



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Revisión fisiopatológica y algoritmo diagnóstico para pacientes hospitalizados con hallazgo de trombocitopenia en los servicios de medicina y cirugía aplicable a los diferentes hospitales nacionales.

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad de Medicina Interna para optar por el grado y título de especialista en Medicina Interna

Sustentante: Pablo Antonio Muñoz Honiball
2023

Agradecimientos:

A Marisia: Nada de esto existiría si no fuera por vos.

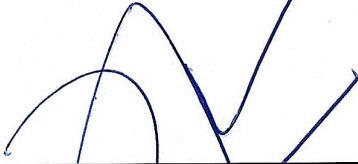
A mis padres que esto sea un premio a su entrega, sacrificio y amor por mí.

Doctor Ricardo Ramos, solo tengo palabras de agradecimiento por su vocación por la enseñanza. Gracias por la guía no solo durante este trabajo, sino durante toda la residencia.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.



Dra. Lydiana Ávila de Benedictis
Especialista en Pediatría y Neumología Pediátrica
Directora del Programa de Posgrados en Medicina



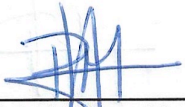
Dr. Julián Peña Varela
Especialista en Medicina Interna
Coordinador de Posgrado de especialidad en Medicina Interna



Dr. Ricardo Ramos
Especialista en Medicina Interna
Tutor de Investigación



Dr. Stanley Grant
Especialista en Medicina Interna
Lector de Tesis



Dr Pablo Muñoz Honiball
Médico Residente Medicina Interna



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Pablo Antonio Muñoz Honiball, con cédula de identidad 114560119, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Revisión fisiopatológica y algoritmo diagnóstico para pacientes hospitalizados con hallazgo de trombocitopenia en los servicios de medicina y cirugía aplicable a los diferentes hospitales nacionales.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Pablo Antonio Muñoz Honiball.

Número de Carné: B89897 Número de cédula: 114560119.

Correo Electrónico: pablo.honiball@gmail.com.

Fecha: 11/Abril/2023 Número de teléfono: 87250519.

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Ricardo Ramos.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Carta Revisión Filológica

Guápiles, 18 de marzo de 2023

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

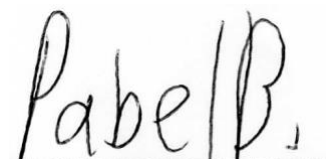
S.D

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Revisión fisiopatológica y algoritmo diagnóstico para pacientes hospitalizados con hallazgo de trombocitopenia en los servicios de medicina y cirugía aplicable a los diferentes hospitales nacionales”, elaborado por el estudiante Pablo Antonio Muñoz Honiball, para optar por el título y grado de especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

Índice	
Lista de tablas:.....	VIII
Lista de figuras.	VIII
Lista de algoritmos.	IX
Lista de abreviaciones.....	IX
Resumen.....	X
Abstract.....	X
Objetivo principal	XI
Objetivos Secundarios	XI
Metodología	XI
Introducción	1
Fisiología de la plaqueta	2
Factores de la coagulación.....	3
Modelo celular de la coagulación.....	5
Incidencia de Trombocitopenia	8
Estudio del paciente	9
Historia clínica.....	9
Edad	9
Género.....	10
Etnicidad.....	10
Comorbilidades y medicamentos	10
Enfermedades zoonóticas y alcohol.....	11
Historia familiar y exposición ambiental	12
Examen físico.....	12
Laboratorio	13
Frotis de sangre periférica	13
Diagnóstico diferencial de trombocitopenia.....	14
Secuestro plaquetario	15
Pseudotrombocitopenia	15
Embarazo	16
Esplenomegalia.....	16
Disminución en la producción	17
Causas genéticas.....	17

Infecciones virales.....	18
Abuso de alcohol y hepatopatía crónica	21
Malignidad y supresión medular farmacológica.....	22
Anemia aplásica.....	24
Hemoglobinuria paroxística nocturna.....	25
Aumento destrucción plaquetaria	25
Microangiopatía trombótica.....	26
Purpura trombótica trombocitopénica (PTT).....	26
Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)	30
Coagulación intravascular diseminada. (CID).....	31
Trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple.....	35
Hipertensión maligna	37
Microangiopatía asociada al embarazo.....	38
Microangiopatía asociada a la autoinmunidad.....	40
Trombocitopenia por fenómeno inmunológico	43
Trombocitopenia inmunitaria (ITP)	43
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	46
Síndrome de Evans.....	48
Trombocitopenia inducida por fármacos	49
Otros mecanismos de trombocitopenia	50
Abordaje del paciente hospitalizado con trombocitopenia.....	51
Conclusión	58
Bibliografía.....	61

Lista de tablas:

Tabla 1. Receptores plaquetarios y su función. Adaptado de “The molecular biology of platelet membrane proteins”

Tabla 2. Factores de coagulación con su nombre propio. Adaptado de “Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión”

Tabla 3. Hallazgos al frotis de sangre. Adaptado de “Thrombocytopenia”

Tabla 4. Adaptado de “The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies.”

Tabla 5. Quimioterapia asociada a trombocitopenia. Adaptado AmGen Oncology

Tabla 6. Ejemplos de diferentes etiologías de CID. Adaptado de “Disseminated Intravascular Coagulation”

Tabla 8. Adaptado de “The “4T” Scoring System for HIT”

Tabla 7. Resumen de diferentes etiologías microangiopatías trombóticas. Adaptado de “The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies”

Tabla 9. Tipos y causas de trombocitopenia por fármacos. Adaptado “Drug-associated thrombocytopenia.”

Lista de figuras.

Figura 1. Cascada de la coagulación. Extracto de “Manejo intraparto de embarazadas con trastornos hereditarios de la coagulación”

Figura 2. Modelo celular de la coagulación con sus tres fases. Extracto de “La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia.”

Figura 3. Inflamación y coagulación. La imagen describe la unión de selectina P y E con células inflamatorias, la disminución de la proteína C. “The interactions between inflammation and coagulation”

Figura 4. Causas de PTT por edad y etiología. Extracto y traducido de “. Thrombotic thrombocytopenic purpura”

Figura 5. Necrosis fibrinoide. Imagen de Nakysa Hooman tomado de “Prognostic Value of Renal Pathological Findings in Children With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome”

Lista de algoritmos.

Algoritmo 1. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 2. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 3. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 4. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 5. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 6. Algoritmo propuesto de abordaje.

Algoritmo 7. Algoritmo propuesto de abordaje.

Lista de abreviaciones

CID: Coagulación intravascular diseminada

HIT: Trombocitopenia inducida por heparina

ITP: Trombocitopenia inmunológica.

PTT: Purpura trombótica trombocitopénica

SUH: Síndrome urémico hemolítico

Resumen

La trombocitopenia es un hallazgo hematológico frecuente en los pacientes hospitalizados. Las causas de esto varían desde las infecciosas, metabólicas, inflamatorias, medicamentosas e idiopáticas.

La incidencia varía de un 25-55% de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo medico e inclusive podría ser más alta en las unidades quirúrgicas. Este hallazgo no solo se limita a salones de medicina interna, sino también ocurre en el paciente oncológico, neurológico, gineco-obstétrico y hasta en un 13% de los pacientes posterior a procedimientos de revascularización cardiaca percutánea.

En esta revisión se repasa desde la fisiología de la plaqueta, su interacción en la coagulación y su interrelación en los diferentes procesos sistémico. Además, se propone un algoritmo diagnóstico sencillo que abarque las principales causas de la trombocitopenia.

Abstract

Thrombocytopenia is one of the most common hematological findings in hospitalized patients. The cause of this finding can vary from a range of infectious, metabolic, inflammatory, pharmacological and idiopathic.

Thrombocytopenia can be found in 25–55% of the patients in the intensive care unit and the number could be higher in the surgical unit. It is not limited to patients in internal medicine but also in oncologic, neurology, obstetrics wards and seen in 13% after percutaneous coronary intervention.

This review goes from the physiology of the platelet, its interaction in coagulation and the interrelationship with different systemic processes. Also it proposes a simple diagnostic algorithm that covers the main causes of thrombocytopenia.

Objetivo principal

- Brindar un entendimiento fisiopatológico de la trombocitopenia y además crear un algoritmo diagnóstico para el paciente hospitalizado en servicios de medicina y cirugía.

Objetivos secundarios

- Describir la fisiología básica de la función plaquetaria.
- Definir qué es la trombocitopenia.
- Entender la relación entre la función plaquetaria y la coagulación.
- Entender la relación entre la inflamación y el recuento plaquetario.
- Describir las causas de trombocitopenia en el paciente hospitalizado.
- Manejo de las diferentes causas de trombocitopenia.
- Desarrollar un algoritmo diagnóstico que se pueda aplicar en el paciente con trombocitopenia en servicios de medicina y cirugía de los hospitales nacionales.

Metodología

- Búsqueda en Pubmed: Trombocitopenia con selección de artículos desde el 1992 hasta el 2022.
- Se incluirán revisiones bibliográficas y estudios descartando las revisiones repetidas sobre el mismo tema y utilizando la más reciente en caso de repetición.

Introducción

La plaqueta y la hemostasia fue probable que evolucionara como un mecanismo de defensa para evitar el sangrado. El principio de la hemostasia fue descrito desde la mitad del Siglo XIX por Schmitt(1) y desde entonces el conocimiento de la coagulación y la plaqueta no ha cesado. Es probable que día a día se siga armando el rompecabezas conocido como la coagulación.

El recuento normal de plaquetas varía entre 150,000 y 450,000 por uL. La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas menor a 150,000. Otra forma de definirla es 2DS de la media para la edad y el sexo de la persona. Con esta última definición se podrían encontrar pacientes con plaquetas menor a 150,000 pero que es normal.(2)

Los mecanismos de trombocitopenia se podrían agrupar en diferentes etiologías que incluyen medicamentos como el linezolid(3), infecciosas como la leptospirosis(4), metabólicas como en deficiencia de B12(5), inflamatorias como en pancreatitis(6) o se documenta un valor bajo sin verdaderamente estarlo (pseudotrombocitopenia) como en pacientes con terapias de recambio plasmático o remplazo renal.(7)

Los trastornos que llevan a la alteración de las plaquetas no se ven solamente alterado por el número de plaquetas, sino que también puede verse alterado por su funcionalidad y su interacción con su entorno en la coagulación, el cual incluye factores de coagulación, cofactores y el endotelio.

La búsqueda de la etiología de la trombocitopenia no siempre es sencilla al tener un diagnóstico diferencial amplio y en muchas ocasiones podría tener multicausalidad. La urgencia del diagnóstico también puede hacer el análisis tórpido. Iniciar un abordaje diagnóstico por el clínico sería imposible si no se conoce la fisiología de la plaqueta, su importancia en la coagulación y el impacto que tiene la enfermedad en este proceso de supervivencia. Repasar las diferentes etiologías con las bases fisiológicas solidas hará que el algoritmo diagnóstico sea más sencillo de seguir.

Fisiología de la coagulación

Fisiología de la plaqueta

En 1882 J. Bizzozero descubrió un elemento celular nuevo en la sangre que tenía participación directa en la hemostasia y en la trombosis.(8) Desde ese momento el conocimiento de la plaqueta fue de creciente interés. Una célula anucleada, discoide con un tamaño que varía de 0.5 a 3.0um que deriva de los megacariocitos en la médula ósea. El estímulo principal para la formación de esta célula es la trombopoyetina, un precursor que se genera en el hígado, el músculo liso y en la médula ósea termina por generar un proceso endomitótico con el resultado final ya conocido.(9) Hay cofactores muy interesantes que pueden alterar de forma positiva o negativa el valor final de las plaquetas como lo son las interleucinas, específicamente, IL 3, IL 6 e IL11(10). La eliminación de la trombopoyetina se da con la destrucción de las plaquetas por lo que el nivel de trombopoyetina se correlaciona con el nivel de destrucción plaquetaria.(11) Si bien son células anucleadas si tienen otros elementos en su interior que juegan un papel importante en la coagulación. Estos principalmente son los gránulos alfa y los gránulos densos. Dentro de los gránulos alfa se puede encontrar: selectina P, factor V, factor VIII, factor de Von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β -tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Dentro de los gránulos densos se encuentran otros elementos que funcionan como cofactores en la coagulación como lo serían el calcio y serotonina. La función del citoplasma no se queda atrás, ya que también tiene sustancias como lo son la serotonina, epinefrina, norepinefrina, óxido nítrico y citocinas que modulan el endotelio, función importante, en la hemostasia inicial. (12)

Como toda célula, la plaqueta tiene diferentes receptores que cumplen una función esencial durante el proceso fisiológico y que pueden exacerbar el proceso fisiopatológico. Estos receptores ayudan con la activación y adhesión plaquetaria además de liberación de sustancias. Los diferentes receptores se anotan en la tabla 1. El conocimiento de ellos es amplio, sin embargo, una explicación de cada uno de ellos se sale de esta revisión.

Receptor	Función
Adenosín difosfato	Activación plaquetaria
Epinefrina	Agregación plaquetaria
Serotonina	Activación plaquetaria
Tromboxano A2	Activación y Agregación plaquetaria
Vasopresina	Secreción gránulos
Factor activador de plaquetas	Agregación
Trombina, colágena	Activador y Adhesión plaquetaria
De adhesión	Adhesión

Tabla 1: Receptores plaquetarios y su función. Adaptado de "The molecular biology of platelet membrane proteins" (13)

Factores de la coagulación

Se han documentado trece factores de coagulación que en la actualidad son solamente doce factores ya que el antiguo factor VI actualmente es el factor Va (activado).(14) Estos doce factores se dividen en 2 vías conocidas como intrínseca y extrínseca. La deficiencia de factores específicos conlleva enfermedades específicas como la hemofilia. Estos factores son producidos en el hígado con excepción del factor VIII que se produce en el endotelio y juega un papel importante en la activación plaquetaria en la lesión endotelial.

Factor	Nombre
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina
IV	Calcio
V	Proacelerina
VII	Proconvertina
VIII	Factor Antihemofílico A
IX	Factor Antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prower

Factor	Nombre
XI	Antecesor tromboplástico del plasma
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizante fibrina

Tabla 2. Factores de coagulación con su nombre propio. Adaptado de “Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión” (15)

Coagulación

La coagulación fue descrita inicialmente como una cascada secuencial donde enzimas cortan un zimógeno en la pared de fosfolípidos en conjunto con cofactores como el calcio. Este modelo descrito simultáneamente en Inglaterra por Robert MacFarlane y en Estados Unidos por Oscar Ratnoff fue el fin de las diferentes teorías descritas hasta ese momento sobre como iniciaba la coagulación.(15) Las formas conocidas de vía extrínseca e intrínseca se refieren a donde ocurre la activación de zimógenos. La extrínseca (fuera de sangre) ocurre cuando el factor tisular se expone al factor VII. La vía intrínseca (dentro de la sangre) inicia con el factor XII. Eventualmente las vías se unen en lo que se denomina la vía común que inicia con la activación del factor X hasta generar fibrina.(16)

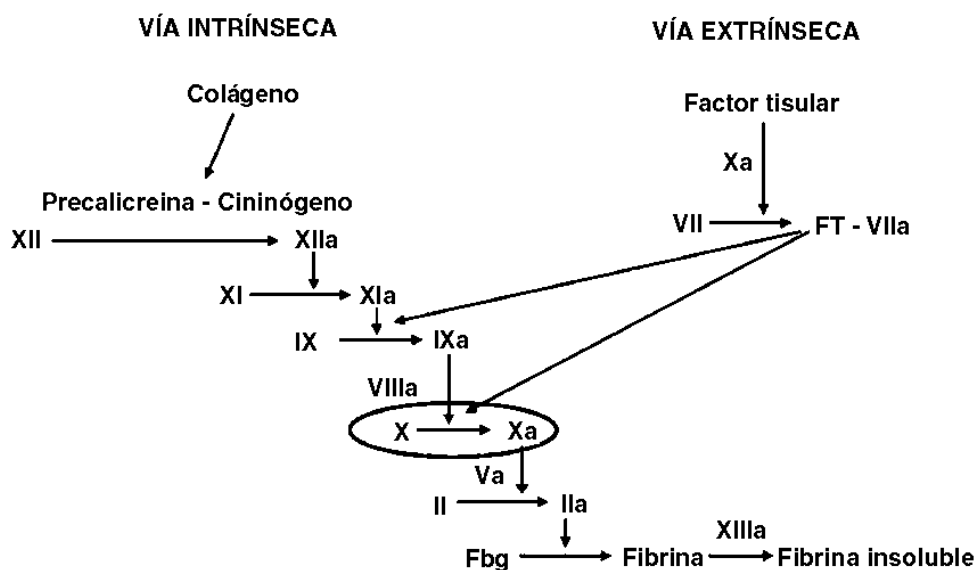


Figura1: cascada de la coagulación. Extracto de “Manejo intraparto de embarazadas con trastornos hereditarios de la coagulación” (17)

Este modelo visto como una cascada tiene ventajas y desventajas. Dentro de las principales ventajas es que este modelo permitió avanzar el conocimiento que se tiene de este proceso. Otras ventajas son el entendimiento del calcio como cofactor y la comprensión de la relación que hay entre diferentes elementos específicos con el resultado final de la coagulación. Las limitaciones de este modelo son dos: 1) que no documenta el proceso de coagulación in vivo y 2) se puede malinterpretar que la cascada de la coagulación presenta dos vías que funcionan por separado cuando en verdad son interdependientes.(18) Este modelo de la coagulación fue evolucionando hasta desarrollarse el modelo celular de la coagulación. El modelo celular de la coagulación es más interactivo y apegado a la fisiología, ya que en vez de verse como una cadena secuencial de activación se ve como un proceso de eventos interrelacionadas.

