de las manifestaciones de sangrado reportadas por Toogeh y las encontradas en nuestro estudio.

**TABLA 12.**  
**MANIFESTACIONES DE SANGRADO AL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON**  
**TROMBASTENIA DE GLANZMAN DEL INP COMPARADO CON EL ESTUDIO DE TOOGEH**

Sitio de sangrado	Número de pacientes		Porcentaje	
	Estudio Toogeh	Estudio INP	Estudio Toogeh	Estudio INP
Epistaxis	190	7	49.7%	46.7%
Gingivorragia	87	5	22.8%	33.3%
Equimosis	54	12	14.1%	80%
Sangrado gastrointestinal	18	2	4.7%	12.1%
Hematoma	18	0	4.7%	0%
Menorragia	17	2	12.9%	12.9%
Sangrado excesivo durante la circuncisión	14	0	3.6%	0%
Sangrado excesivo durante cirugía	11	0	2.8%	0%
Sangrado en sitio de punción	8	3	2%	20%
Petequias y púrpura	4	5	1%	33.3%
Sangrado de cordón umbilical	1	0	0.3%	0%
Sangrado excesivo al alumbramiento	2	0	0.5%	0%
Sangrado en SNC	1	0	0.3%	0%
Hemartrosis	1	1	0.3%	6.7%
Choque	0	0	0%	0%
Hemorragia conjuntival	0	1	0%	6.7%
Hematuria	0	1	0%	6.7%

La hemartrosis fue una manifestación rara de sangrado que se presentó solo en un paciente tanto en nuestra serie como en la de Toogeh (24); siendo la incidencia mayor en nuestro estudio por el número menor de pacientes. Nuestra serie documenta que 2 pacientes mostraron como manifestaciones de sangrado inicial la hemorragia conjuntival y hematuria, que no fueron documentados en la revisión de Toogeh y cols. y concuerdan nuestros datos con que el choque no es una manifestación inicial esperada en estos pacientes.

La frecuencia de anemia al diagnóstico fue de 86.7% de los pacientes (13 pacientes) que es mayor al 78.9% reportado por Toogeh (24) y siendo microcítica hipocrómica en ambos estudios, lo que sugiere que es por deficiencia de hierro secundaria al sangrado crónico.

Los pacientes con TG tipo I tuvieron menor edad promedio en meses al inicio de los síntomas (5.6 meses) que los tipo II y III (21.1 y 45.5 respectivamente), así mismo la edad en meses al diagnóstico también fue menor en los pacientes de tipo I (24.6) que los tipo II y III (31.2 y 56 respectivamente).

Otro dato estadístico importante fue que los pacientes con TG tipo III, a pesar de solo ser 2, mostraron mayor número de transfusiones totales de concentrado eritrocitario y plaquetario comparado con los otros tipos mencionados, esto debido a que aunque uno de los pacientes no requirió ninguna transfusión, la otra paciente con TG tipo III, requirió el mayor número de transfusiones de todos los pacientes presentando como complicación infección por VHC y alo sensibilización plaquetaria con manifestaciones frecuentes de sangrado y elevados requerimientos transfusionales. Dado que el tipo III es un defecto cualitativo, es probable que la deficiencia funcional haya tenido una mayor expresión lo que la equipara con los pacientes con enfermedad tipo I. Por esta razón el número de hospitalizaciones por sangrado y procedimientos fueron mayores en pacientes con TG tipo III que en los tipo I y II.

La curva de supervivencia global proyectada a 178 meses fue del 60%. Al comparar la supervivencia entre pacientes que presentaron y no complicaciones encontramos que la supervivencia disminuye del 77% en los que no presentaron a 34% en los que sí, sin embargo aunque esto tiene significado clínico, la p no fue estadísticamente significativa probablemente por el número pequeño de pacientes. La supervivencia en pacientes con alo sensibilización, tampoco fue estadísticamente significativa. La supervivencia en pacientes con infección, fue del 0% siendo estadísticamente significativa, con un valor de p de 0.008, sin embargo solo se trata de un paciente y la causa de la muerte (hemorragia pulmonar masiva) no estuvo relacionada con la hepatitis.

Al analizar por prueba exacta de Fishers no hubo diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de complicaciones, alo sensibilización e infecciones entre los pacientes que fallecieron y los que no, mostrando únicamente tendencia a la significancia (p 0.08) en los 2 primeros aspectos.