Modelo celular de la coagulación

Al centrifugar una muestra de sangre y obtener plasma rico en factores de coagulación, pero sin componentes celulares se observa la formación de un coágulo débil. En el 2001 posterior a esta observación la Dra. Maureane Hoffman describe el modelo celular de la coagulación.(19) Lo que diferencia este modelo del modelo tradicional de la coagulación es que a pesar de describir las 3 etapas de la coagulación también involucra a la plaqueta como un elemento importante para la regulación de esta.

Este modelo propuesto por la Dra. Hoffman divide en proceso en 3 etapas que se traslapan hasta la formación suficiente de fibrina que genera una red entrelazada que permita la hemostasia. Las fases de la coagulación (ver figura 2) son: iniciación, amplificación y propagación. No son pasos secuenciales y más bien son concomitantes para una adecuada formación de fibrina.

La plaqueta en condiciones normales no tiene contacto con el tejido subendotelial, pero cuando este se daña o se rompe hay exposición de fibras de colágeno, tejido subendotelial y de factor Von Willebrand. Esta exposición del material subendotelial más cuatro características importantes de la plaqueta producen la formación de un coágulo fuerte. Estas características plaquetarias son 1) el cambio conformacional de discoide a

esférico genera un aumento del área de adhesión con otras células y con el mismo endotelio.(20) 2) activación de la fosfolipasa A2 3) liberación del contenido de gránulos alfa y densos 4) aumento de receptores gp IIb/IIIa (12)

Lo más atractivo de este modelo celular es que también incluye una fase de terminación por interacciones de la antitrombina, la trombomodulina, el heparán sulfato, la proteína C y la proteína S. En el siguiente segmento se hablará del efecto de la inflamación especialmente sobre este mecanismo de terminación.

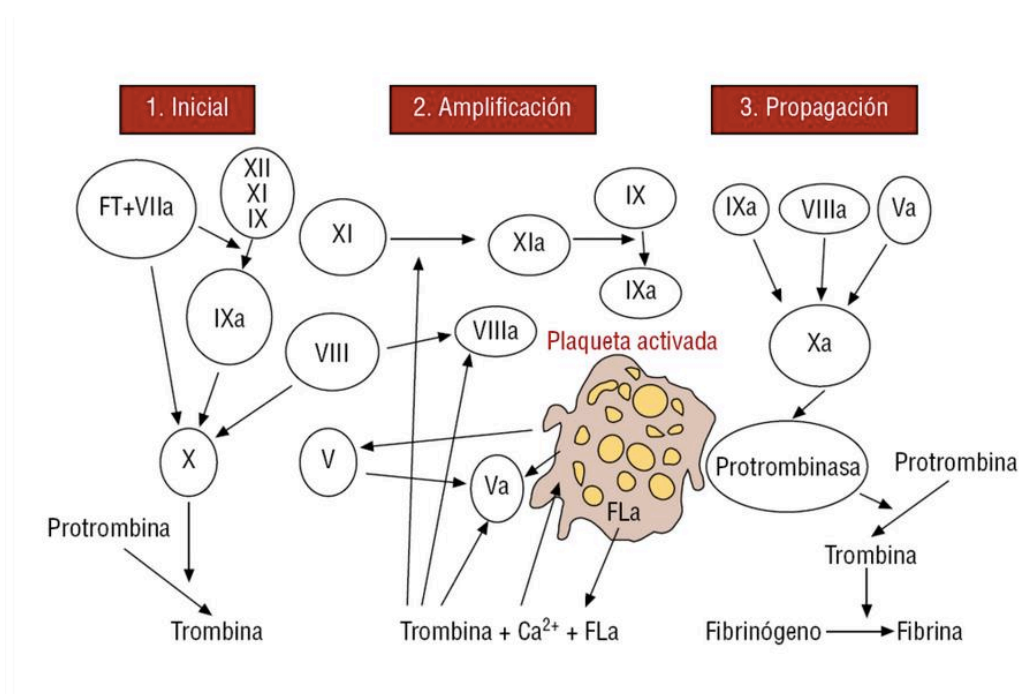


Figura 2: Modelo celular de la coagulación con sus tres fases. Extracto de “La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia.” (21)

Inflamación y coagulación

La inflamación tiene diferentes impactos en los procesos fisiológicos del organismo. La coagulación es un proceso que se ve afectado por la inflamación ya que algunas moléculas como la proteína C y la trombomodulina actúan como reactantes de fase aguda negativa. En el último segmento se mencionó la relación de la antitrombina, el heparán sulfato, la proteína C y la proteína S con la terminación de la coagulación. En

2005 Charles T. Esmon publicó un estudio fisiológico muy interesante en paciente con procesos inflamatorios sistémicos y el impacto en la coagulación. Él junto con su equipo de investigación logró demostrar que ocurren diferentes acciones que tornan al paciente a un estado procoagulante durante periodos de inflamación. Estos procesos son: 1) aumento de quimiotaxis de neutrófilos con altos niveles de selectina P y selectina E que ayudan con la agregación al tejido dañado, 2) Disminución de la trombosmodulina y 3) disminución de la cantidad y la calidad de la proteína C. (Figura 3) Estos tres eventos hacen que la fase de terminación se vuelva inefectiva y que la formación de coágulos sea más probable (22).

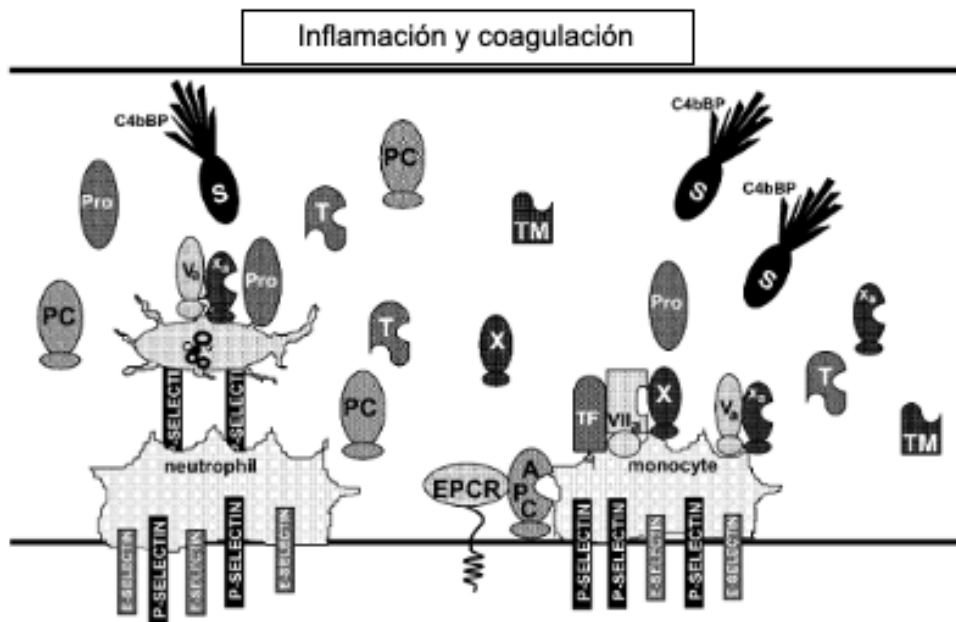


Figura 3. Inflamación y coagulación. La imagen describe la unión de selectina P y E con células inflamatorias, la disminución de la proteína C. "The interactions between inflammation and coagulation" (22)

Incidencia de Trombocitopenia

La Dra. McMahon de la Universidad de Pensilvania publicó en el 2014 una revisión de la trombocitopenia en el paciente hospitalizado.(23) El principal aporte que se documenta en esta revisión es que la incidencia de trombocitopenia varía según el grupo estudiado. Lo que sí está bien descrito en estos casos es que la trombocitopenia si está correlacionada con un aumento en la morbi-mortalidad.(24)

En 1989 Tao publicó en su estudio con base en un hospital en Singapur que la incidencia de trombocitopenia era del 1%.(25) La causa de dicha incidencia era variable y era esperable que cambiara según se desarrollan nuevas técnicas diagnósticas y nuevos medicamentos productores de trombocitopenia. Con base en este estudio en el 2020 en un estudio basado en África se documenta que la prevalencia de trombocitopenia era del 14.5% en la población estudiada con etiologías variables.(26)

El contexto clínico es de suma importancia en determinar la incidencia y prevalencia de este. Si se analiza el paciente en una unidad de cuidados intensivos el resultado de al menos un hemograma con menos de 150,000 plaquetas es tan alta como del 50%.(27) El paciente con enfermedad crítica tiene factores de riesgo propios para producir trombocitopenia como: su estado inflamatorio y un consumo plaquetario aumentado secundario a la misma trombo inflamación. En otros contextos los factores de riesgo para trombocitopenia no son tan evidentes como ocurre posterior a la angiografía coronaria donde se observa una incidencia del 13% como lo documentó Wang. (28)

Considerando el contexto farmacológico se tiene como causa común y más conocida la causada por heparina. En un estudio randomizado controlado de aproximadamente 2400 pacientes en 48 centros documentaron que pacientes con más de cuatro días de heparina tenían una incidencia de 36.5%(24)

Tener un valor de incidencia y prevalencia de trombocitopenia en los pacientes hospitalizados es un número que va a variar según el contexto clínico en donde se

encuentre. Lo que los estudios definen es que entre mayor gravedad del paciente mayor incidencia de trombocitopenia y mayor riesgo de morbi-mortalidad.

Estudio del paciente

Determinar la causa de la trombocitopenia para un manejo adecuado es lo más importante para los clínicos, sin embargo, el diagnóstico no siempre es tan claro o evidente como se quiere.

Como toda patología a la que se afronta el clínico en el día a día, lo primero que se debe hacer es una buena historia clínica. Si bien puede ser tedioso esto dará un amplio margen de pensamiento de las diferentes causas que se podría sospechar. Con la guía diagnóstica mental que se desarrolla en la anamnesis ya se podría enfocar en los laboratorios a solicitar donde se pueden hacer grandes grupos etiológicos basados en si es una alteración en la producción o una alteración por destrucción plaquetaria.

Historia clínica

La historia clínica en cualquier patología tiene mucha importancia ya que hay enfermedades con picos de incidencia a cierta edad, mayor incidencia por sexo, por origen étnico. Las enfermedades concomitantes también pueden generar mayor predisposición para otras, incluyendo la trombocitopenia. Aquí también se estudian las causas medicamentosas, historia de viajes, consumo de alcohol e historia familiar para aquellas causas que conllevan un patrón hereditable como se explora en la siguiente sección.

Edad

La edad es un factor por considerar, ya que existen enfermedades con un curso bimodal de incidencia. La trombocitopenia por causa inmunológica puede ser diagnosticada temprana en la vida de los pacientes pero en un porcentaje no despreciable se puede diagnosticar posterior de los 60 años.(29) En el Reino Unido, específicamente en el registro de trombocitopenia inmunológica llamado McMaster ITP se vio que un 7% de

los pacientes que tenían un diagnóstico de esta patología era más bien un síndrome mielodisplásico.(30) Los síndromes mielodisplásicos si bien pueden aparecer en cualquier momento de la vida son más común luego de los 60 años. Hay síndromes congénitos que presentan trombocitopenia como el Síndrome de Upshaw Schulman que asocia malformaciones faciales con trombocitopenia. Se esperaría que como los pacientes tienen alteraciones dismórficas este fuera un diagnóstico de la niñez sin embargo no siempre es así, especialmente en los pacientes que tienen un fenotipo de penetrancia incompleta que hace que su enfermedad sea más leve y por ende su diagnóstico más tardío. (31)

Género

Se tienen patologías únicas por género tanto adquiridas como congénitas. Las trombocitopenias en el género femenino tienen múltiples causas como las medicamentosas por anticonceptivos orales. Una causa prevalente de trombocitopenia ocurre durante el embarazo, ya sea por dilución o por consumo, sin embargo, esta causa no se debería sospechar temprano en el embarazo, sino es una complicación que se ve durante el tercer trimestre. Hay síndromes genéticos ligados a X que ocurren solamente en hombres como es el de Wiscott Aldrich que se revisará en más detalle en la siguiente sección. (32)

Etnicidad

Hay causas todavía poco entendidas en la medicina y una de ellas es la asociación entre H. pylori y trombocitopenia. Se ha visto que la erradicación de esta bacteria podría solucionar el recuento plaquetario bajo visto en trombocitopenia inmunológica. Este tema toma más relevancia cuando en los estudios se documentó que había mayor índice de normalización plaquetaria en paciente japonés comparado a otras etnias. (33)

Comorbilidades y medicamentos

Hay múltiples enfermedades asociadas a trombocitopenia, entre ellas las reumáticas como el Lupus eritematoso sistémico, las causas gastrointestinales como la hepatopatía

crónica evolucionada, los síndromes linfoproliferativos y las causas infecciosas que pueden llevar a supresión en la producción medular.(34) Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles de trombopoyetina disminuidos además de que pueden tener pseudotrombocitopenia si se encuentran con terapia de hemodiálisis.(35) Todas estas causas se deben considerar durante el abordaje.

Como se mencionó anteriormente, hay medicamentos que tienen mayor índice de trombocitopenia que otros. La polifarmacia se vuelve un enemigo para el clínico a la hora de descifrar una sospecha diagnóstica. Las quininas, los anticoagulantes como la heparina, los antimicrobianos como el Linezolid o los analgésicos como el metamizol pueden generar una trombocitopenia inducida por fármacos. Normalmente ocurre entre 1 y 2 semanas luego de la administración de un fármaco y hay resolución de esta con el cese del fármaco.(36)

Enfermedades zoonóticas y alcohol

La historia reciente de viajes tiene importancia para el clínico a la hora del abordaje. Hay enfermedades endémicas para nuestro medio como el dengue mientras hay otras que se encuentran con menor incidencia en nuestro medio, pero igual se deben sospechar como la malaria. El estudio de enfermedades zoonóticas será basado en la historia de viaje del paciente como por ejemplo un viaje reciente al continente africano podría hacer sospechar de babesiosis(37).

En los pacientes con consumo de alcohol se ha reportado una incidencia de 3 a 43% de trombocitopenia. El mecanismo exacto de porqué se produce la trombocitopenia es desconocido, pero se sospecha que es secundario a toxicidad medular. El cese de consumo de alcohol lleva a una normalización de las plaquetas 2 a 5 días posteriores con una compensación natural hacia la trombocitosis.(38) La sospecha de alcohol como agente causal de la trombocitopenia es el hallazgo de macrocitosis en el hemograma.
(39)

Historia familiar y exposición ambiental

Las exposiciones ambientales durante el trabajo a químicos industriales o agrícolas puede ser una causa para considerar en los pacientes que se presentan con trombocitopenia. Hay poca información sobre mielo-toxicidad por agroquímicos en este medio.

Los trastornos genéticos también son importantes para el abordaje del paciente. Anomalías en el gen MYH9 asocia trombocitopenia familiar. Otros trastornos como el síndrome de Bernard Soulier también ha visto patrones familiares. Sobre el gen MYH9 se habla más adelante.

Examen físico

Posterior a la historia clínica que debería dar una orientación diagnóstica se debe tomar el tiempo de explorar al paciente en busca de hallazgos que confirmen la sospecha diagnóstica generada.

La inspección general debería hacer buscar petequias, púrpura, equimosis que son hallazgos indicativos de ciertas enfermedades. Encontrar áreas de capilares con necrosis puede hacer sospechar en procesos de vasculitis o en proceso medicamentosos como le trombocitopenia inducida por heparina.

La examinación abdominal en busca de visceromegalia especialmente hepatomegalia o esplenomegalia que orienten a hepatopatía o un síndrome linfoproliferativo como causa de dicha trombocitopenia.

La hematuria en contexto de un viaje reciente podría hacer pensar en babesiosis, epistaxis en un paciente joven en alteraciones plaquetarias como Bernard Soulier, púrpura en pacientes con deterioro neurológico sería indicativo de purpura trombótica trombocitopénica o inclusive petequias con alteración articular en enfermedad reumatológica.(40)

El examen físico es una herramienta útil para saber dónde iniciar la búsqueda. Puede que no dé el diagnóstico solo con esta herramienta, pero sí una guía en qué laboratorios solicitar o qué buscar en los laboratorios ya ingresados.

Laboratorio

La evaluación de la cantidad de plaquetas no se limita solamente a esta línea celular, sino que se revisan las otras dos líneas, esto porque ayuda a determinar con mayor certeza dónde se encuentra el problema.

El frotis de sangre periférica contiene abundante información con respecto a lo expuesto anteriormente. La presencia de blastos con alteración en otras líneas celulares es consistente con una leucemia aguda. La destrucción de glóbulos rojos que se describe como esquistocitos es sugestiva del espectro de enfermedades que pueden generar anemia hemolítica microangiopática.(41) El diferencial manual que indica el microbiólogo puede describir grumos plaquetarios que daría el diagnóstico de pseudotrombocitopenia. En la siguiente sección se habla de hallazgos al frotis de sangre que puede orientar a la causa.

Otro de los hallazgos en el diferencial del hemograma como se mencionó anteriormente es el tamaño plaquetario. En términos generales el tamaño plaquetario puede guiar a ciertas enfermedades. Como valor de referencia una plaqueta tiene un tamaño de entre 9.6 y 11.6 fL aunque este valor de referencia puede cambiar de población en población. Cuando el valor es menor al anotado se puede pensar en trastornos genéticos como el Síndrome de Bernard Soulier o alteraciones en el gen MYH9. Cuando son plaquetas grandes lo que se maneja como hipótesis es que tienen mayor área para interacción con el fibrinógeno y así preservar su función como en el caso de la trombocitopenia inmunitaria. (42)

Frotis de sangre periférica

La descripción manual de lo que entrega el hemograma automatizado tiene información que puede orientar a diferentes enfermedades. Se puede indicar si es un problema de

destrucción celular o no y al mismo tiempo dar hallazgos físicos de las células que se asocian a enfermedades específicas. Ver tabla número tres.

Hallazgo	Diagnóstico diferencial	Comentarios
Linfocitos atípicos	Infección viral	Citoplasma abundante
Crioglobulinas	Crioglobulinemia, Malignidad, Micoplasma	
Plaquetas gigantes	Trombocitopenia congénita	Recambio rápido
Aglutinación	Pseudotrombocitopenia	
Macrocitosis	Deficiencias nutricionales	Síntesis medular alterada
Esquistocitos	Anemia hemolítica microangiopática	
Plaquetas Hipogranulares	Mielofibrosis, Síndrome mielodisplásico	Síntesis medular alterada
Fragmentos megacariocitos	Mielofibrosis	Plaquetas grandes
Células en diana	Enfermedad hepática	Precipitado de Hemoglobina
Glóbulos rojos nucleados	Hemolisis	
Punteado basófilo	Uso alcohol, intoxicación metales	Precipitado ribosomal

Tabla 3. Hallazgos al frotis de sangre. Adaptado de “Thrombocytopenia” (43)

Diagnóstico diferencial de trombocitopenia

Con la historia clínica y los laboratorios se sabe cómo guiar lo que se está buscando, pero el ejercicio diagnóstico puede que no sea tan directo como se plantea en las secciones anteriores. No resulta útil a los clínicos memorizar los cientos de enfermedades que pueden ser acompañadas de trombocitopenia. Para facilitar un mejor abordaje de estos pacientes se debe dividir las causas de trombocitopenia como aquellas que tienen una alteración en la producción ya sea por falla en las líneas precursoras y/o ausencia de cofactores necesarios o por destrucción de la plaqueta una vez que está en sangre periférica. Se tiene otro gran grupo, que es aquella donde las plaquetas son secuestradas en diferentes órganos como el bazo. En las siguientes secciones se revisan las diferentes patologías en estos grupos. A continuación, se revisan las causas más prevalentes de trombocitopenia.

Secuestro plaquetario

Pseudotrombocitopenia

Fenómeno inicialmente descrito en 1961 en Londres, Reino Unido por E. Gowland y sus ayudantes.(44). Hoy en día es un fenómeno que es subdiagnosticado y que puede llevar a gastar laboratorios innecesarios, además de someter al paciente a procedimientos dolorosos innecesarios.

El escenario de la pseudotrombocitopenia tiene una prevalencia de 0.03 al 0.27%. (45) Las causas son tan variadas, desde técnicas de laboratorios hasta causas virales, bacterianas y neoplásicas como cuando Gowland lo descubrió en un paciente con linfoma de Hodgkin. El fin primordial del clínico es documentar si este es el escenario del paciente para así evitar estudios innecesarios.

El primer paso al sospechar una pseudotrombocitopenia es realizar un frotis de sangre periférica que va a documentar aglomerados plaquetarios. Como las causas son varias se parte de las más sencillas de corregir hasta las más difíciles. El primer paso al documentar aglomerados plaquetarios es cambiar de anticoagulante que se utiliza en el tubo de ensayo. Los tubos de ensayo morados contienen como anticoagulante el EDTA. Este anticoagulante es dependiente de temperatura y de tiempo. Temperaturas mayores a 37 grados puede inactivar dicho anticoagulante y generar conglomerados plaquetarios(46). Muestras analizadas más de cuatro horas de tomadas del paciente pueden generar también inactivación del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y por ende causar pseudotrombocitopenia.(47)

Una vez visualizada los aglomerados plaquetarios lo primero que se debe realizar es tomar una nueva muestra pero que contenga un anticoagulante diferente, el de elección en este caso sería aquel con citrato.(48) Si hay normalización de las plaquetas con este nuevo método estaría ante el diagnóstico de pseudotrombocitopenia y no habría que realizar más estudios de este tipo.

Embarazo

Durante el embarazo se puede documentar trombocitopenia y este descenso de plaquetas tiene una explicación de las leyes de la química. Según la literatura que se encuentre la incidencia puede ir desde un 70% hasta un 89% durante el tercer trimestre.(49) Hay aumento del volumen plasmático efectivo, por lo que se diluye en mayor volumen la misma cantidad de plaquetas, lo que se interpreta como una trombocitopenia.(50)

Hay otros mecanismos por los cuales se genera trombocitopenia en el embarazo. Los bien conocidos trastornos hematológicos severos como el hígado graso del embarazo o la coagulación intravascular diseminada, pero estos no son ejemplos de trombocitopenia por secuestro, por lo que ahora solo se mencionan.

La circulación en el bazo y en la placenta es muy similar y es muy interesante porque difiere de lo que ocurre en otros órganos. Hay un flujo sanguíneo que no pasa por capilares, sino que es transmitido directamente desde las arteriolas a las vénulas. Entre las arteriolas y las vénulas se tiene unos espacios conocidos como los sinusoides esplénicas que tienen una función inmunológica importante. El plasma (componente sin células) fluye directamente a las vénulas, pero la parte celular de la sangre se queda en los sinusoides esplénicos por acción de los monocitos. Esta acción permite identificar anomalías celulares e infecciosas para su eliminación. Durante el embarazo por efecto angiogénico hormonal, estos sinusoides aumentan en número lo que genera un mayor secuestro plaquetario y es un contribuyente importante de la trombocitopenia gestacional. (51)

Esplenomegalia

La esplenomegalia puede tener muchas causas incluyendo procesos neoplásicos principalmente hematológicos, otros por hipertensión portal e infecciones. La causa del secuestro en el bazo tiene dos mecanismos principales. Uno tiene que ver con las células que habitan en este órgano y otro con la organización sanguínea del mismo. Esta organización sanguínea es similar a la que se vio en la sección anterior de la placenta.

Los monocitos son células producidas en la médula ósea que tienen una función inmunológica en la protección contra infecciones. Una vez liberados de la médula ósea estas se incorporan al sistema retículo endotelial que incluye el bazo. En condiciones normales un tercio de las plaquetas circulantes están almacenadas en el bazo. Con respuestas inflamatorias como las que se ven en infección, hepatopatía crónica, linfomas y sarcoidosis que pueden producir un agrandamiento del bazo, este tiene un funcionamiento anómalo y aumenta la capacidad de almacenaje. Las plaquetas son retenidas por los monocitos en los sinusoides esplénicos. Esto no produce una destrucción de la plaqueta, pero un secuestro en el órgano que en condición de estrés son liberadas y por ende rara vez se asocian a sangrados.(43)

Disminución en la producción

Como se mencionó anteriormente la producción de plaquetas ocurre a nivel de la médula ósea asociado a diferentes estimuladores y cofactores que terminan con la maduración del megacariocito a nivel medular. Las etiologías pueden ir desde causas congénitas hasta procesos infecciosos, malignidad e inclusive farmacológicos.

Causas genéticas

El fin de este documento es revisar las etiologías más comunes en pacientes internados en salones de medicina interna y/o cirugía. Las causas genéticas tienen una incidencia mayor en la población pediátrica, sin embargo, algunos trastornos genéticos tienen una penetrancia incompleta que genera enfermedad en el adulto. A continuación, se hace mención simple de diferentes etiologías congénitas que se acompañan de trombocitopenia.

Asociado a un patrón de herencia autosómica recesiva se tiene la trombocitopenia congénita amegacariocítica que es secundario a una mutación en el gen que codifica el receptor de trombopoyetina lo que produce ausencia de precursores de megacariocitos y por ende trombocitopenia.(52). Vinculado con una herencia autosómicas dominantes en pacientes con herencia mediterránea especialmente Italia se documentó la mutación del gen MYH9 en el brazo largo del cromosoma 22 y esencialmente lo que altera es la

miosina no muscular produciendo trombocitopenia.(53) Con mayor relevancia a nivel del adulto ya que se puede encontrar estos pacientes en los servicios de inmunología clínica se tiene una mutación de la proteína WAS ligado al cromosoma X y productor del síndrome de Wiskott Aldrich. Estos pacientes no solamente tienen trombocitopenia, pero también asocian manifestaciones cutáneas e infecciones recurrentes por alteración en la producción de anticuerpos. (32)

Infecciones virales

Los procesos virales son estados infecciosos inflamatorios que como se expuso anteriormente tiene un impacto en la coagulación y en la función plaquetaria. Si bien la plaqueta es una célula anucleada esta contiene gránulos de ARN que sirven para la replicación de este tipo de virus, además de que también tienen un papel en la presentación de antígenos y liberación de citoquinas anti-inflamatorias.(54) Todas estas funciones extra de su rol principal de hemostasia también somete a la plaqueta a un estado de vulnerabilidad que puede resultar en un descenso en su número.

Las causas virales de trombocitopenia incluyen arbovirus como el dengue y el zika. Otros ejemplos de infecciones virales que asocian trombocitopenia: herpes virus, el hantavirus y los que mayor prevalencia tienen en los pacientes hospitalizados son virus de inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C con una mayor incidencia reciente el Covid-19. (55)

Los procesos que explican la trombocitopenia en enfermedades virales incluyen causas mecánicas, causas de producción o causas de destrucción. Con respecto a la causa mecánica se debe a un efecto de la inflamación en la inactivación del agente utilizado para la anticoagulación en los tubos de ensayo. Este mecanismo es exactamente igual al expresado anteriormente cuando se habló sobre la pseudo trombocitopenia dada por grumos de plaquetas. Es una adhesión de leucocitos con plaquetas generando una pseudotrombocitopenia. Si esto se sospecha es necesario realizar un frotis de sangre periférica para documentar los grumos de plaquetas o bien una segunda muestra de sangre venosa en un tubo de ensayo que tenga otro agente anticoagulante como el

citrato que no se afecta su función por la inflamación. Otro mecanismo que alteración el número de plaquetas en infecciones virales se debe a infiltración de la médula ósea por el agente infeccioso que genera un impacto negativo doble en la producción plaquetaria. La primera consecuencia de esta infiltración es que genera inflamación local a nivel de la médula ósea lo que produce una inactivación de la trombopoyetina. La segunda consecuencia de dicha infiltración es una infección directa de los megacariocitos que produce una menor producción plaquetaria. Por último, se debe discutir el proceso de destrucción acelerada. No se hace referencia en este segmento a una anemia microangiopática sino a una destrucción directa del virus o una destrucción por el sistema inmune luego de la presentación de antígeno. La plaqueta como se mencionó anteriormente es muy versátil y tiene más funciones que solamente la conocida en hemostasia, lo que lleva a tener varios mecanismos por el cual se podría explicar la trombocitopenia. Los procesos más conocidos de lo que se acaba de exponer es una activación de los receptores tolls con la subsecuente activación plaquetaria y posterior eliminación por el hígado o el bazo. (56) Otro evento que genera una eliminación precoz de la plaqueta es la mediada por la activación neutrofilica.(57) Junto a este evento ocurre la activación de la coagulación por los receptores activadores de la proteasa con la consecuente producción de trombina y utilización de plaquetas.(58) Estos últimos dos mecanismos también tienen una relación directa con la inflamación que se produce en respuesta al virus y algunos autores la toman como un índice de severidad. (55)

Con respecto a la sospecha de viremia como causal de trombocitopenia el hemograma también da claves como sería la linfocitosis, aumento de reactantes de fase aguda entre otros. Su presencia invita a ampliar estudios en búsqueda de la virosis.

Infecciones bacterianas y parasitarias

Las infecciones bacterianas también pueden generar una disminución en el recuento plaquetario por mecanismos similares a las infecciones virales. Como repaso esto incluye un mecanismo de menor producción por afectación de factores medulares, una

destrucción aumentada mediada por el sistema inmune y un segundo mecanismo de secuestro en órganos como bazo y/o hígado.(59)

Las causas bacterianas incluyen gérmenes como la tuberculosis y las parasitarias como la malaria. Otros gérmenes bacterianos que no son comunes en nuestro medio, pero sí descritos especialmente en área de Guanacaste donde hay venados cola blanca son la enfermedad de Lyme o la fiebre manchada de las montañas rocosas, estas 2 últimas por picadura de garrapatas (43). Se da prioridad a la malaria y a la tuberculosis por ser más prevalentes para nuestro medio.

La malaria es una verdadera infección hematológica al ser los componentes de la sangre los principales objetos de esta infección. La infección humana está dada principalmente por la *Plasmodium falciparum* y el *Plasmodium vivax*. En Costa Rica la mayor cantidad de casos provienen de la provincia de Limón y el norte de la provincia de Heredia. La generación de trombocitopenia en pacientes con malaria es dada por la inflamación que genera el germen. Se vio en el estudio de Coehlo una relación entre los niveles de interleucina 6 y 10 además del factor de necrosis tumoral gamma y la trombocitopenia. La misma elevación de estas interleucinas conlleva a mayor adhesión endotelial y formación de complejos inmunes que podrían generar una depresión medular por inflamación y al mismo tiempo una destrucción acelerada.(60)

La tuberculosis tiene un mecanismo de generación de trombocitopenia que es interesante. Se debe una infiltración medular por los granulomas tuberculosos que desplazan el material sano por estos tubérculos. Es decir, estos pacientes pueden tener un estímulo normal por la trombopoyetina, pero no hay megacariocitos que estimular. Otro mecanismo descrito en la tuberculosis es la púrpura trombótica inmunológica secundario a un aumento de inmunoglobulina G producida por la infección tuberculosa.(61)

La relación de las bacterias con la trombocitopenia fue estudiado y expuesto en un estudio realizado por Johanssen en más de 600 pacientes con bacteriemia por *S. aureus*,

E. coli y *S. pneumoniae*. Un tercio de los pacientes con estos gérmenes en sangre documentaron trombocitopenia. En la discusión de este artículo se exponen los diferentes autores que han tratado de documentar un mecanismo de acción para la trombocitopenia y si algún germen en específico tiene mayor incidencia de trombocitopenia ambas preguntas sin respuesta clara. El mismo Johanssen indica que es el mecanismo está más relacionado con inflamación que con la virulencia de los gérmenes. (62)

El abordaje del paciente a quien se le sospecha enfermedad infecciosa bacteriana inicia con el diferencial celular del hemograma. La presencia de granulación toxica y neutrofilia son clave para obtener cultivos.

Abuso de alcohol y hepatopatía crónica

Una de las principales manifestaciones que se documentan en los pacientes con hepatopatía crónica evolucionada es la presencia de trombocitopenia. Si bien, esta ocurre cuando ya se tiene establecida la lesión hepática, los mecanismos que llevan a la fibrosis hepática también contribuyen a la trombocitopenia.

La principal causa de hepatopatía crónica evolucionada es el consumo de alcohol. Este tiene un efecto mielo-toxico a nivel de medular ya que altera la función de los megacariocitos, los cofactores necesarios y está asociado a malnutrición. Es decir, el consumo de alcohol sin hepatopatía produce trombocitopenia por falla en producción. La malnutrición conlleva un descenso de niveles de vitamina B12 y ácido fólico que son un cofactor necesario para la trombopoyetina. Se ha visto que con mejoras nutricionales la trombocitopenia puede resolver en tres a cuatro semanas si no existe otra causa para su fenómeno. (63)

La deficiencia de vitamina B12 tiene un comportamiento muy interesante porque puede asemejar enfermedades más severas como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). Esta deficiencia puede ser secundario a malnutrición como se acaba de mencionar o puede deberse a enfermedad autoinmunitaria hacia las células parietales

con descenso de factor intrínseco. La deficiencia de B12 severa genera una enfermedad conocida como microangiopatía pseudo-trombótica. Hay esquistocitos, aumento de deshidrogenasa láctica y trombocitopenia, pero a diferencia de la PTT no aumento de reticulocitos. Una reposición de vitamina B12 conlleva resolución en cuatro semanas.(64)

La fase cirrótica de la hepatopatía tiene dos eventos principales. El primero es una disminución de la producción de trombopoyetina para su uso medular. El segundo es por aumento de presión venosa en los vasos hepáticos que conlleva a esplenomegalia y secuestro plaquetario. Uno no es más importante que el otro en términos fisiopatológicos, sino que son complementarios. (59).

Malignidad y supresión medular farmacológica

La trombocitopenia puede estar en relación con la neoplasia de fondo y/o a los tratamientos que se utilizan para tratar dicho proceso neoplásico. La incidencia y el grado de trombocitopenia dependerá del tipo de neoplasia además del estadio de la misma siendo las neoplasias hematológicas las de mayor incidencia cercana al 100% y los tumores de cabeza y cuellos los de menor incidencia cercana al 5%. (65)

Neoplasia	Incidencia acumulativa (%)
Melanoma	12 a 25
Útero	7 a 18
Vejiga	8 a 12
Páncreas	5 a 7,5
Colorrectal	6 a 7
Mama	3 a 4
Pulmón	4 a 5
Cabeza y Cuello	5 a 11
Leucemia	45 a 52.5
Mieloma Múltiple	25 a 35
Linfoma	15-20

Tabla 4. Adaptado de "The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies." (66)

Los mecanismos por los cuales existe trombocitopenia son variados porque van desde mecanismos de menor producción por infiltración medular neoplásica, por secuestro secundario a visceromegalia y por último por destrucción periférica por fenómenos inmunes.(67)

En las neoplasias hematológicas se tiene como principal diagnóstico diferencial las leucemias y los linfomas. Son producto de una disminución en la producción de plaquetas a nivel medular por las células neoplásicas y/o secundario a fenómenos inmunológicos al cáncer.(68) El diagnóstico de la leucemia se da al encontrar blastos en sangre periférica y por medio de citometría de flujo clasifica hacia un estirpe mieloide o linfoide. Los linfomas, si bien se acompañan de citopenias por alteración en producción medular pero también conlleva agrandamiento de órganos linfoides como el bazo que agrega otro mecanismo de trombocitopenia. La biopsia excisional de ganglio linfático es necesaria para realizar el diagnóstico.