El número total de transfusiones de PG que fue de 3.5 para pacientes vivos, contra 30.33 para los que fallecieron, con una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p para T de student de 0.003. El número de hospitalizaciones totales por sangrado fue de 5.5 para pacientes vivos, contra 34.66 para los que fallecieron, siendo estadísticamente muy significativo (p 0.000). No hubo diferencia significativa en cuanto al número de transfusiones de paquete globular, plaquetas, hospitalizaciones por sangrado y por procedimiento por año ni del número total de transfusiones de plaquetas y de hospitalizaciones por procedimiento entre los pacientes supervivientes y los que fallecieron.

### 13. CONCLUSIONES

- La TG es una enfermedad rara con una frecuencia de 15 casos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 34 años.
- La edad de presentación más frecuente fue desde recién nacidos, hasta 79 meses (6.6 años), siendo la media 14.74 meses (1.23 años)
- El sexo predominante afectado fue el masculino, que es contrario a lo reportado en la literatura
- Existe antecedente de consanguinidad en el 6.7% de los casos que es menor a lo reportado en la literatura
- El sangrado mucocutáneo fue la manifestación clínica inicial más frecuentemente.
- La TG tipo I fue el subtipo más frecuente en la población estudiada
- Las manifestaciones de sangrado, los requerimientos transfusionales, las hospitalizaciones por sangrado, las complicaciones y la mortalidad fueron mayores en pacientes con TG tipo I y III.
- Los pacientes con TG tipo II tuvieron una supervivencia del 100% contra 50% en los de tipos I y III
- Los pacientes con TG tipo III por tratarse de un defecto cualitativo, pueden presentar manifestaciones importantes de sangrado a pesar de tener valores casi normales de GP IIb/IIIa
- El número de transfusiones y de hospitalizaciones por sangrado fueron factores que se asociaron en forma significativa al desarrollo de complicaciones y muerte.
- La complicación más frecuente asociada a transfusiones fue la alosensibilización
- Se presentó infección secundaria a la transfusión en 1 paciente (6.7%) y fue por hepatitis C
- La mortalidad fue del 20% y la supervivencia estimada a 178 meses mediante curvas de Kaplan meier disminuye hasta 60%, observando una mortalidad mayor a la reportada en la literatura, esta situación puede estar determinada por un menor nivel socio-cultural de nuestros pacientes, con búsqueda tardía de atención médica
- Las causas de defunción fueron hemorragia pulmonar masiva, hemorragia subaracnoidea y choque séptico pulmonar



ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Nombre	Definición conceptual
Expediente	Número de expediente otorgado por el Instituto Nacional de Pediatría para el paciente.
Nombre	Nombre del paciente con diagnóstico de trombastenia de Glanzmann
Género	Sexo del paciente (femenino, masculino)
Procedencia	Estado de la República Mexicana de la cual es originario el paciente
Edad en meses al diagnóstico	Edad del paciente en meses en la que se encuentra nota en el expediente que se asigna diagnóstico de TG
Edad en meses al inicio de síntomas	Edad del paciente en meses en la que se refiere en el expediente clínico que inició con sintomatología sugestiva de TG
Consanguinidad	Se refiere a la presencia de parientes consanguíneos que son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común.
Familiares afectados	Se refiere a la presencia de familiares que presenten algún trastorno hemorrágico
Petequias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en la piel
Equimosis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematomas o manchas violáceas en la piel
Gingivorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado en encías
Epistaxis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado nasal
Púrpura húmeda	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en mucosas
Metrorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado menstrual profuso o irregular
STDA	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematemesis, melanemesis
STDB	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial melena, hematoquezia, rectorragia
Choque hipovolémico	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial datos de choque hipovolémico secundario a pérdida sanguínea
Otros	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otros sitios de sangrado además de los mencionados
Hb	Cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Hto	Porcentaje de hematocrito encontrado en el paciente en el abordaje diagnóstico
Reticulocitos	Porcentaje de glóbulos rojos ligeramente inmaduros encontrados en el paciente en el abordaje diagnóstico
VCM	Volumen corpuscular medio (tamaño) de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
CMHb	Cantidad de hemoglobina contenida dentro de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Leucocitos	Cantidad de leucocitos o glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Plaquetas	Cantidad de plaquetas totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
TP	Mide el tiempo requerido para que el plasma citratado del paciente coagule después añadirle calcio
TTP	Tiempo de formación del coágulo después de recalificar el plasma pobre en plaquetas a 37°C en con un activador
Tiempo de sangrado	Tiempo que toma una cortada de los vasos del paciente para contraerse y el que demoran las plaquetas en sellar el orificio
% retracción	Porcentaje de encogimiento de la masa semisólida formada por la coagulación de sangre
Torniquete	Tiempo en que se da la formación de petequias por debajo de un torniquete colocado en el brazo del paciente
Agregometría	Prueba in Vitro de la capacidad que tienen éstas para agregarse con agonistas como:
ADP	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Colágena	Agonista que produce una curva simple en la agregometría, induce a secretar y formar tromboxano A2
Trombina	Agonista que produce una curva simple en la agregometría