En adultos mayores se debe considerar dentro de los posibles diagnósticos de este segmento los síndromes mielodisplásicos. Es una enfermedad donde hay una alteración clonal en la médula ósea que puede evolucionar a leucemia. Esta entidad presenta trombocitopenia y asocia problemas de sangrado. Son dependientes de transfusiones y responden de manera adecuada a estimuladores de trombopoyetina. El principal reto para el clínico es diferenciar esta enfermedad de la púrpura trombótica inmunológica ya que el tratamiento sería diferente.(69)

El tratamiento para las neoplasias incluye agentes quimioterapéuticos, así como según cada caso radioterapia. Ambas formas de tratamiento tienen un impacto medular negativo. Los agentes quimioterapéuticos a base de platinos y de gemcitabina tienen mayor incidencia de aplasia medular. Al ser agentes que alteran la división celular de no solamente las células neoplásicas, pero sino también de las células sanas se lleva a una destrucción de los megacariocitos medulares. (70)

Quimioterapéutico	Porcentaje Trombocitopenia
Gemcitabina	23.2
Base platino	19.9
Antraciclicos	10.1
Taxanos	4.3

Tabla 5. Quimioterapia asociada a trombocitopenia. Adaptado AmGen Oncology (71)

La radioterapia para el tratamiento de cáncer tiene dos efectos sobre la médula ósea y las células precursoras de las plaquetas. El primero es una acción directa sobre los megacariocitos resultando en su destrucción y la imposibilidad de continuar el proceso madurativo a las plaquetas. El segundo evento que puede ocurrir por años posterior a la aplicación de esta terapia son los síndromes mielodisplásicos y/o la fibrosis medular, ambas con consecuencias importantes en el número de plaquetas.(72)

Anemia aplásica

La anemia aplásica es una enfermedad que afecta todas las líneas celulares y por ende produce anemia, leucopenia y trombocitopenia. Se da prioridad a hablar sobre la trombocitopenia.

La trombocitopenia es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con anemia aplásica. Al momento de diagnóstico cerca del 100% de los pacientes presentan trombocitopenia en algún grado de severidad. El abordaje diagnóstico incluye una biopsia de médula ósea donde se va a documentar disminución de células madre hematopoyéticas y por ende una megacariocitopoyesis disminuida. (73) Es importante notar que 10 a 15% de los pacientes con diagnóstico de anemia aplásica pueden tener una evolución clonal a una enfermedad maligna. (74)

Si bien este artículo no se basa en tratamiento sí resulta importante mencionar el gran impacto que ha tenido tanto en la vida de los pacientes como en la disminución de las complicaciones. Naturalmente dependen de transfusiones de plaquetas a repetición y

eventualmente en trasplante de médula ósea los agonistas de los receptores de trombopoyetina llegaron a cambiar el pronóstico de esta. Estos tienen un impacto positivo en el número plaquetario, disminuyen el riesgo de sangrado y no se ha visto que se asocie con evolución clonal al ser un producto estimulante. (75)

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Es una enfermedad muy poco común pero que sí se ha visto en los salones de medicina interna de diferentes centros nacionales y que su abordaje fallido puede conllevar a la muerte. Su incidencia y prevalencia a nivel mundial son bajas, esto puede generar que el clínico no incluya esta enfermedad en su algoritmo diagnóstico.

Es una enfermedad que afecta principalmente a adultos jóvenes entre los 20 y 40 años y es ligada a X específicamente en gen PIGA que genera una predisposición a la destrucción del glóbulo rojo por el complemento. Durante etapas de acidosis o hipoxemia hay una activación del complemento que detecta el CD59. El rol del PIGA es proteger al glóbulo rojo de esta activación del complemento por lo que en su ausencia se produce la destrucción. Por esta fisiopatología es que los pacientes documentan hemoglobinuria (no es hematuria) en las noches que es cuando duermen generando un estado de leve acidosis e hipoxemia. La hemólisis es intravascular por lo que asocia aumento de deshidrogenasa láctica y consumo de haptoglobinas.(76) Como se podrá notar, se habla de glóbulos rojos y no plaquetas, sin embargo, se ha visto que esta enfermedad asocia citopenias, entre ellas trombocitopenia por alteración de cofactores medulares. La trombocitopenia no es un hallazgo regular en estos pacientes, pero sí descrito. (77)

Aumento destrucción plaquetaria

Este segmento se habla sobre las enfermedades que generan trombocitopenia por aumento de destrucción de las plaquetas. Es también un segmento muy importante porque la mayoría están asociados a eventos agudos que pueden generar la muerte del

paciente si no es abordado rápidamente. Posterior a este segmento se habla de un abordaje de la trombocitopenia, pero en contexto de temporalidad.

Microangiopatía trombótica

El grupo de enfermedades que comprenden este grupo se puede dividir en causas primarias y causas secundarias. Las causas primarias incluyen la púrpura trombótica trombocitopénica y el síndrome urémico hemolítico. Las causas secundarias se consideran la trombocitopenia asociada a falla multiorgánica, la hipertensión maligna, la coagulación intravascular diseminada, las enfermedades autoinmunes y las relacionadas con el embarazo.(78) Estas enfermedades tienen en común que presentan anemia hemolítica intravascular, trombocitopenia y micro-trombosis que genera daño orgánico. Se aborda cada uno por separado en los siguientes segmentos. Para documentar que el paciente presenta una anemia hemolítica se debe documentar hallazgos en la química, como lo son el aumento de deshidrogenasa láctica como indicador indirecto de recambio celular, un aumento de hiperbilirrubinemia indirecta por la destrucción celular y por último que se trata de una anemia regenerativa. Este último hallazgo se determina realizando el índice reticulocitario, un valor por encima de dos es indicador de que la médula ósea está tratando de reponer las pérdidas.

Purpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Desde 1924, cuando fue descrita por primera vez por Eli Moschcowitz, hasta 1980 la fisiopatología de esta enfermedad fue desconocida.(79) Sin saber su causa la mortalidad era superior al 90% de los casos. En 1980 con el descubriendo del factor de Von Willebrand y sus polímeros extralargos en los sitios de micro trombosis orgánica llevó a la utilización del recambio plasmático con sobrevida mayor al 85%.(80) A principios del año 2001 por análisis de secuencias de proteínas se identifica la proteína ADAMTS13 como la encargada del clivaje del factor de Von Willebrand. Además, el mismo análisis documenta que el porcentaje de actividad que tiene la proteína ADAMTS13 genera un espectro de severidad variable.(81)

Es una enfermedad hematológica rara que afecta aproximadamente 10 casos por millón de personas. El 90% de los casos tienden a ser en adultos, aunque también hay casos asociados a malignidad en niños. Es más frecuente en mujeres y tiende a tener una historia natural de recaída. Si bien con plasmaféresis la sobrevida se mejoró, la mortalidad se mantiene entre 10 y 20% de los pacientes. (82)

Por evolución en el entendimiento de la enfermedad se ha ido cambiando la definición diagnóstica de esta enfermedad. Inicialmente era el conjunto de clínica y laboratorio que asociaba trastornos neurológicos con hallazgos de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Luego del estudio donde se encuentra la ADAMTS13, se incluye este criterio diagnóstico en la definición. Se considera que es una PTT cuando el nivel de ADAMTS13 es menor al 10%. (83)

La hemolisis y trombocitopenia ocurre directamente por la deficiencia de ADAMTS13. Esta alteración en el ADAMTS13 puede ser adquirida o puede ser congénita. La adquirida siendo la causa más común. En una serie de casos en Francia se documentó que aproximadamente en 75% de los casos de PTT se encontraban anticuerpos IgG específicos para el ADAMTS13. Estos anticuerpos inhiben la función de esta proteína generando multímeros grandes de factor Von Willebrand y por ende la hemolisis, trombocitopenia y consecuente micro trombosis orgánica (84). El otro mecanismo también conocido como PTT congénito que ocurren en 2% de los casos se debe a mutaciones, ya sea sin sentido (70%) o terminales (30%) en el gen del ADAMTS13.(85)



Figura 4. Causas de PTT por edad y etiología. Extracto y traducido de “. Thrombotic thrombocytopenic purpura” (86)

La clínica de PTT siempre fue enseñada como una pentada de signos clínicos que incluían fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síntomas neurológicos e insuficiencia renal; sin embargo, los estudios recientes han descubierto que este compendio de síntomas solamente está en menos del 10% de los casos (87). Los hallazgos principales de trombocitopenia severa y anemia hemolítica microangiopática serán el norte para sospechar y completar estudios para esta enfermedad. Al frotis de sangre la presencia de esquistocitos indica fragmentación anómala de los glóbulos rojos. La micro-trombosis tiene impacto orgánico importante. Aproximadamente 60% de los pacientes tendrán compromiso de sistema nervioso central que varía desde cefalea hasta convulsiones(82), 25% tendrán algún indicio de isquemia miocárdica dado por cambios electrocardiográficos o elevación de marcadores de necrosis(88), 35% datos de isquemia mesentérica caracterizado por dolor abdominal y diarrea.(89) El riñón también sufre de isquemia renal, sin embargo, como se afecta

principalmente el glomérulo, se pierden cargas negativas de la membrana basal se manifiesta como proteinuria y hematuria pero con leve deterioro en el aclaramiento renal.(90)

La identificación del paciente con PTT de otro tipo de anemias hemolíticas microangiopáticas es difícil. El tratamiento con aféresis es la terapia de elección para los pacientes con PTT pero no para otro tipo de anemias hemolíticas microangiopáticas. Para facilitar el abordaje en el contexto agudo del paciente y ofrecerle el recambio plasmático se publicó el puntaje conocido como PLASMIC. Los pacientes con un puntaje arriba de cinco puntos se beneficiaban de terapia de recambio plasmático. Otra diferencia importante del PTT a otras enfermedades microangiopáticas es la poca lesión renal que sufren los pacientes. Esto también fue validado en el 2018 en un estudio de la Universidad de Washington.(91)

El tratamiento de la PTT es dual, incluye remover los anticuerpos formados por la enfermedad desencadenante (sepsis, neoplasia, obstétrico) y al mismo tiempo reponer los niveles de ADAMTS13 que se encontraban depletados o inhibidos. El recambio plasmático es efectivo en eliminar citoquinas inflamatorias y en reponer el ADAMTS13. Por estas dos razones, la plasmaferesis, se volvió el estándar de tratamiento para pacientes con PTT. Se realiza con plasma y no con albúmina ya que el plasma es un derivado hemático rico en ADAMT13. El recambio plasmático se inicia con recambio de 1.5 veces el plasma por 48 a 72 horas para luego ser un recambio plasmático total hasta conseguir 2 días con plaquetas arriba de 150,000 y normalización de los indicadores de hemólisis.(92) El uso de esteroides tiene un pensamiento fisiopatológico de fondo al considerar que hay anticuerpos IgG inhibiendo el ADAMTS13 sin embargo los estudios no han documentado ser superiores a la plasmaféresis ya que persiste el debate del tiempo correcto y la dosis adecuada. El Rituximab, agente contra el CD20, es otro tratamiento de segunda línea para los casos de PTT a repetición con adecuados resultados. (93)

Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)

El SUH es un proceso fisiopatológico caracterizado por una triada que está compuesta por lesión renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.(94) La trombocitopenia al igual que en PTT es causado por micro trombos en los capilares y las arteriolas que llevan a un consumo acelerado de las mismas.

Este síndrome se puede dividir en SUH típico y SUH atípico lo que hace pensar que su etiología es diferente. El SUH típico es producido por una toxina llamada verotoxina o toxina tipo Shiga de la *Escherichia coli* especialmente el O157:H7 y la toxina Shiga de la *Shigella dysenteriae*. El SUH atípico está relacionado a bacterias como el *Streptococo pneumoniae* o *Clostridium difficile*, infecciones sistémicas como el HIV, H1N1 e Influenza A, medicamentos como el cisplatino o la ciclosporina, drogas como la cocaína y procesos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico que pueden alterar el endotelio. (95)

Como repaso general es un síndrome que afecta mayoritariamente a niños menores de 5 años. Ocurre más en áreas rurales y más en la época de invierno y otoño, al menos en el hemisferio norte. La mayoría de los casos de SUH típico está relacionada con *E. coli* mientras que el 40% de los casos de SUH atípico es relacionado a *S. pneumoniae*. La mortalidad es menor al 5% con tratamiento adecuado.(96)

A pesar de tener una misma clínica, la fisiopatología entre el SUH típico y atípico es diferente. El SUH típico se produce cuando la toxina de la *E. coli* ingresa al torrente sanguíneo por medio de las vellosidades biliosas del intestino. Una vez en torrente sanguíneo esta toxina se une a los glicoesfingolípidos generando un aumento de trombina y fibrina. Esto conlleva a la formación de micro trombos con consumo plaquetario y a la destrucción mecánica de los glóbulos rojos.(95) El SUH atípico dependerá del proceso desencadenante. Si es relacionado al *S. pneumoniae* este se da por acción del ácido N acetilneuraminico, si es por fenómeno inmune está relacionado a las células T con una cadena común de activación de plasminógeno y formación de micro trombos. (97) Hay una forma relacionada a la activación del complemento que ocurre

durante el tercer trimestre de embarazo. (98) Una variante sumamente extraña es el SUH familiar debido también a alteración del complemento.

La presentación en SUH típico inicia con síntomas gastrointestinales. El SUH atípico no tendrá síntomas gastrointestinales, sino que más bien tendrá manifestaciones según las causas, síntomas respiratorios en caso de infección por *S. pneumoniae*, manifestaciones autoinmunes o manifestaciones cutáneas en reacción a medicamentos. Los hallazgos en laboratorios serán trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y lesión renal aguda.

El tratamiento de SUH es soporte orgánico, rehidratación. En el típico se debe evitar los antibióticos, ya que esto puede aumentar la liberación de toxinas. La rehidratación es importante ya que por la diarrea pueden tener datos de deshidratación. Con respecto a la trasfusión de glóbulos rojos empacados se toma un método restrictivo y se limita cuando la hemoglobina es menor a 7g/dL y al ser una anemia hemolítica no inmunológica no existe riesgo de exacerbar la hemólisis. En el caso familiar es necesario valorar el uso de plasmaféresis como tratamiento.(99)

Coagulación intravascular diseminada. (CID)

Descrita por Spero y colegas en los años 80 como un predictor de mortalidad, la CID ejemplifica de forma muy completa la relación entre la coagulación y la inflamación.(100) Descrita por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia como una enfermedad adquirida que se caracteriza por la activación indiscriminada de la coagulación y formación de micro trombos que llevan a daño micro circulatorio que altera el flujo sanguíneo generando falla orgánica.

El diagnóstico diferencial de la CID es muy amplio. La nemotecnia tradicional que la CID es causada por cáncer (C), infección (I) o Embarazo (Delivery en inglés) es muy limitado para describir todas las posibles causas. En la tabla 6 se nombran diferentes causas de CID.

Etiología			
Sepsis		Obstétrico	
Trauma		HELLP	Eclampsia
Quemaduras	Poli trauma	Hígado Graso Embarazo	
Enfermedad Hepática		Vasculares	
Hepatitis Fulminante	Cirrosis	Hemangiona	Enf. Aorta Aguda
Choque calor		Tóxicos	
Inflamación severa		Serpiente	Drogas
Pancreatitis		Inmunológico	
Malignidad		Rechazo de Trasplante	
Solidos	Hematológicos	Reacción transfusional	

Tabla 6. Ejemplos de diferentes etiologías de CID. Adaptado de “Disseminated Intravascular Coagulation” (101).

Estimar la incidencia de CID es muy difícil porque varía según enfermedad y área geográfica donde se estudie. Una generalización vista en los estudios es que ocurre con mayor incidencia en sepsis, luego trauma y por último en complicaciones obstétricas. Inclusive la mortalidad también es difícil de estimar al tener criterios diagnósticos diferentes, pero se habla que varía entre 22 y 46% a pesar de tratamiento adecuado. Lo que sí se puede afirmar es que a como hay mayor entendimiento de la enfermedad y la mayor aplicación de tratamiento la mortalidad ha ido en descenso como se documentó en una serie de estudios en Japón donde la mortalidad en 1992 era del 65% pero disminuyó a 46% en 2012. (102)

La fisiopatología de la CID está relacionada con la inflamación. El grado de inflamación dependerá del proceso fisiopatológico basal. Por ejemplo, en procesos infecciosos bacterianos la primera citoquina en elevarse es el factor de necrosis tumoral a diferencia de los procesos neoplásicos donde la Interleucina 6 es la de mayor elevación. Los factores y citoquinas proinflamatorios como la interleucina 6, 8 y Factor de necrosis tumoral alfa realizan una activación de zimógenos de serina para la creación de niveles elevados de trombina. Esta trombina también tiene un efecto importante en la agregación plaquetaria. La quimiotaxis de células como los neutrófilos y los monocitos también

aumentan la agregación plaquetaria por medio de la Selectina P y E, además de disminuir la cantidad de trombomodulina y proteína C. En resumen, la inflamación genera aumento de factores procoagulantes e inhibe los factores necesarios para la terminación de la coagulación. (103) Este continuo de activación de la coagulación conlleva al concepto clínico que se menciona diariamente de coagulopatía por consumo.