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Nombre	Definición conceptual
Expediente	Número de expediente otorgado por el Instituto Nacional de Pediatría para el paciente.
Nombre	Nombre del paciente con diagnóstico de trombastenia de Glanzmann
Género	Sexo del paciente (femenino, masculino)
Procedencia	Estado de la República Mexicana de la cual es originario el paciente
Edad en meses al diagnóstico	Edad del paciente en meses en la que se encuentra nota en el expediente que se asigna diagnóstico de TG
Edad en meses al inicio de síntomas	Edad del paciente en meses en la que se refiere en el expediente clínico que inició con sintomatología sugestiva de TG
Consanguinidad	Se refiere a la presencia de parientes consanguíneos que son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común.
Familiares afectados	Se refiere a la presencia de familiares que presenten algún trastorno hemorrágico
Petequias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en la piel
Equimosis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematomas o manchas violáceas en la piel
Gingivorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado en encías
Epistaxis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado nasal
Púrpura húmeda	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en mucosas
Metrorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado menstrual profuso o irregular
STDA	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematemesis, melanemesis
STDB	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial melena, hematoquezia, rectorragia
Choque hipovolémico	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial datos de choque hipovolémico secundario a pérdida sanguínea
Otros	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otros sitios de sangrado además de los mencionados
Hb	Cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Hto	Porcentaje de hematocrito encontrado en el paciente en el abordaje diagnóstico
Reticulocitos	Porcentaje de glóbulos rojos ligeramente inmaduros encontrados en el paciente en el abordaje diagnóstico
VCM	Volumen corpuscular medio (tamaño) de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
CMHb	Cantidad de hemoglobina contenida dentro de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Leucocitos	Cantidad de leucocitos o glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Plaquetas	Cantidad de plaquetas totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
TP	Mide el tiempo requerido para que el plasma citratado del paciente coagule después añadirle calcio
TTP	Tiempo de formación del coágulo después de recalcificar el plasma pobre en plaquetas a 37°C en con un activador
Tiempo de sangrado	Tiempo que toma una cortada de los vasos del paciente para contraerse y el que demoran las plaquetas en sellar el orificio
% retracción	Porcentaje de encogimiento de la masa semisólida formada por la coagulación de sangre
Torniquete	Tiempo en que se da la formación de petequias por debajo de un torniquete colocado en el brazo del paciente
Agregometría	Prueba in Vitro de la capacidad que tienen éstas para agregarse con agonistas como:
ADP	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Colágena	Agonista que produce una curva simple en la agregometría, induce a secretar y formar tromboxano A2
Trombina	Agonista que produce una curva simple en la agregometría

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Nombre	Definición conceptual
Expediente	Número de expediente otorgado por el Instituto Nacional de Pediatría para el paciente.
Nombre	Nombre del paciente con diagnóstico de trombastenia de Glanzmann
Género	Sexo del paciente (femenino, masculino)
Procedencia	Estado de la República Mexicana de la cual es originario el paciente
Edad en meses al diagnóstico	Edad del paciente en meses en la que se encuentra nota en el expediente que se asigna diagnóstico de TG
Edad en meses al inicio de síntomas	Edad del paciente en meses en la que se refiere en el expediente clínico que inició con sintomatología sugestiva de TG
Consanguinidad	Se refiere a la presencia de parientes consanguíneos que son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común.
Familiares afectados	Se refiere a la presencia de familiares que presenten algún trastorno hemorrágico
Petequias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en la piel
Equimosis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematomas o manchas violáceas en la piel
Gingivorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado en encías
Epistaxis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado nasal
Púrpura húmeda	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en mucosas
Metrorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado menstrual profuso o irregular
STDA	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematemesis, melanemesis
STDB	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial melena, hematoquezia, rectorragia
Choque hipovolémico	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial datos de choque hipovolémico secundario a pérdida sanguínea
Otros	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otros sitios de sangrado además de los mencionados
Hb	Cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Hto	Porcentaje de hematocrito encontrado en el paciente en el abordaje diagnóstico
Reticulocitos	Porcentaje de glóbulos rojos ligeramente inmaduros encontrados en el paciente en el abordaje diagnóstico
VCM	Volumen corpuscular medio (tamaño) de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
CMHb	Cantidad de hemoglobina contenida dentro de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Leucocitos	Cantidad de leucocitos o glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Plaquetas	Cantidad de plaquetas totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
TP	Mide el tiempo requerido para que el plasma citratado del paciente coagule después añadirle calcio
TTP	Tiempo de formación del coágulo después de recalcificar el plasma pobre en plaquetas a 37°C en con un activador
Tiempo de sangrado	Tiempo que toma una cortada de los vasos del paciente para contraerse y el que demoran las plaquetas en sellar el orificio
% retracción	Porcentaje de encogimiento de la masa semisólida formada por la coagulación de sangre
Torniquete	Tiempo en que se da la formación de petequias por debajo de un torniquete colocado en el brazo del paciente
Agregometría	Prueba in Vitro de la capacidad que tienen éstas para agregarse con agonistas como:
ADP	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Colágena	Agonista que produce una curva simple en la agregometría, induce a secretar y formar tromboxano A2
Trombina	Agonista que produce una curva simple en la agregometría

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Nombre	Definición conceptual
Expediente	Número de expediente otorgado por el Instituto Nacional de Pediatría para el paciente.
Nombre	Nombre del paciente con diagnóstico de trombastenia de Glanzmann
Género	Sexo del paciente (femenino, masculino)
Procedencia	Estado de la República Mexicana de la cual es originario el paciente
Edad en meses al diagnóstico	Edad del paciente en meses en la que se encuentra nota en el expediente que se asigna diagnóstico de TG
Edad en meses al inicio de síntomas	Edad del paciente en meses en la que se refiere en el expediente clínico que inició con sintomatología sugestiva de TG
Consanguinidad	Se refiere a la presencia de parientes consanguíneos que son aquellos que comparten sangre por tener algún pariente común.
Familiares afectados	Se refiere a la presencia de familiares que presenten algún trastorno hemorrágico
Petequias	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en la piel
Equimosis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematomas o manchas violáceas en la piel
Gingivorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado en encías
Epistaxis	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado nasal
Púrpura húmeda	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial pequeños puntos rojos en mucosas
Metrorragia	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial sangrado menstrual profuso o irregular
STDA	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial hematemesis, melanemesis
STDB	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial melena, hematoquezia, rectorragia
Choque hipovolémico	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial datos de choque hipovolémico secundario a pérdida sanguínea
Otros	Define si el paciente mostró en el cuadro clínico inicial otros sitios de sangrado además de los mencionados
Hb	Cantidad de hemoglobina encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Hto	Porcentaje de hematocrito encontrado en el paciente en el abordaje diagnóstico
Reticulocitos	Porcentaje de glóbulos rojos ligeramente inmaduros encontrados en el paciente en el abordaje diagnóstico
VCM	Volumen corpuscular medio (tamaño) de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
CMHb	Cantidad de hemoglobina contenida dentro de los eritrocitos encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Leucocitos	Cantidad de leucocitos o glóbulos blancos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
Plaquetas	Cantidad de plaquetas totales encontrada en el paciente en el abordaje diagnóstico
TP	Mide el tiempo requerido para que el plasma citratado del paciente coagule después añadirle calcio
TTP	Tiempo de formación del coágulo después de recalcificar el plasma pobre en plaquetas a 37°C en con un activador
Tiempo de sangrado	Tiempo que toma una cortada de los vasos del paciente para contraerse y el que demoran las plaquetas en sellar el orificio
% retracción	Porcentaje de encogimiento de la masa semisólida formada por la coagulación de sangre
Torniquete	Tiempo en que se da la formación de petequias por debajo de un torniquete colocado en el brazo del paciente
Agregometría	Prueba in Vitro de la capacidad que tienen éstas para agregarse con agonistas como:
ADP	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Colágena	Agonista que produce una curva simple en la agregometría, induce a secretar y formar tromboxano A2
Trombina	Agonista que produce una curva simple en la agregometría