La CID se debe sospechar en un paciente con estímulo inflamatorio severo que se comporte con un perfil de sangrado y trombosis. El sangrado puede tener un perfil desde subcutáneo como se ve en las purpura fulminans hasta sangrado de algún órgano. La trombosis por el otro lado es un hallazgo histopatológico. Dentro de los laboratorios clínicos se puede solicitar niveles de fibrinógeno, niveles de proteína C o de trombina, pero esto clínicamente es poco útil ya que no es un laboratorio que se tiene con facilidad en el medio. La tromboelastografía, es un estudio funcional de las diferentes etapas de la coagulación que puede dar más pistas de estos factores antes mencionados. Es decir, la tromboelastografía puede guiar para reconocer el fenotipo trombótico vs el fenotipo hemorrágico. Este estudio tiene como limitación su disponibilidad según el laboratorio donde se encuentre. Con esto en mente siempre se recae en las pruebas de coagulación con mayor facilidad: dímero D, fibrinógeno, y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y tiempo de protrombina (TP). El TPT no solamente valora la vía intrínseca, sino también la actividad plaquetaria. Los laboratorios que hacen sospechar de CID son: fibrinógeno consumido, un dímero D elevado con un TPT prolongado, este último indicando consumo de factores de coagulación y plaquetas.(104) La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia creó un puntaje para valorar la posibilidad de CID con la limitación importante que cuando el diagnóstico según este puntaje es claro puede ser que el proceso fisiopatológico ya este francamente instaurado.(105) Otra clasificación que se desarrolló entre el 2010 y el 2020 sirve para abordar la CID causada por sepsis. Ese fenómeno llamado coagulopatía inducida por sepsis (SIC) es lo mismo que CID, pero en contexto de sepsis. El puntaje de SIC incluye el número de plaquetas, alteración en la coagulación por medio del INR y la gravedad de enfermedad del paciente por medio del SOFA. Este puntaje es más sensible para detectar SIC o CID por sepsis que la establecida por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. A pesar de ser

más sensible, conllevan el mismo riesgo de mortalidad que los pacientes con diagnóstico de CID. La utilidad del puntaje de SIC es limitada porque con un resultado positivo para el diagnóstico no hay tratamiento especificado. Lo que indican las guías es que el paciente que tiene criterios de SIC se debe valorar de forma diaria con la escala de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en busca de CID. (106)

El tratamiento de una enfermedad tan heterogénea se basa en tratar el insulto primario que llevó a toda la cascada fisiopatológica que se habló anteriormente. Para términos de tratamiento hay un concepto importante que es la CID controlada y la CID descontrolada. En términos sencillos la diferencia del controlado es que los mecanismos regulatorios evitan un daño endotelial a diferencia de la descontrolada donde ya hay daño capilar. En la controlada tratar la causa primaria sería suficiente para revertir el tratamiento sin ameritar otras terapias.

En la causa descontrolada se debe dar soporte que aborde los problemas de coagulopatía y de trombosis. Como se mencionó anteriormente la tromboelastografía dará un fenotipo predominante y guiará en el tratamiento. Una vez determinado el fenotipo se irá hacia una rama de anticoagulación o una rama de sustituir factores de coagulación. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda utilizar concentrados de complejos de trombina en pacientes con sangrado activo.(107) Esto se debe utilizar con cuidado ya que estos complejos tienden a llevar a un estado de trombosis ya que son deficientes de factores anticoagulantes como la proteína C y S. Esto lleva a tener un especial cuidado en los pacientes porque puede desencadenar tromboembolismo pulmonar. En un metaanálisis reciente se analizó el uso de factor VIIa en CID sin documentar mejoría en la hemostasia y con un aumento de trombosis especialmente arteriales.(108) Si el fenotipo del paciente es la trombosis la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda utilizar heparina no fraccionada o heparina fraccionada ya que los estudios no documentaron que uno fuera superior al otro.(109) A la vez, aunque el fenotipo sea de trombosis no se debe utilizar anticoagulación en pacientes con CID por trauma o quien se documente hiperfibrinólisis.(110)

Como mención especial la fibrinólisis en CID está inhibida por el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1). En condiciones normales la plasmina es necesaria para la activación de la fibrinólisis. El balance entre los activadores e inhibidores de la plasma es lo que termina la actividad de la fibrinólisis. En estados inflamatorios hay un aumento de la PAI-1 lo que genera disminución de la fibrinólisis.(111) Por esta razón es que en la mayor cantidad de pacientes con CID no están indicados los antifibrinolíticos. La excepción a esta regla es la CID con hiperfibrinólisis dada en la leucemia promielocítica aguda. Este perfil de coagulación se ve por medio de la tromboelastografía.(112)

Trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple

Dentro del espectro de anemias hemolíticas microangiopáticas se tiene la que se conoce como trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple (TAMOF). El TAMOF como el PTT ocurren alrededor de la actividad del ADAMTS13. Lo que diferencia el TAMOF del PTT es el nivel de actividad que hay de ADAMTS13, en el TAMOF siendo mayor al 10% pero menor al 40%. (113) La etiología del TAMOF a como lo fue en la PTT es muy variada incluyendo causas infecciosas e inflamatorias dentro de este último grupo las pancreatitis tienen alto riesgo.

El TAMOF, clínicamente, es un síndrome compuesto por: 1) Trombocitopenia 2) Hemólisis microangiopática 3) Falla hemodinámica y 4) Falla multiorgánica por isquemia.

El factor Von Willebrand (FvW) es producido en el endotelio y en los megacariocitos siendo almacenado en los cuerpos de Weibel Palade y en gránulos alfa de las plaquetas. La cantidad de FvW producido es influenciado por la glándula tiroides y por los niveles estrogénicos esto es lo que explica el aumenta su producción en el segundo y tercer trimestre de embarazo.(114)

Cuando hay una activación de la cascada de la coagulación hay liberación del endotelio de complejos ultra grandes del FvW hacia el lumen vascular por lo que ocurren dos procesos. El primero es que se genera un puente entre las plaquetas y el segundo se genera un puente entre las plaquetas y las estructuras subendoteliales. Este puente está

dado por el complejo A1 del FvW con colágeno I, II, III, IV, V y VI para así generar el trombo. Dentro de este trombo se acumulan los factores de la coagulación. Una vez generado el trombo, la metaloproteinasa ADAMTS13 es liberada. Esta proteína es producida en células estrelladas del hígado y en los megacariocitos. Es almacenada en el endotelio y por eso se libera cuando hay ruptura de esta. Los estudios invitro han documentado que su función inicia al ser liberada por el aparato Golgi del endotelio dentro de las primeras 4 horas posterior al inicio de la coagulación. Una vez liberada se une al dominio A2 del FvW y así inicia el proceso de clivaje.(115)

La fisiopatología del TAMOF se basa en 2 componentes que interactúan entre sí: el endotelio y la proteína ADAMTS13. Con base a un proceso inflamatorio y/o séptico ocurre disfunción del endotelio con liberación de múltiples proteínas almacenadas en él, entre ellos se encuentra el multímero del FvW ultra grande que genera agregación plaquetaria espontánea. Los mediadores bioquímicos proinflamatorios especialmente la IL-6 bloquean e inactivan la proteína ADAMTS13 evitando el clivaje de estos multímeros ultra grandes. La red generada por los multímeros genera lisis de glóbulos rojos y además los micro trombos rico en plaquetas. La hemoglobina libre resultante de esta hemolisis funciona como inhibidor del ADAMTS13 generando un círculo fisiopatológico. Los micro trombos descritos en capilares de los grandes órganos llevan a la falla orgánica y vascular. Este proceso que se describió anteriormente con falla en la acción del ADAMTS-13 también se puede dar por presencia de anticuerpos circulantes, principalmente IgG. (116)

El diagnóstico del TAMOF se hace por medio de la clínica por los cuatro factores mencionados anteriormente además de la documentación del nivel de ADAMTS13. Se documentará esquistocitos, aumento de deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia indirecta y trombocitopenia. La terapia igual que en PTT será un recambio plasmático que integra ADAMTS13 al plasma del paciente y se remuevan las moléculas inflamatorias y/o inhibitorias sobre esta proteinasa. La cantidad de sesiones de recambio plasmático será diferente en cada paciente y se detendrá dicha terapia cuando ya haya normalizado la trombocitopenia. (117)

Hipertensión maligna

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica que tiene impacto en diferentes órganos según su tiempo de evolución. La hipertensión está implicada en daño cerebral, daño renal y daño del miocardio, este daño puede ser en condiciones agudas o en condiciones crónicas.

Las emergencias hipertensivas afectan al 1% de todos los pacientes con hipertensión y es el motivo de consulta del 3% de las visitas al servicio de emergencia.(118) Los pacientes con esta patología tendrán una presentación muy similar a la del paciente con PTT identificándose alteración del sensorio, trombocitopenia y anemia hemolítica con esquistocitos al frotis. Otros laboratorios pueden documentar lesión renal aguda y/o injuria miocárdica por marcadores o cambios electrocardiográficos.

La fisiopatología de la hipertensión maligna ha sido ampliamente estudiada y se desenvuelve alrededor de la pérdida del balance entre sustancias vasoconstrictores y vasodilatadoras. El sistema renina angiotensina aldosterona tiene un rol fundamental en dicha fisiopatología. El papel protagónico del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) se vio por primera vez en un estudio publicado en 1979 donde se utilizaron ratas con predisposición a sufrir un infarto cerebral. El estudio consistía en darles agua de cloruro de sodio al 1% a las ratas que era comparable a la activación del SRAA, produciendo aumento de la presión arterial y valorar la respuesta. El hallazgo fue que el aumento de la presión arterial a cifras mayores de 200mmhg se acompañaba de microangiopatía trombótica.(119) Esto motivó a realizar más estudios en los años 90s que es donde se llegó a la teoría del balance entre vasoconstrictores y vasodilatadores. En la hipertensión se tiene una actividad del SRAA aumentada lo que produce un aumento del tono vascular endotelial.(120) Este aumento se verá contrarrestado por liberación de sustancias vasodilatadoras como lo es el óxido nítrico, la adrenomedullina y las postraciclina. Al mismo tiempo el riñón trata de compensar este aumento de actividad del SRAA generando natriuresis; sin embargo, el aumento de este fenómeno puede generar un incremento en la actividad del SRAA produciendo un efecto contraproducente. A como se aumenta la presión hay más sustancias vasoconstrictoras

que sobrepasan las sustancias vasodilatadoras generando estrés endotelial. Este estrés endotelial genera un estado proinflamatorio que termina con el daño endotelial instaurado y la exposición de las sustancias proagregantes del subendotelio. La consecuente activación de la cascada de la coagulación junto con el descenso de flujo sanguíneo por la vasoconstricción se genera la necrosis fibrinoide característica de esta patología.(121)

Si se recuerda la fisiopatología de PTT se puede concluir que la fisiopatología de la hipertensión maligna es diferente y por ende su tratamiento será diferente. Estos pacientes no se benefician de terapia de recambio plasmático porque no hay sustancias que remover o reponer. El manejo será un abordaje agresivo para disminuir la presión arterial y terapia de soporte orgánico cuando sea necesario. Por la fisiopatología de esta enfermedad se ha vuelto cada vez menos común verla en los servicios hospitalarios por la introducción de medicamentos que trabajan sobre el SRAA. (122,123)

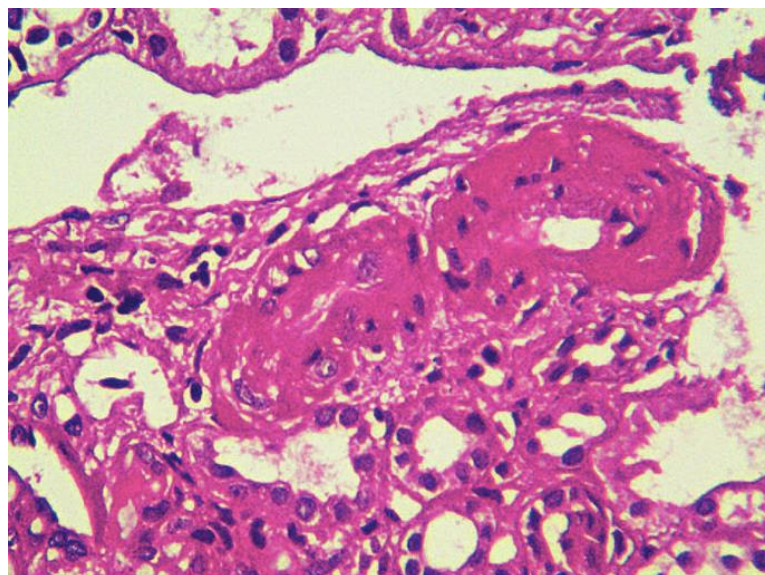


Figura 5. Necrosis fibrinoide. Imagen de Nakysa Hooman tomado de “Prognostic Value of Renal Pathological Findings in Children With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome” (124)

Microangiopatía asociada al embarazo

El embarazo es un estado de inmunotolerancia y de adaptación a procesos fisiológicos para poder ser llevado con éxito a término. Como ya se ha expresado ampliamente la

microangiopatía trombótica es un compendio de trombocitopenia, anemia hemolítica mecánica y falla orgánica ya sea corazón, cerebro o riñón. Los hallazgos de laboratorios serán elevación de deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia indirecta, trombocitopenia y esquistocitos al frotis de sangre.

Las etiologías de la microangiopatía asociadas al embarazo incluyen PTT y SUH atípicos ambos ya explicados de forma amplia en segmentos anteriores. Las otras enfermedades que también producen microangiopatía trombótica durante el embarazo son la Pre-eclampsia y Eclampsia, el síndrome de HELLP, hígado graso del embarazo y las enfermedades autoinmunes exacerbadas durante embarazo como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome antifosfolipídico. (125)

La pre-eclampsia/eclampsia y síndrome de HELLP dependiendo la literatura que se encuentre dirá que son una misma enfermedad, pero con temporalidad diferente. Con esto se hace referencia a que son un continuo de la misma enfermedad no tratada. Como característica general este continuo es responsable del 20% de todas las trombocitopenias que ocurren durante el embarazo. La preeclampsia/eclampsia ocurre posterior a la semana 20 de gestación y tiene como característica el daño endotelial. Inicialmente se planteó como modelo fisiopatológico una mala perforación de las vellosidades placentaria en el útero que generaba una hipoperfusión por alteración del flujo. Esta hipoperfusión llevaba a un estado proinflamatorio con alteración del endotelio. Ahora se debe sumar factores de riesgo ambientales y genéticos de la madre. El daño endotelial, como se vio en el segmento anterior sobre hipertensión, genera alteración renal dada por proteinuria, alteración neurológica y hallazgos de microangiopatía trombótica. Es una indicación para inducir el parto ya que es curativo.(126)

El síndrome de HELLP que es un acrónimo para alteración hepática, plaquetas bajas y hemolisis. Es igual una alteración endotelial que conlleva a necrosis fibrinoide pero lo llamativo de esta enfermedad es que su fisiopatología es desconocida. Otros hallazgos interesantes del síndrome de HELLP es que puede predisponer a la madre a sufrir CID o una PTT. Se ha planteado que el síndrome de HELLP es una variante del TAMOF,

pero en contexto del embarazo ya que los niveles de ADAMTS13 se encuentra disminuidos, pero no a rango de PTT. El tratamiento del HELLP es la terminación del embarazo. (127) Un estudio Cochrane del 2010 estudio la posibilidad de dar esteroides a pacientes con síndrome de HELLP sin documentar éxito en mortalidad y complicaciones periparto. (128)

El hígado graso del embarazo es una enfermedad rara, con inicio de síntomas inespecíficos que tienen una evolución rápida a muerte materna y fetal. Afecta principalmente a paciente primigestas, aunque hay reporte de casos de paciente que tienen eventos a repetición durante embarazos subsecuentes.(129) La fisiopatología de esta enfermedad está ligada a enfermedad mitocondrial que genera deficiencia de la enzima de cadena larga del 3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa generando una alteración en la beta oxidación de los ácidos grasos generando su acumulación en hígado. Esta encima tiene impacto en diferentes órganos incluyendo el sistema de coagulación, metabolismo de la glucosa entre otros.(130) Su diagnóstico es difícil porque también se cumple criterios de HELLP por lo que se crearon en el 2011 los criterios de Swansea donde se incluyen síntomas como la hipoglicemia y la coagulopatía que no se encuentran en el síndrome de HELLP. (131) El tratamiento es la terminación del embarazo más terapia de soporte. Estudios más recientes han documentado una mejoría en morbi-mortalidad de los pacientes que recibieron recambio plasmático y parte de la explicación de esto es porque puede ser que hay más de un proceso fisiopatológico de fondo generando la patología.(132)

Microangiopatía asociada a la autoinmunidad

La enfermedad autoinmune se ha relacionado con la microangiopatía trombótica desde hace mucho tiempo. Se sospechó que se produjera una PTT de origen inmunológico sin embargo los estudios documentaron que era solamente el 15% de los casos.(82) Al expandir estudios se fueron incluyendo varias enfermedades asociadas a la microangiopatía siendo el lupus eritematoso sistémico el más común seguido del síndrome antifosfolípido y las crisis renales esclerodérmicas.

El conocimiento se debió ampliar por los hallazgos antes mencionados y por cantidad de pacientes que se documentaban con niveles normales de ADAMTS13. Es ahí donde se documenta una relación en autoinmunidad y microangiopatías trombóticas por mecanismos autoinmunitarios (133). Otro vacío en el conocimiento es identificar los pacientes que tenían enfermedades por alteraciones del complemento ya que estos responden de mejor manera a la suplementación de este como sería el caso de los SUH familiares atípicos.

En el 2021 se publicó un estudio francés sobre la relación entre la microangiopatía trombótica y las enfermedades autoinmunes. Este estudio si bien fue retrospectivo y con un total de 62 pacientes dio información que tiene importancia para futuros abordajes. El primer punto importante que da este estudio es que el 100% de los pacientes que tenían una PTT inmunológica ya se conocía el diagnóstico de enfermedad autoinmune sistémica a diferencia de los pacientes sin diagnóstico. Los pacientes que no tenían diagnóstico de autoinmunidad la microangiopatía trombótica precedió el diagnóstico de la enfermedad. El segundo punto importante que revela este estudio es que no había diferencia de severidad entre diferentes enfermedades autoinmunes. Tercero, de todas las enfermedades autoinmunes la que más comúnmente asoció el diagnóstico fue lupus eritematoso sistémico y sospechan que tiene que ver con el compromiso de nefritis lúpica. El tratamiento estándar fue la inmunosupresión y de forma muy interesante el mismo estudio no puede confirmar que la plasmaféresis sea adecuada. Este último punto sale a relucir que el proceso fisiopatológico es importante para la toma de decisiones. Si es una PTT inmunológica la plasmaféresis tiene indicación, pero si es asociado a hipertensión por afectación renal esta terapia no tendría impacto. (134)

Microangiopatía trombótica	
Anemia hemolítica mecánica + Trombocitopenia + Daño orgánico por microtrombosis	
Púrpura trombótica trombocitopenia	
ADAMTS 13 <10%.	Adquirido vs Inmunológico
Pentada de síntomas en <10% pacientes	
Tratamiento de elección recambio plasmático con plasma	
Síndrome Urémico hemolítico	
Se divide en típico vs atípico	Asociado a <i>E. coli</i> y Shigella
Casos familiares asociados al complemento	Asociado a fármacos como ciclosporina
Terapia de soporte +/- aféresis. No antibiótico	
Coagulación intravascular diseminada	
Múltiples etiologías	Asociado a inflamación (IL6,8 y TNF)
Elevación Dímero D, fibrinógeno consumido	Utilizar tromboelastografía
Tamizar por coagulopatía por sepsis	Terapia de soporte transfusional o anticoagulación
Cuidar perfil en Leucemia promielocítica por hiperfibrinólisis	
Trombocitopenia asociada a falla orgánica múltiple	
ADAMTS13 entre 20 y 40%	Asociado a inflamación severa
Tiende a asociar falla hemodinámica	Multímeros grandes de factor Von Willebrand
Terapia es recambio plasmático con plasma	
Hipertensión maligna	
Hipertensión aguda o crónica	Sobreactividad del SRAA
Difícil diferenciación de PTT	Desbalance vasoconstricción y dilatación
Utilizar el plasmic score para aquellos pacientes que se sospecha PTT	
Manejo agresivo de la presión arterial	
Etiología obstétrica	
Preeclampsia, Eclampsia, HELLP y Hígado graso embarazo	
Mala implantación placentaria conlleva hipoperfusión	Alteración genética mitocondrial
Alto índice de sospecha por rápida evolución	
Terminación del embarazo ha documentado ser el mejor tratamiento	
Hígado graso del embarazo amerita terapia de recambio plasmático	
Asociado a autoinmunidad	
Precede diagnóstico de enfermedad autoinmune	Menos del 15% es una PTT inmunológica
Lupus eritematoso sistémico causa #1	Puede estar relacionado a Síndrome Antifosfolipídico
Combinación de procesos fisiopatológicos que generan la microangiopatía trombótica	
La plasmaféresis no ha documentado ser efectiva	

Tabla 7. Resumen de diferentes etiologías microangiopatías trombóticas. Adaptado de "The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies" (135)

Trombocitopenia por fenómeno inmunológico

Otros mecanismos de destrucción plaquetaria donde no está mediado la inflamación o los procesos sépticos son aquellos que ocurren por medio del sistema inmune. En la última sección se refiere a la trombocitopenia en contexto de enfermedad autoinmune por activación anómala y difiere de lo que se va a hablar en esta sección porque en las siguientes enfermedades hay una mediación de anticuerpos hacia las plaquetas, ya sea por causa idiopática o por causa de algún estímulo como los fármacos.

Trombocitopenia inmunitaria (ITP)

A diferencia de la autoinmunidad que se habla en el segmento anterior, la ITP es un ejemplo de autoinmunidad órgano específico, en este caso las plaquetas. Si bien esta última frase puede hacer pensar que es una enfermedad ampliamente estudiada todavía su fisiopatología no es totalmente entendida y se mantiene como un diagnóstico de exclusión. Esto quiere decir que para poner este diagnóstico como definitivo se tuvo que haber descartado casi todos los segmentos anteriores de este ensayo.

Hasta principios de los años 90 se manejaba como hipótesis única que esta patología se debía a una destrucción periférica por complejos inmunes. Es a partir de estudios recientes que se entiende que además de la destrucción periférica hay una producción anómala en la médula ósea.(136)

En 1950 Harrington Holingsworth documentaron de forma muy interesante la aparición de trombocitopenia en pacientes sanos que recibían plaquetas de pacientes con diagnósticos de ITP. Este fue el inicio de la teoría de anticuerpos contra las plaquetas como mecanismo productor de la enfermedad (137). En términos sencillos la fisiopatología de esta enfermedad es la producción de anticuerpos tipo IgG que lleva a un aclaramiento más rápido de las plaquetas por los órganos linfoides secundarios como bazo e hígado. En la realidad la fisiopatología es más compleja porque involucra tanto inmunidad humoral como celular además del complemento. Como repaso se recuerda que las células presentadores de antígeno del sistema inmune son tres: los macrófagos,

las células dendríticas y los linfocitos B. Cuando alguna de estas células realiza su función de presentar un antígeno lo hace a través del complejo de histocompatibilidad tipo II y activa a los linfocitos T CD4+. Es una falla en el mecanismo de tolerancia las células presentadores de antígenos la que lleva a una presentación de antígenos a linfocitos T autorreactivos. Estos linfocitos inician una activación de linfocitos T citotóxicos más la producción de anticuerpos por medio de las células plasmáticas para llevar a cabo los dos eventos fisiopatológicos importantes. El primero es la destrucción periférica de las plaquetas por los linfocitos y además un aumento de los fagocitos por los macrófagos a nivel esplénico. El segundo evento es la menor producción de plaquetas en la médula ósea por el ataque a los megacariocitos tanto por linfocitos T citotóxicos como por anticuerpos. Las plaquetas que fueron fagocitadas posterior a ser marcadas por anticuerpos también sufrirán una destrucción por medio del complemento (138). Por esta respuesta anómala que se documenta en las células mencionadas cuando el paciente está bajo un estrés fisiológico por infecciones virales o infecciones bacterianas hay una producción aumentada de interferón gamma que hace una regulación al alta de las moléculas de histocompatibilidad tipo II desarrollando un descenso mayor del ya conocido en el recuento plaquetario. Otra célula que se ha implicado en la fisiopatología de esta enfermedad son las células NK. Esta célula es un componente importante de la inmunidad innata y además tiene una función en la regulación del sistema inmune. En la teoría esta célula tiene dos funciones principales, la primera es mantener la tolerancia inmunológica y la segunda destruir rápidamente células infectadas por agentes intracelulares. El Dr. Ebbo en su estudio sobre ITP documentó que las células NK se encontraban disminuidas en estos pacientes (139). Se cree que por su función de regular la producción de anticuerpos por células B hace que tengan una regulación a la baja para evitar la inhibición de producción de anticuerpos.

La clínica del paciente con ITP será variada y dependerá del número de plaquetas que tenga, puede ir desde fatiga hasta púrpura o sangrado que amenaza la vida. Es normal encontrar a los pacientes con recuento plaquetario menor a 30,000 plaquetas. El diagnóstico como se mencionó anteriormente es de exclusión, pero se tiene algunos estudios que ayudan a guiar el diagnóstico. El frotis de sangre periférica documenta

plaquetas grandes, es decir plaquetas jóvenes que salen de la médula de forma más temprana para suplir el déficit. Otro estudio que se puede hacer es buscar anticuerpos plaquetarios como el Coombs plaquetario o la combinación con suero de un paciente sin la enfermedad. El estudio de médula ósea es necesario para descartar otras causas como las malignas pero también sirve de guía al documentar un aumento de los megacariocitos.(140) Ya una vez con el diagnóstico existe el Grupo internacional de trabajo de la ITP que la clasifica en cuatro categorías: Reciente diagnóstico (<3meses), ITP persistente (3-12 meses) , ITP crónica (>12 meses) e ITP refractaria aquella que no respondió a la terapia.

El primer concepto que se debe tener claro en tratamiento de ITP es que solamente se inicia tratamiento si esta es menor a 30,000 plaquetas. Si bien la idea es repasar los tipos de trombocitopenia, se sentiría incompleto no hablar de las otras terapias para ITP. Si la decisión de iniciar tratamiento es tomada esta será en pasos secuenciales. El primer paso es detener la destrucción periférica de plaquetas y eso se hace con inmunomodulación, ya sea con esteroides (dexametasona) o con inmunoglobulina. Con esta terapia el 70-90% de los pacientes entrará en remisión. Durante la pandemia de COVID 19 se utilizó mucha terapia de inmunosupresión a base de esteroides con las consecuencias infecciosas y metabólicas subsecuentes. Por este aprendizaje durante la pandemia se creó un sentimiento de concientización para evitar que este grupo de fármacos sea el primer paso de atención. Los tratamientos de segunda línea incluyen la esplenectomía, aunque esta no debería realizarse en los primeros 12 meses del diagnóstico para valorar resolución del cuadro. Otro medicamento sería el rituximab para disminuir la producción de anticuerpos, aunque no tiene impacto en los linfocitos T citotóxicos. Por último, pero con un resultado prometedor son los estimulantes de la trombopoyetina como lo es Eltrombopag. Estos medicamentos se dejan para los pacientes con sangrados que comprometen la vida sin tener respuesta a las otras terapias. Con respecto a las metas de tratamiento estas no se basan en normalizar el recuento plaquetario, pero aumentarlas a un nivel mayor de 30,000. Este límite también aplica a la terapia transfusional. (141)

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

La heparina fue descubierta por error en 1916 durante un estudio en hígado canino en el John Hopkins de Baltimore. Su nombre proveniente del griego "hêpar" que significa hígado llegó a cambiar la historia natural en los pacientes hospitalizados en salones de cirugía y medicina desde 1936 cuando Charles Best la utilizó para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (142). Como todo medicamento tiene efectos secundarios y uno de los más temidos en la trombocitopenia inducida por la heparina. Se clasifica en 2 eventos diferentes llamados HIT 1 que es un proceso esperado donde ocurre una trombocitopenia leve en las primeras 24 a 48 horas de iniciado el medicamento con nadir cercano a las 80,000 plaquetas y con resolución sin detención del medicamento. El HIT 2 es un fenómeno inmunológico que puede generar la muerte del paciente.

La fisiopatología del HIT no es sencilla porque va desde la formación de antígeno hasta los estados protrombóticos por medio de activación y daño plaquetario. La heparina actúa sobre el factor Xa y la trombina para efectuar su efecto anticoagulante. No toda la heparina tiene un punto final y se puede encontrar heparina libre en plasma. La plaqueta tiene un factor plaquetario cuatro (PF4) que es parte de los gránulos alfa que naturalmente no es inmunogénico. Cuando hay unión con la heparina circulante se genera el antígeno PF4/Heparina. Esta unión produce complejos multi moleculares grandes compuestos por sustancias positivas PF4 y sustancias negativas que es la heparina. Para la formación de estos complejos se necesitan al menos unas secuencias de 12 sacáridos de heparina para su formación.(143) La enoxaparina que es la heparina de bajo peso molecular es una cadena de 5 sacáridos y es la razón por que se produce una menor incidencia de HIT.(144) Este antígeno PF4/Heparina es reconocido por las células presentadoras de antígenos para la formación de anticuerpos por medio de la inmunidad humoral.

Una vez que se tiene los complejos antígenos-anticuerpos hay una activación en la superficie de la plaqueta que es dinámica. El complejo antígeno-anticuerpo activa a la plaqueta por medio del receptor CD32A que genera la desgranulación de esta, liberando PF4 a la circulación donde con la heparina circulante generará más complejos antígeno/anticuerpo.(145) Con la activación de la plaqueta se tiene aumento de selectina

P y moléculas pro agregantes. La liberación de PF4 tendrá activación del endotelio, de los monocitos y de los neutrófilos que generan aumento de liberación de factor von Willebrand en el endotelio, aumento de factor tisular en los monocitos y de trampas extracelulares de los neutrófilos estos dos últimos procesos generando superficies ricas en receptores Fc que sirven para más activación plaquetaria (146). El resultado final de la activación de estas tres células es una formación de trombina y la formación de trombosis.

Se deben aclarar dos temas importantes que se ven en la clínica. El primero es la presencia de polimorfismo genético, ya que no todo paciente que desarrolla anticuerpos desarrollara HIT y todo paciente que desarrolla HIT desarrollara trombosis.(147) El segundo evento es el que ocurre HIT sin presencia de heparina. Hace unas cuantas líneas se habló de como el antígeno PF4/heparina era formado por moléculas positivas y negativas, la molécula negativa puede ser otra a heparina. Esto se ve principalmente posterior a cirugías ortopédicas donde hay moléculas negativas de origen bacteriano o la condroitina sulfato. Este último fenómeno es conocido como HIT autoinmune.(148)

El diagnóstico debe ser rápido, ya que sin tratamiento tiene alta probabilidad de muerte. Se inicia valorando la probabilidad de que presente esta enfermedad y eso se hace por medio del puntaje 4T. Este puntaje valora trombocitopenia, tiempo, trombosis y otras causas con un valor de 0 a 8 puntos máximo. Un puntaje igual o mayor a 4 puntos amerita realizar los estudios pertinentes para documentar o descartar esta enfermedad.(149) Más recientemente se desarrolló el puntaje de HEP que tienen mayor especificidad y funciona en pacientes críticamente enfermos (150).

	Puntaje		
	2	1	0
Trombocitopenia	Caída 50% y nadir mayor o igual a 20,000	Caída 30-49% con nadir 10,000-19,000	Caída <30% o nadir <10,000
Tiempo	5-10 días o <1 día si tuvo heparina en últimos 100 días	>10 días	<4 días
Trombosis	Nueva trombosis	Trombosis progresiva o recurrente	No
Otro diagnóstico	No	Posible	Si

Tabla 8. Adaptado de "The "4T" Scoring System for HIT"(151)

Los estudios de laboratorios incluyen el estudio de activación plaquetaria. La activación plaquetaria se mide por medio de heparina (HIPA) o por liberación de serotonina. Es decir, si hay liberación de serotonina implica que hay activación plaquetaria por medio de trombosis. Estos estudios de activación plaquetaria no siempre están disponibles. (152) El otro método diagnóstico se realiza por medio de ELISA que detecta los complejos antígeno-anticuerpo. Este es el método de elección recomendado por la sociedad americana de hematología.(153)

El tratamiento consiste en el cese rápido del uso de heparina y al ser un estado protrombótico utilizar otro agente anticoagulante que no tenga el mismo mecanismo de acción. La literatura recomienda el inhibidor directo de la trombina, argatroban o biliverdina. (153) Para casos especiales donde paciente no puede tener anticoagulación o no se tienen estos fármacos disponibles se debe valorar el uso de plasmaféresis para remoción de anticuerpos. Para el hit autoinmune se ha propuesto utilizar inmunoglobulinas (154).

Síndrome de Evans

Fenómeno autoinmunitario que afecta más de una línea celular por medio de anticuerpos hacia estructuras de los glóbulos rojos y de las plaquetas. La anemia hemolítica es de anticuerpos calientes es decir tipo IgG y en caso de las plaquetas son anticuerpos igual

tipo IgG a la glucoproteína GpIIb/IIIa. Es una enfermedad denominada rara que se diagnostica en menos de 5% los pacientes con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia inmunitaria. Relacionada a trastornos inmunitarios sistémicos como el lupus eritematoso sistémico y a procesos neoplásicos hematológicos (155).

El diagnóstico de esta enfermedad se inicia por documentar anemia hemolítica con los hallazgos tradicionales de aumento de deshidrogenasa láctica, reticulocitosis y a quien se le documenta una prueba de antiglobulina directa positiva. Al frotis de sangre periférica se puede documentar esferocitosis que orienta al diagnóstico. Como varias enfermedades pueden tener este patrón de anemia hemolítica y trombocitopenia inmunológica el síndrome de Evans se mantiene como un diagnóstico de exclusión. Se debe descartar la presencia de hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana y de enfermedades autoinmunes para poder llegar al diagnóstico de esta enfermedad.(155)

Una vez confirmado el diagnóstico el tratamiento se basa en esteroides e inmunoglobulina mientras se aborda el trastorno de base que lo causó.(156) Rituximab y esplenectomía se deja para los pacientes refractarios al tratamiento inicial.(157)

Trombocitopenia inducida por fármacos

Múltiples fármacos, más de 300 se han descrito como causales de producir trombocitopenia por diferentes mecanismos. Se tienen mecanismos inmunológicos como el que se describió anteriormente por heparina y se tienen otros que son por mecanismos no inmunológicos. Los fenómenos no inmunológicos pueden ser por inducción de apoptosis o por mielo supresión directa (158).

Trombopoyesis disminuida	Pro-apoptosis
Linezolid	Tamoxifeno
Quimioterapia	Metotrexato
Interferón	Vancomicina
Diuréticos tipo tiazida	Aspirina
Ganciclovir	Trióxido de Arsénico

Tabla 9. Tipos y causas de trombocitopenia por fármacos. Adaptado "Drug-associated thrombocytopenia." (159)

El diagnóstico de esta enfermedad amerita alta sospecha clínica. También es necesario anotar que el diagnóstico probablemente se hará de forma retrospectiva. Hay cinco preguntas que se deben realizar al momento de sospechar esta patología. 1) Posterior al inicio del medicamento inicio la trombocitopenia. 2) Hubo recuperación del recuento plaquetario con detener el medicamento. 3) Solamente se utilizó el medicamento sospechoso previo al inicio de la trombocitopenia. 4) Se excluyeron otras causas de trombocitopenia. 5) Hubo nueva trombocitopenia con la reexposición del medicamento.

Esta etiología de trombocitopenia inducida por fármacos se diferencia de lo explicado en HIT ya que no se tiene activación plaquetaria o fenómeno trombótico.