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Ácido araquidónico	Agonista que produce una curva simple en la agregometría
Adrenalina	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Ristocetina	Agonista que produce una curva simple o difásica en la agregometría
Inmunofenotipo	Identificación y cuantificación de poblaciones celulares en base de la expresión de marcadores de membrana sugestivo de TG
IIB (CD 41)	Proporción de glucoproteína IIB, identificada por detección de CD 41 en el inmunofenotipo del paciente
IIIA (CD 61)	Proporción de glucoproteína IIIA, identificada por detección de CD61 en el inmunofenotipo del paciente
IB (CD 42)	Proporción de glucoproteína IIB, identificada por detección de CD 42 en el inmunofenotipo del paciente
Seguimiento en meses	Temporalidad determinada en meses, desde la primer valoración por el servicio de hematología a la fecha de último contacto con el mismo
Seguimiento en años	Temporalidad determinada desde la primer valoración por el servicio de hematología a la fecha de último contacto con el mismo
Transfusiones totales PG	Número de ocasiones en que se transfundieron paquetes globulares al paciente durante el seguimiento
Transfusiones x año PG	Número promedio de ocasiones en que se transfundieron paquetes globulares por año, al paciente durante el seguimiento
Transfusiones total CP	Número de ocasiones en que se transfundieron concentrados plaquetarios al paciente durante el seguimiento
Transfusiones x año CP	Número promedio de ocasiones en que se transfundieron concentrados plaquetarios por año, al paciente durante el seguimiento
Hospitalizaciones x sangrado totales	Número de ocasiones en que se hospitalizó el paciente por sangrado durante el seguimiento
Hospitalizaciones x sangrado x año	Número promedio de ocasiones en que se hospitalizó el paciente por sangrado por año, durante el seguimiento
Hospitalizaciones x procedimientos totales	Número de ocasiones en que se hospitalizó el paciente para realizar procedimientos durante el seguimiento
Hospitalizaciones x procedimientos x año	Número promedio de ocasiones en que se hospitalizó el paciente para realizar procedimientos por año, durante el seguimiento
Defunciones	Pérdida de la vida del paciente durante el seguimiento
Causa	Causa principal del fallecimiento del paciente
Complicación	Define si ocurre una reacción durante una enfermedad y usualmente empeora la condición
Alোসensibilización	Presencia de hipersensibilidad a proteínas o sustancias alergénicas presentes en el componente transfundido.
Infección	Presencia de agentes patógenos con o sin sintomatología asociada secundaria a la transfusión.
Tipo de infección	Determina el tipo de infección secundaria a la transfusión

ANEXO 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE PACIENTES CON TROMBASTENIA DE GLANZMANN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Ácido araquidónico	Agonista que produce una curva simple en la agregometría
Adrenalina	Agonista que produce una curva difásica en la agregometría
Ristocetina	Agonista que produce una curva simple o difásica en la agregometría
Inmunofenotipo	Identificación y cuantificación de poblaciones celulares en base de la expresión de marcadores de membrana sugestivo de TG
IIB (CD 41)	Proporción de glucoproteína IIB, identificada por detección de CD 41 en el inmunofenotipo del paciente
IIIA (CD 61)	Proporción de glucoproteína IIIA, identificada por detección de CD61 en el inmunofenotipo del paciente
IB (CD 42)	Proporción de glucoproteína IIB, identificada por detección de CD 42 en el inmunofenotipo del paciente
Seguimiento en meses	Temporalidad determinada en meses, desde la primer valoración por el servicio de hematología a la fecha de último contacto con el mismo
Seguimiento en años	Temporalidad determinada desde la primer valoración por el servicio de hematología a la fecha de último contacto con el mismo
Transfusiones totales PG	Número de ocasiones en que se transfundieron paquetes globulares al paciente durante el seguimiento
Transfusiones x año PG	Número promedio de ocasiones en que se transfundieron paquetes globulares por año, al paciente durante el seguimiento
Transfusiones total CP	Número de ocasiones en que se transfundieron concentrados plaquetarios al paciente durante el seguimiento
Transfusiones x año CP	Número promedio de ocasiones en que se transfundieron concentrados plaquetarios por año, al paciente durante el seguimiento
Hospitalizaciones x sangrado totales	Número de ocasiones en que se hospitalizó el paciente por sangrado durante el seguimiento
Hospitalizaciones x sangrado x año	Número promedio de ocasiones en que se hospitalizó el paciente por sangrado por año, durante el seguimiento
Hospitalizaciones x procedimientos totales	Número de ocasiones en que se hospitalizó el paciente para realizar procedimientos durante el seguimiento
Hospitalizaciones x procedimientos x año	Número promedio de ocasiones en que se hospitalizó el paciente para realizar procedimientos por año, durante el seguimiento
Defunciones	Pérdida de la vida del paciente durante el seguimiento
Causa	Causa principal del fallecimiento del paciente
Complicación	Define si ocurre una reacción durante una enfermedad y usualmente empeora la condición
Alo sensibilización	Presencia de hipersensibilidad a proteínas o sustancias alergénicas presentes en el componente transfundido.
Infección	Presencia de agentes patógenos con o sin sintomatología asociada secundaria a la transfusión.
Tipo de infección	Determina el tipo de infección secundaria a la transfusión