Otros mecanismos de trombocitopenia

Muchas de las causas que se han determinado hasta este momento ocurren en los pacientes internados en salones de medicina interna o en cuidados intensivos, sin embargo, hay una causa común en los pacientes internados en cirugía. Esta causa de trombocitopenia tiene un factor en común y es que la principal causa es el médico.

Los pacientes que ingresan por un trauma a los servicios de emergencias quirúrgicas son agresivamente resucitados con soluciones intravenosas y además con diferentes hemo componentes. La hemorragia es la causal de 30 a 60% de las muertes en las primeras 24 horas en los pacientes con trauma. La guía de resucitación usual es iniciar resucitación con cristaloides, seguidos de glóbulos rojos empacados lo que genera una trombocitopenia dilucional. Las nuevas guías de resucitación cambiaron para evitar el impacto en plaquetas producido por los cristaloides y suma utilizar plasma fresco congelado, plaquetas y glóbulos rojos empacados en una relación de 1:1:1 (160).

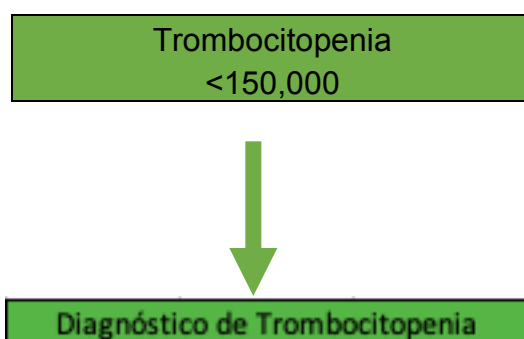
En los pacientes que no tuvieron un ingreso por trauma, pero sí para un procedimiento quirúrgico también tienen el riesgo de padecer trombocitopenia secundaria a hemodilución. El trauma generado por la cirugía también conlleva a mayor utilización de plaquetas para la formación de coágulos. Lo que diferencia esta trombocitopenia es que

sufren un rebote hacia la trombocitosis producido por la trombopoyetina que ocurre en 3 a 4 días posterior al evento. Esta trombocitopenia nunca tendrá datos de destrucción plaquetaria como se ve en las microangiopatías trombóticas (161).

Abordaje del paciente hospitalizado con trombocitopenia

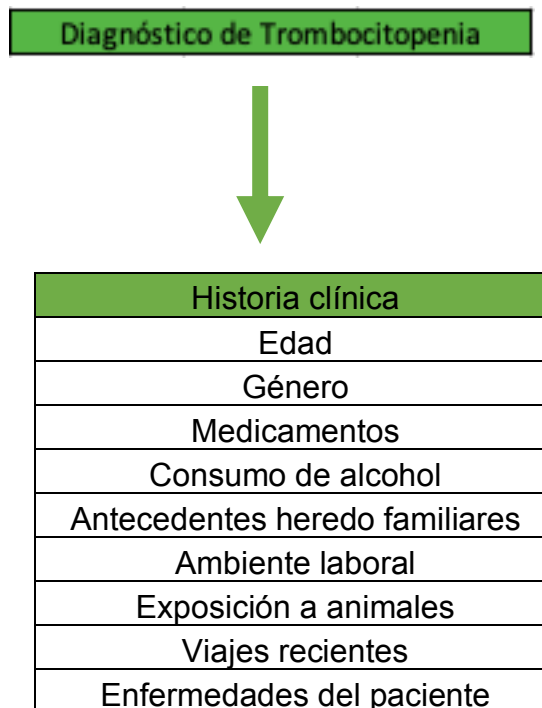
Luego de entender la fisiopatología y las diferentes enfermedades que producen trombocitopenia, se debe organizar el pensamiento clínico para iniciar el abordaje. Esta sección se hace por partes para ir explicando cada segmento.

Ante la presencia de trombocitopenia lo primero que se debe realizar es repetir la prueba para confirmar la prueba.



Algoritmo 1. Algoritmo propuesto de abordaje.

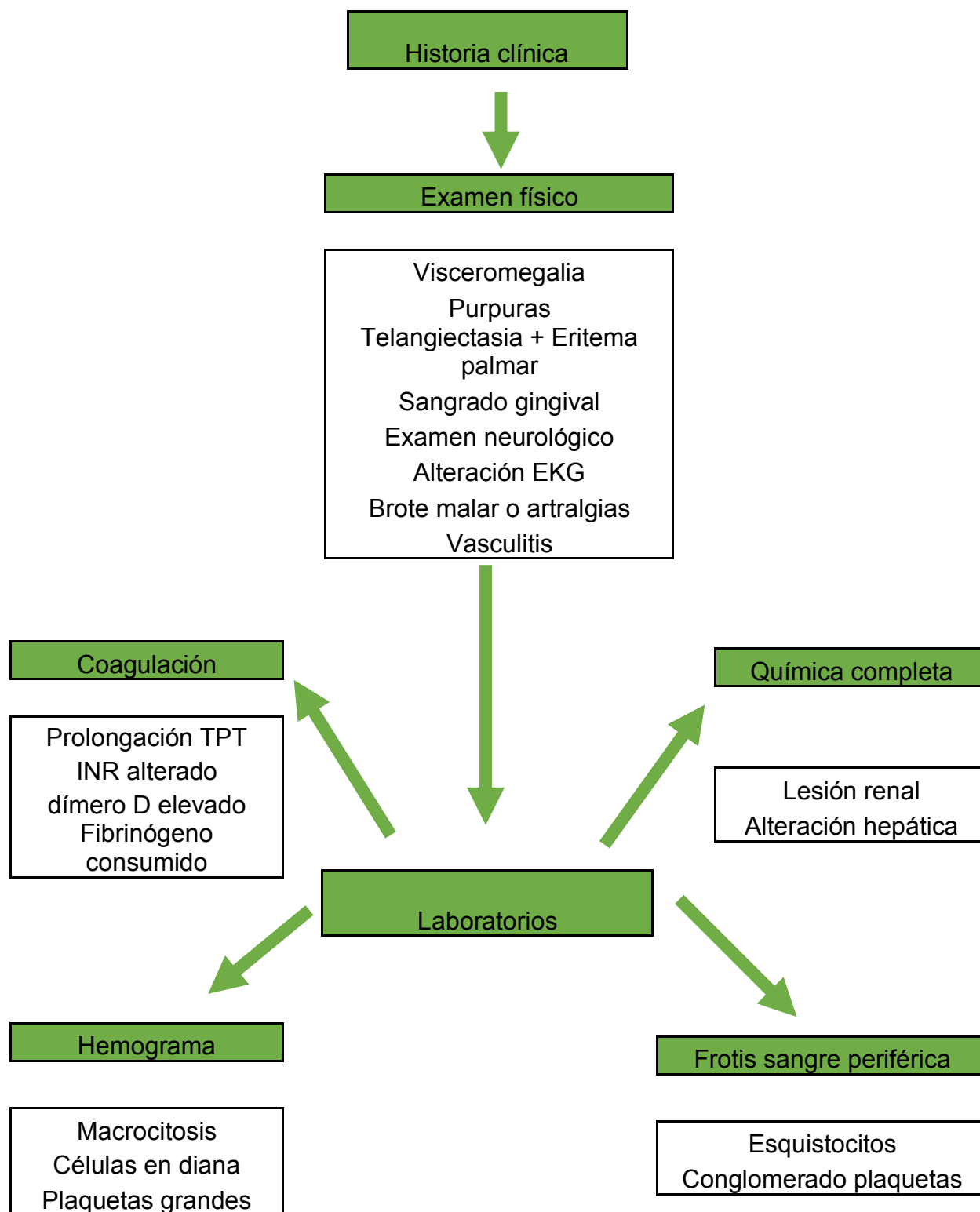
Lo que se debe continuar posterior al diagnóstico de trombocitopenia es iniciar una historia clínica que ayude a definir la temporalidad y los factores de riesgo que presenta el paciente.



Algoritmo 2. Algoritmo propuesto de abordaje.

Este segmento se ordena en posibles grupos etiológicos. Adultos mayores por procesos neoplásicos o adulto joven en procesos genéticos, mujeres en edad fértil en un embarazo. La lista de medicamentos permite ampliar las diferencias. Saber dónde estuvo el paciente hará pensar en grupos infecciosos, igual que exposición a animales salvajes o de granja. El consumo de alcohol crónico es otro factor de riesgo que se debe preguntar al paciente. Dentro de la historia clínica se debe preguntar si ya ha tenido eventos previos de recuento plaquetario bajo o si padece de alguna enfermedad crónica que haga pensar en trombocitopenia.

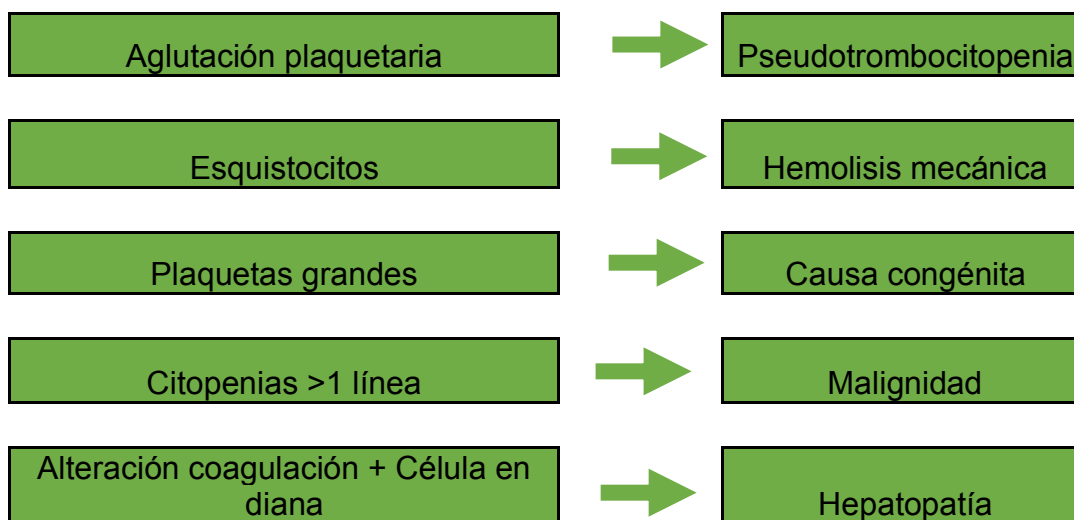
De la historia clínica se pasa a los exámenes de laboratorio, estos deben ser guiados a lo que se encuentra en el interrogatorio del paciente con el fin de no enviar exámenes innecesarios que puedan alterar la línea de pensamiento.



Algoritmo 3. Algoritmo propuesto de abordaje.

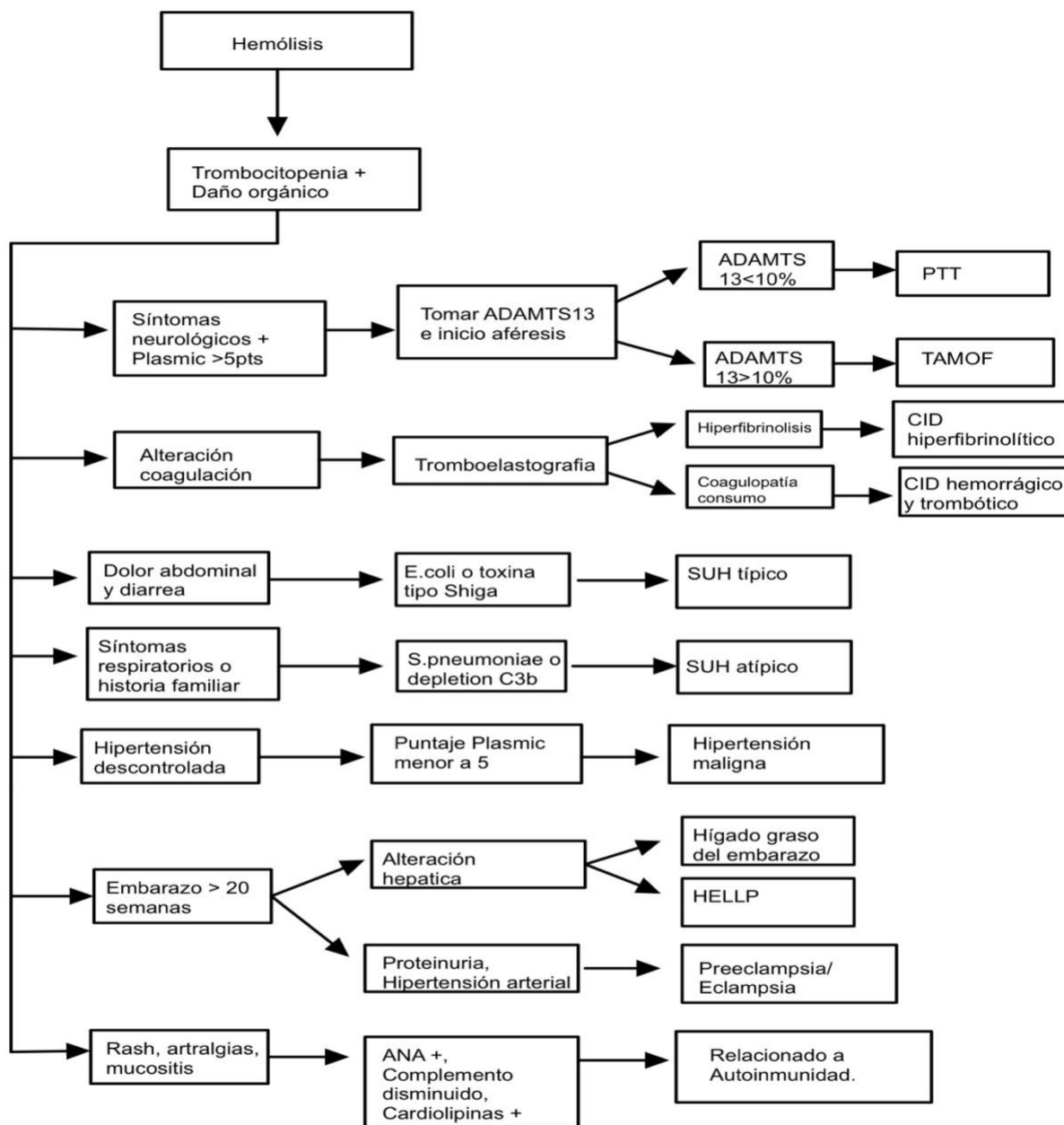
El examen físico dará pista de lo que puede esperar en los resultados solicitados. Para evitar el exceso de laboratorios estos se solicitan según las pesquisas recolectadas durante el examen físico. Los resultados de laboratorio permitirán guiar la sospecha diagnóstica y esa sospecha hará solicitar nuevos estudios o implementar terapias según la gravedad del cuadro clínico.

El contexto de los laboratorios también es importante ya que un diagnóstico temprano de embarazo no sería la causa de trombocitopenia, ya que no ha ocurrido la hemodilución o la mala implantación placentaria como se describió anteriormente. El laboratorio no es la respuesta sino es el análisis del contexto lo que es más relevante.



Algoritmo 4. Algoritmo propuesto de abordaje.

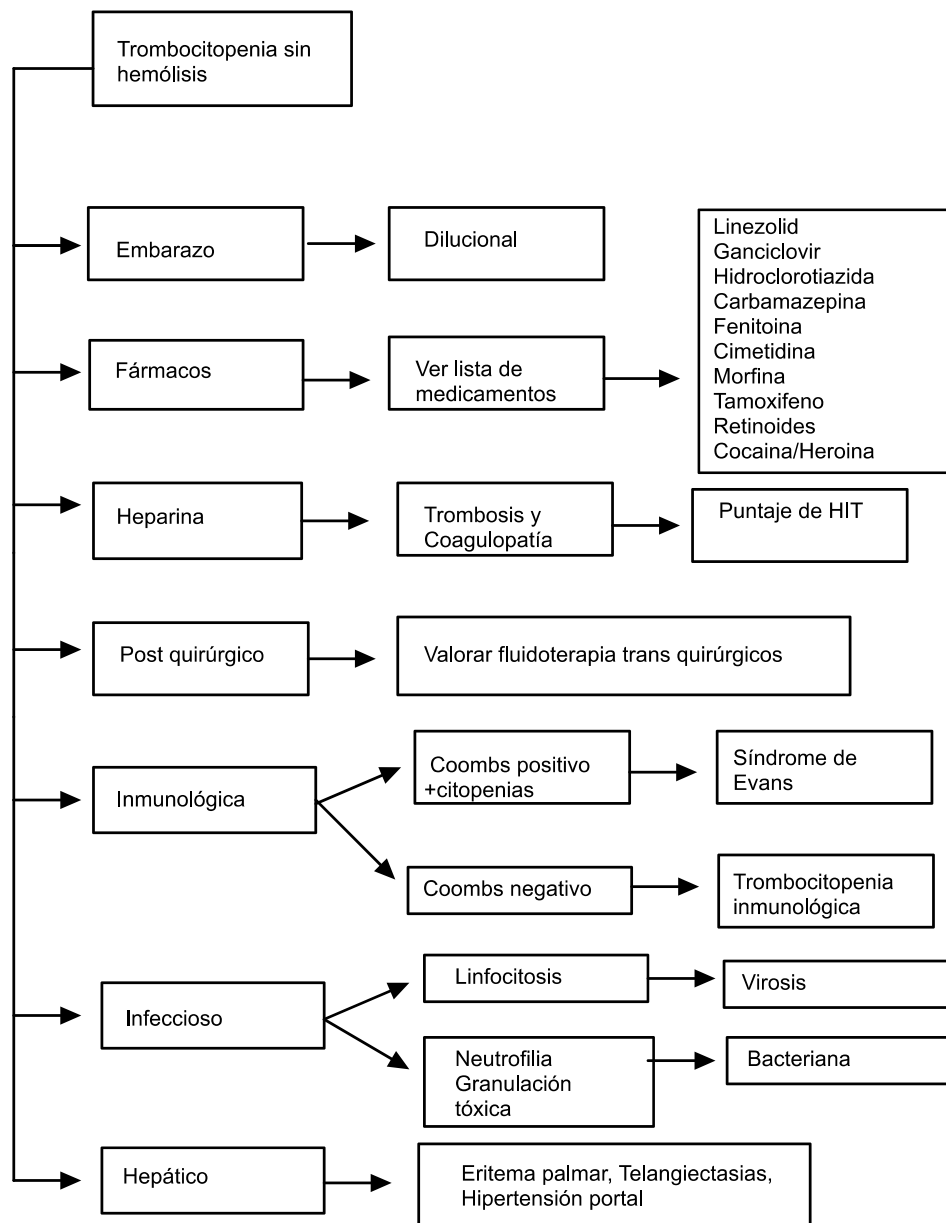
De momento solamente se ha logrado llegar a un diagnóstico que es la pseudotrombocitopenia pero ya se puede hacer un grupo etiológico grande y unir las piezas del rompecabezas. Con la presencia de esquistocitos se debe pensar en destrucción celular y el algoritmo diagnóstico se debe enfocar en confirmar el diagnóstico de alguna de las enfermedades microangiopáticas. El siguiente algoritmo presenta la línea de pensamiento que se recomienda para abordar estos casos.