**15. BIBLIOGRAFÍA.**

2. Braunsteiner H. Thrombocytoasthenia and thrombocytopenia. Old names and new diseases. *Blood* 1956;11:965-76.
3. Mehta B.C. Glanzmann's thrombasthenia. *J Postgrad Med* 1980;26:210-22 referido en citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
4. Glanzmann E. Hereditare hamorrhagische thrombasthenie. Ein Beitrag zur Pathologie der Blutplättchen. *J Kinderkranken* 1918;88:113 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
5. Bray P. Identification of an abnormal gene for the GPIIb subunit of the platelet fibrinogen receptor resulting in Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1990;75:881-8.
6. Caen JP. Glanzmann's thrombasthenia. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count. *Am J Med* 1966;44:4.
7. Nurden AT. An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haemato* 1974;128:253.
8. Nurden AT. Specific roles for surface membrane glycoproteins in platelet function. *Nature* 1975;255:720-2.
9. George JN. Glanzmann's thrombasthenia: The spectrum of clinical disease. *Blood* 1990;75:1383-95.
10. Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
11. Tengborn L. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost.* 1996;75:981-982.
12. Reichert N. Clinical and genetic aspects of Glanzmann's thrombasthenia in Israel. *Thromb Diath Hemorrh* 1975;34:806-11.
13. Hardisty RM. Trastornos hereditarios de la función plaquetaria. *Clin Haematol* 1985;11:158-78 citado en Gonzalez-Llano O. Anticuerpos monoclonales en el diagnóstico de la TG. *Bol Med Hosp. Infantil Mex* 1988;45(11):776-80.
14. Caen JP. Glanzmann thrombasthenia. *Clin Haematol* 1972;1:383-92 citado en citado en Gonzalez-Llano O. Anticuerpos monoclonales en el diagnóstico de la TG. *Bol Med Hosp. Infantil Mex* 1988;45(11):776-80.
15. George JN. Molecular defects in interactions of platelets with vessel wall. *N Engl J Med* 1984;311:1084-98.

16. Pittman MA Jr. Glanzmann's thrombopathy: An autosomal recessive trait in one family. *Am J Med Sci* 1964;247:293-303 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
17. Seligsohn U. A Glanzmann's thrombasthenia cluster among Iraqi Jews in Israel. *Thromb Haemost* 1984;52:230-1.
18. Awidi AS. Increased incidence of Glanzmann's thrombasthenia in Jordan compared with Scandinavia. *Scand J Haematol* 1983;30:218-2.
19. Wintrobe MM. Clinical Hematology 8th ed. Philadelphia, Lee and Febiger 1981, 1135-8.
20. Khanduri V. Glanzmann's thrombasthenia. A review and report of 42 cases from South India. *Thromb Hemost* 1981;46:717-722.
21. Agarwal M.B. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian Pediatr* 1992;29:837-41.
22. Saraya AK. Platelet factor III in Glanzmann's thrombasthenia. *Acta Haematol* 1972;48:116-24.
23. Mehta MN. Glanzmann's Familial thrombasthenia. *Indian Pediatr* 1974,11:245-7.
24. Lokeshwar MR. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian Pract* 1984;37:1033-8 citado en Agarwal M.B. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian Pediatr* 1992;29:837-41.
25. Toogeh G. Presentation and pattern of symptoms in 382 patients with Glanzmann thrombasthenia in Iran. *Am J Hematol* 2004;77:198-9.
26. Quiroga T. Enfermedad de Glanzmann: Estudio diagnóstico en 6 enfermos. *Rev Med Chile* 1996;113:1076-83.
27. Larrin C. Trombastenia: Estudio clínico y de las pruebas de función plaquetaria en 3 casos. *Rev Med Chile* 1973;101:961.
28. Gonzalez-Llano O. Anticuerpos monoclonales en el diagnóstico de la TG. *Bol Med Hosp. Infantil Mex* 1988,45(11):776-80.
29. Dorantes S. Aspectos clínicos de diagnósticos de las enfermedades hemorrágicas hereditarias. Libro conmemorativo del primer centenario de la Academia Nacional de Medicina. México: Acad Nal Med: 1964. II:185 citado en
30. Gonzalez-Llano O. Anticuerpos monoclonales en el diagnóstico de la TG. *Bol Med Hosp. Infantil Mex* 1988,45(11):776-80.

31. Khanduri U. Glanzmann's thrombasthenia: a review and report of 42 cases from South India. *Thromb Hemost* 1981;46:717-22 citado en Agarwal M.B. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian Pediatr* 1992;29:837-41.
32. McKenzie S. Hematología clínica. 2a ed. México: Manual Moderno. 2000.
33. French DL. Prenatal diagnosis of Glanzmann Thrombasthenia using the polymorphic markers BRCA1 and THRA1 on chromosome 17. *Brit J Haematol* 1998;102:582-7 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
34. Handin RI. Physiology of coagulation: the platelet. Nathan DG, Oski FA eds. 1271-92 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
35. Stuart MJ. The platelet: Quantitative and qualitative abnormalities. In Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology in Infancy and Childhood. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1987;2:1343-78 citado en Tarantino M. D. A variant form of thrombasthenia. *AJDC* 1991;145:1053-7.
36. Phillips DR. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1988;71:831.
37. Hynes RO. Integrins: A family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549.
38. Wagner CL. Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantitation of 7E3 binding to human platelets. *Blood* 1996;88:907.
39. Pytela R. Platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa: Member of a family of Arg-Gly-Aspspecific adhesion receptors. *Science* 1986;231:1559.
40. Gonzalez-Manchon C. Molecular genetic análisis of a compound heterozygote for the glycoprotein (GP) IIb gene associated with Glanzmann's thrombasthenia: Disruption of the 674-687 disulfide bridge in GPIIb prevents surface exposure of GP IIB-IIIa complexes. *Blood* 1999;93:866-75
41. Giltay J. Normal synthesis and expression of endothelial IIb/IIIa in Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1987;69:809-12.
42. George JN. Inherited abnormalities of the platelet membrane: Glanzmann thrombasthenia, Bernard-Soulier syndrome, and other disorders. In "Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice" VI edition. Edited by: RW Colman, VJ Marder, AW Clowes, JN George, SZ Goldhaber. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2005;987-1010 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.

43. Bellucci S. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* 2002;16:193-202 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
44. Hardisty RM. Thrombasthenia: Studies on three cases. *Br J Haematol* 1964;10:371-87 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
45. Markovitch O. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: case report and review of the literatura. *Am J Hematol* 1998;57:225-7.
46. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3rd edn. California: Academic Press; 2000 citado en Markovitch O. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: case report and review of the literatura. *Am J Hematol* 1998;57:225-7.
47. Awidi A. Delivery of infants with Glanzmann thrombasthenia and subsequent blood transfusion requirements: a follow-up of 39 patients. *Am J Hematol* 1992;40:1-4.
48. Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
49. Calva-Rodríguez R. Úlcera gástrica crónica en un niño con TG: Utilidad de la prostaglandina E2. *Bol Med Hosp Infantil Mex* 1990;47:653-5.
50. Zenciroglu A. Glanzmann thrombasthenia in a neonato. *Indian Pediat* 2007;44:40-2.
51. Caen JP. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count: I. Glanzmann thrombasthenia (Report of fifteen patients). *Am J Med* 1996;41:4-26 citado en Zenciroglu A. Glanzmann thrombasthenia in a neonato. *Indian Pediat* 2007;44:40-2 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
52. George JN. Molecular defects in interactions of platelets with the vessel wall. *N Engl J Med* 1984;311:1048-98 citado en Tullu MS. Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pediatr* 2001;68(6):563-6.
53. Dube B. Thrombasthenia: A clinical and haematological study. *Indian J Haematol* 1983;1:136-8 citado en Burgess-Wilson M. Platelet aggregation in whole blood from patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1987;69:38-42.
54. Burgess-Wilson M. Platelet aggregation in whole blood from patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1987;69:38-42.

55. Sasseti B. Glanzmann thrombasthenia in children from Argentina. *J of Pediatr Hemat/Oncol* 1996;18(1):23-28.
56. Lee H. Relationship between fibrinogen binding and glycoprotein deficiencies in Glanzmann's thrombasthenia type I and type II. *Br J Hematol* 1981;48:47-57.
57. Nurden AT. Residual amounts of glycoproteins IIb and IIIa may be present in the platelets of most patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1985;65:1021.
58. Peretz H. Detection of the Glanzmann's thrombasthenia mutations in Arab and Iraqi-Jewish patients by polymerase chain reaction and restriction analysis of blood or urine samples. *Thromb Haemost* 1991;66:500-4 citado en Kankan M. Type I Glanzmann thrombasthenia: most common subtypes in North Indians. *Am J Hematol* 2003;74:139-41.
59. Collier BS. Platelet vitronectin receptor expression differentiates Iraqi-Jewish from Arab patients with Glanzmann thrombasthenia in Israel. *Blood* 1991;77:75-83.
60. Collier BS. Type I Glanzmann thrombasthenia patients from the Iraqi-Jewish and Arab populations in Israel can be differentiated by platelet glycoprotein IIIa immunoblot analysis. *Blood* 1987;69:1696-1703.
61. Ambo H. Three novel integrin beta3 subunit missense mutations (H280P, C560F, and G579S) in thrombasthenia, including one (H280P) prevalent in Japanese patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:763-8 citado en Kankan M. Type I Glanzmann thrombasthenia: most common subtypes in North Indians. *Am J Hematol* 2003;74:139-41.
62. Tadokoro S. A Gln747->Pro substitution in the IIb subunit is responsible for a moderate IIb beta3 deficiency in Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1998;92:2750-8.
63. Chen Y. Abnormalities of platelet membrane glycoproteins in acute nonlymphoblastic leukemia. *Thromb Haemost* 1989; 62:176 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
64. Ramal A. Acquired Glanzmann's thrombasthenia as part of multiple-autoantibody syndrome in a pediatric heart transplant patient. *J Pediatr* 2004;144:672-4.
65. Poon R. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa: administration to patients with Glanzmann's thrombasthenia: results of an international survey. *J Thromb Haemost* 2004;2:1096-103.
66. Jennings L.K. Hemostasis in Glanzmann's thrombasthenia (TG): TG platelets interfere with the aggregation of normal platelets. *Am J Ped Hemat/Oncol* 1991;13(1):84-90.

67. Chuansumrit A. Successful epistaxis control in a patient with Glanzmann thrombasthenia by increased bolus injection dose of recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1999;82:1778 citado en Caglar K. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediat Hematol and Oncol* 2003;20:435–8.
68. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology. 5a ed. Baltimore: Williams and Wilkins, p 536, 1994 citado en Markovitch O. Severe juvenile vaginal bleeding due to Glanzmann's thrombasthenia: case report and review of the literatura. *Am J Hematol* 1998;57:225-7.
69. Laurian Y. Treatment of bleeding in patients with platelet disorders: is there a place for recombinant factor VIIa?. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:37-40.
70. Schulman S. Experiences with continuous infusion of recombinant activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinol* 1998; 9:S97 (suppl 1) citado en Poon M. Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Blood* 1999;94:3951-3.
71. Yilmaz BT. Successful use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) during cardiac surgery in a pediatric patient with Glanzmann thrombasthenia. *Pediatr Cardiol* 2005;26:843–5.
72. Monroe DM. The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26:373–7 citado en Caglar K. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediat Hematol and Oncol* 2003;20:435–8.
73. Caglar K. Use of recombinant factor VIIa for bleeding in children with Glanzmann thrombasthenia. *Pediat Hematol and Oncol* 2003;20:435–8.
74. Almeida AM. The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders. *British J Haematol* 2003;121:477–81.
75. Bellucci S. Complete correction of Glanzmann's thrombasthenia by allogeneic bone-marrow transplantation. *Brit J Haematol* 1985;59:635-41.
76. McColl MD. Sibling allogeneic bone marrow transplantation in a patient with type I Glanzmann's thrombasthenia. *Brit J Haematol* 1997;99:58-60.
77. Jennings L.K. Hemostasis in Glanzmann's thrombasthenia (TG): TG platelets interfere with the aggregation of normal platelets. *Am J Ped Hemat/Oncol* 1991;13(1):84-90.
78. Martin I. Protein A Sepharose immunoabsorption can restore the efficacy of platelet concentrates in most patients with Glanzmann's thrombasthenia and

- anti-glycoprotein IIb-IIIa antibodies. *Br J Haematol* 2002;119:991-7 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
79. Ruan J. Family screening for a Glanzmann's thrombasthenia mutation using PCR-SSCP. *Platelets* 1998;9:129-36 citado en Nurden A. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:10.
80. Seligsohn U. Prenatal diagnosis in Glanzmann's thrombasthenia. *Lancet* 1985; 2:1419.
81. Kankan M. Type I Glanzmann thrombasthenia: most common subtypes in North Indians. *Am J Hematol* 2003;74:139-4.
82. Gunn VL. Manual Harriet Lane de Pediatría. 16ª ed. España: Elsevier. 2003.



## 16. CRONOGRAMA

Actividad	Periodo	Ya realizado
Presentación de protocolo al tutor	Abril 2007	Sí
Estructuración del protocolo	Abril-octubre 2007	Sí
Historia de búsqueda	Octubre 2007	Sí
Presentación del protocolo a Dirección de Investigación	Octubre 2007	Sí
Presentación del protocolo a Dirección de Enseñanza	Octubre-noviembre 2007	Sí
Autorización del protocolo por Dirección de Investigación	Enero-febrero 2009	Sí
Revisión de expedientes	Marzo-abril 2009	Sí
Análisis estadístico	Abril 2009	Sí
Resultados y conclusiones	Abril-mayo 2009	Sí
Discusión	Mayo 2009	Sí
Manuscrito final	Junio-julio 2009	Sí

**INFORMACIÓN**  
**CENTRO DE INFORMACIÓN**  
**DOCUMENTACIÓN**