Algoritmo 5. Algoritmo propuesto de abordaje.

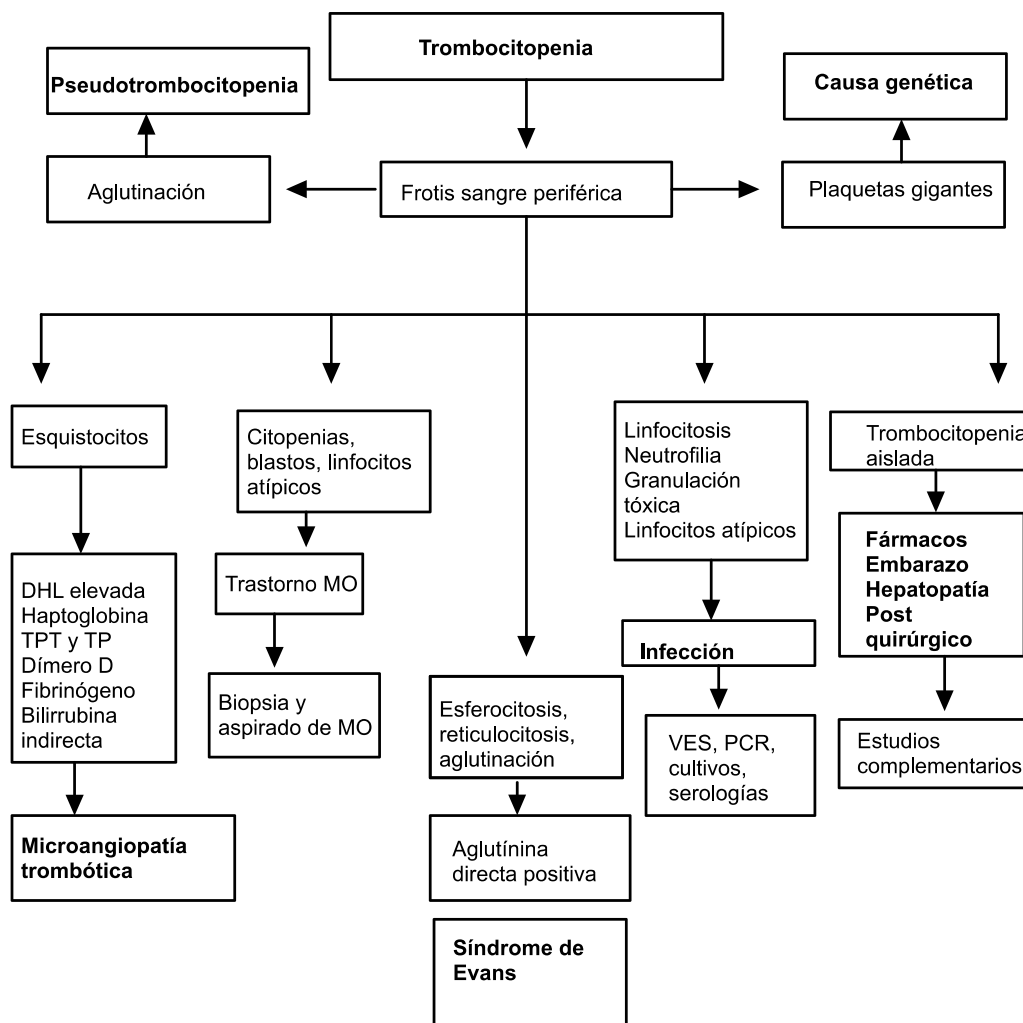
Todo lo expresado en el algoritmo cuatro fue descrito con mayores detalles en los segmentos del texto para cada enfermedad y tampoco debe tomarse como únicos parámetros para considerar cada enfermedad. Del algoritmo hay cosas que merecen ser resaltadas como en la sospecha de PTT o TAMOF se inicia la plasmaféresis antes de llegar al diagnóstico porque sin ella la muerte del paciente es casi asegurada. En la CID se da un valor de importancia a la tromboelastografía ya que guía en la terapia más adecuada. La hipertensión maligna también es un diagnóstico difícil de diferenciar del PTT ya que ambos pueden presentarse con hipertensión. Las principales diferencias recaen en la lesión renal que es más prominente hipertensión descontrolada que en PTT y además hay que ayudarse con el puntaje de PLASMIC. El puntaje no es para diagnóstico como tal sino para el beneficio que podría tener el paciente con el recambio plasmático. Sobre las microangiopatías del embarazo impresiona como un diagnóstico simple, sin embargo, hay que acordarse que la diferencia entre hígado graso del embarazo y el síndrome de HELLP es difícil, por lo que la utilización del puntaje de Swansea puede ayudar.

Luego de descartar las enfermedades microangiopáticas, que sin un tratamiento oportuno podría causar la muerte del paciente, las otras causas de trombocitopenia que se incluirán serán causas crónicas y agudas de la misma. La excepción en este grupo porque también se relaciona con la muerte del paciente es la trombocitopenia inducida por heparina, específicamente el tipo II.



Algoritmo 6. Algoritmo propuesto de abordaje.

En los últimos seis algoritmos se documentó por segmentos un abordaje ordenado y pensado de las causas de trombocitopenia. El algoritmo número 7 es un resumen de los diferentes diagnósticos y sus principales hallazgos de laboratorios.



VES: Velocidad de eritrosedimentación. PCR: Proteína C reactiva. MO: Médula Osea
 TPT: Tiempo parcial de tromboplastina. TP: Tiempo de prothrombina.
 DHL: Deshidrogenasa láctica

Algoritmo 7. Algoritmo propuesto de abordaje.

Conclusión

Desde que Julio Bizzozero descubrió la plaqueta a finales de los 1800s hasta hoy en día el entendimiento que se tiene sobre ella y su relación con las diferentes enfermedades ha permitido un abordaje más integral del paciente. Inicialmente solo vista como parte de la coagulación hoy se sabe que su descenso en el paciente enfermo conlleva aumento de mortalidad y mayor severidad clínica de la enfermedad. El clínico debe estar al tanto

de los procesos fisiopatológicos que alteran el número y la función de la plaqueta para brindar un diagnóstico acertado y veloz.

A lo largo de esta investigación se documentaron diferentes procesos fisiopatológicos de diferente severidad. Se inició con causas benignas donde los problemas eran secuestro en órganos linfáticos o aglutinación por disfunción del anticoagulante utilizado. En los salones de medicina y cirugía se tiene mayor prevalencia de causas infecciosas, lo que significa supresión medular de los cofactores necesarios para el crecimiento o menor producción de plaquetas por afectación directa de los precursores celulares. En los adultos mayores se debe tener mayor sospecha de malignidad o de procesos que incluyan mutaciones clonales como etiología especialmente si asocia otras citopenias. Las causas más severas son aquellas donde hay un proceso de destrucción de las plaquetas por falla en cofactores como en la PTT, secundario a la trombo inflamación como se vio en la CID o por causas genéticas que ocurren durante el embarazo como en HELLP y en hígado graso del embarazo. Los fenómenos de destrucción plaquetario asociado a la autoinmunidad pueden ser la primera manifestación de dicha enfermedad y debe tenerse presente especialmente en mujeres de edad reproductiva con otras manifestaciones clínicas como artralgias o exantemas. Estos procesos deben tener un abordaje rápido y acertado para evitar la muerte del paciente. Se describieron procesos que son consecuencias del acto médico como lo es prescripción de medicamentos con efectos adversos de mielosupresión o generadores de destrucción inmunológica como en la heparina. La hemodilución que resulta de la resucitación siempre debe estar presente en la mente del clínico especialmente en los politraumas. Por último, se tienen procesos que todavía no se entienden y que se consideran de exclusión como en el caso de la PTI.

El algoritmo diagnóstico propuesto en este trabajo sirve de guía para el abordaje de pacientes con trastornos plaquetarios, siendo que es el clínico el que debe tener una estrategia clara para así revisar y descartar rápidamente las diferentes etiologías de trombocitopenia. La recomendación dada aquí es iniciar con los procesos de destrucción plaquetaria como las anemias hemolíticas microangiopáticas o relacionadas a la

autoinmunidad por su alta mortalidad para luego seguir con las causas más crónicas de trombocitopenia como serían las generadas por medicamentos, síndromes mieloproliferativos y/o infección. Es de suma importancia mantener el orden a la hora de abordar el paciente para que los laboratorios que se solicitan sean bajo un análisis clínico que se adapte al contexto del paciente.

La trombocitopenia puede tener muchas causas como se describió aquí y lo que se desea transmitir con este documento es que la misma no es una enfermedad aislada sino un signo de una enfermedad sistémica subyacente. Encontrar el proceso fisiopatológico que produce dicha trombocitopenia es un arte que debe dominar cualquier internista que tenga atención directa con el paciente.

Bibliografía

1. Schmidt A. Neue Untersuchungen über die Faserstoffgerinnung. Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 1872 6:1 [Internet]. 1872 Dec [cited 2022 Sep 14];6(1):413–538. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01612263>
2. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count - PubMed [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10744157/>
3. Attassi K, Hershberger E, Alam R, Zervos MJ. Thrombocytopenia associated with linezolid therapy. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2002 Mar 1 [cited 2022 Sep 14];34(5):695–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/34/5/695/319032>
4. Daher EF, Silva Junior GB, Silveira CO, Falcão FS, Alves MP, Mota JAAA, et al. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). Clinics [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 14];69(2):106. Available from: </pmc/articles/PMC3912336/>
5. Harada Y, Komori I, Morinaga K, Shimizu T. Microangiopathic haemolytic anaemia with thrombocytopenia induced by vitamin B12 deficiency long term after gastrectomy. Case Reports [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2022 Sep 14];2018:bcr-2018-225915. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2018/bcr-2018-225915>
6. Ali M, Shaheen JS, Khan M. Acute pancreatitis induced thrombotic thrombocytopenic purpura. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 14];18(2):107. Available from: </pmc/articles/PMC3943117/>
7. Song JC, Liu SY, Zhu F, Wen AQ, Ma LH, Li WQ, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical care patients in China. Mil Med Res [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2022 Sep 14];7(1). Available from: </pmc/articles/PMC7118900/>
8. Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol . 1882;1882–90.
9. George JN. Platelets. Lancet [Internet]. 2000 Apr 29 [cited 2022 Sep 14];355(9214):1531–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673600021759/fulltext>
10. Ali N, Auerbach HE. New-onset acute thrombocytopenia in hospitalized patients: pathophysiology and diagnostic approach. J Community Hosp Intern Med Perspect [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2023 Jan 4];7(3):157. Available from: </pmc/articles/PMC5538216/>
11. Kaushansky K. Thrombopoietin. Wood AJJ, editor. N Engl J Med [Internet]. 1998 Sep 10 [cited 2022 Sep 14];339(11):746–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731092/>
12. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ, Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. Medicina interna de México [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Sep 14];34(2):244–63. Available from:

- http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Bennett J. S. The molecular biology of platelet membrane proteins. *Semin Hematol.* 1990;186–204.
 14. Chaudhry R, Usama SM, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. *StatPearls* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482253/>
 15. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072013000200013
 16. Colman RW CAGJN et al. Overview of hemostasis, in *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice 4th Edn ed.*
 17. Cascada de la coagulación sanguínea. Al producirse la exposición del... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-3-Cascada-de-la-coagulacion-sanguinea-Al-producirse-la-exposicion-del_fig1_237268451
 18. Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Sep 14];19(1):3–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691581/>
 19. A cell-based model of hemostasis - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434702/#affiliation-1>
 20. Platelet Morphology, Biochemistry, and Function | Williams Hematology Hemostasis and Thrombosis | AccessCardiology | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2022 Sep 14]. Available from: <https://accesscardiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2272§ionid=175059886>
 21. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2022 Sep 15];60(12):1217–9. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-la-nueva-cascada-coagulacion-su-articulo-13113924>
 22. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2023 Feb 15];131(4):417–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x>
 23. McMahon CM, Cuker A. Hospital-acquired thrombocytopenia. *Hosp Pract (1995)* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Sep 15];42(4):142–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502138/>
 24. Oliveira GBF, Crespo EM, Becker RC, Honeycutt EF, Abrams CS, Anstrom KJ, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia in patients treated with prolonged heparin therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Jan 14 [cited 2022 Sep 15];168(1):94–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18195201/>
 25. Incidence of thrombocytopenia in an acute care hospital - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2802507/>

26. Jali AGP, Nkambule BB. Prevalence and aetiology of moderate and severe thrombocytopenia in a tertiary and quaternary centre in KwaZulu-Natal. *Afr J Lab Med* [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 15];9(1):2225–2002. Available from: [/pmc/articles/PMC7479432/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3479432/)
27. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM, et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Sep 15];20(4):348–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16310606/>
28. Wang TY, Ou FS, Roe MT, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB, et al. Incidence and prognostic significance of thrombocytopenia developed during acute coronary syndrome in contemporary clinical practice. *Circulation* [Internet]. 2009 May 12 [cited 2022 Sep 15];119(18):2454–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398666/>
29. Marieke Schoonen W, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Feb 1];145(2):235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245432/>
30. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. *Blood Adv* [Internet]. 2017 Nov 11 [cited 2023 Feb 1];1(25):2414. Available from: [/pmc/articles/PMC5729626/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35729626/)
31. Fujimura Y, Matsumoto M, Isonishi A, Yagi H, Kokame K, Soejima K, et al. Natural history of Upshaw-Schulman syndrome based on ADAMTS13 gene analysis in Japan. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Feb 1];9 Suppl 1(1 S):283–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781265/>
32. Binder V, Albert MH, Kabus M, Bertone M, Meindl A, Belohradsky BH. The genotype of the original Wiskott phenotype. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 26 [cited 2023 Feb 1];355(17):1790–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17065640/>
33. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* [Internet]. 2009 Feb 5 [cited 2023 Feb 1];113(6):1231–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945961/>
34. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Feb 1];46(1 Suppl 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245930/>
35. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ. Primary Role of the Liver in Thrombopoietin Production Shown by Tissue-Specific Knockout. *Blood*. 1998 Sep 15;92(6):2189–91.
36. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, Smith JW, Toltl LJ, George JN, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Feb 1];27(3):137–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23845922/>

37. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jun 21 [cited 2023 Feb 1];366(25):2397–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716978/>
38. Lindenbaum J. Hematologic complications of alcohol abuse. *Semin Liver Dis* [Internet]. 1987 [cited 2023 Feb 1];7(3):169–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3317856/>
39. Chanarin AWI, Levi AJ. Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet* [Internet]. 1974 May 4 [cited 2023 Feb 1];1(7862):829–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4132788/>
40. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 1];2012:191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233580/>
41. Platelet Disorders - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP) | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/thrombotic-thrombocytopenic-purpura>
42. Handtke S, Thiele T. Large and small platelets—(When) do they differ? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Feb 1];18(6):1256–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14788>
43. GAUER RL, BRAUN MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2023 Feb 11];85(6):612–22. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/0315/p612.html>
44. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *J Clin Pathol* [Internet]. 1969 Jul 1 [cited 2023 Feb 5];22(4):460–4. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/22/4/460>
45. Fromm P, Barak M. Prevalence and course of pseudothrombocytopenia in outpatients. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Feb 5];49(1):111–4. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2011.013/html>
46. Ozcelik F, Arslan E, Serdar MA, Yiginer O, Oztosun M, Kayadibi H, et al. A useful method for the detection of ethylenediaminetetraacetic acid- and cold agglutinin-dependent pseudothrombocytopenia. *Am J Med Sci* [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 5];344(5):357–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22227518/>
47. Lippi G, Plebani M. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2023 Feb 5];50(8):1281–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22868791/>
48. Lombarts AJPF, de Kieviet W. Recognition and Prevention of Pseudothrombocytopenia and Concomitant Pseudoleukocytosis. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1988 May 1 [cited 2023 Feb 5];89(5):634–9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/89/5/634/1789085>
49. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* [Internet]. 2013 Jan 3 [cited 2023 Feb 13];121(1):38–47. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/121/1/38/31058/How-I-treat-thrombocytopenia-in-pregnancy>

50. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. Platelet Counts during Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2023 Feb 13];379(1):32. Available from: [/pmc/articles/PMC6049077/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3049077/)
51. Reese JA, Peck JD, Yu Z, Scordino TA, Deschamps DR, McIntosh JJ, et al. PLATELET SEQUESTRATION AND CONSUMPTION IN THE PLACENTAL INTERVILLOUS SPACE CONTRIBUTE TO LOWER PLATELET COUNTS DURING PREGNANCY. *Am J Hematol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 13];94(1):E8. Available from: [/pmc/articles/PMC6447301/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30447301/)
52. Smock KJ, Perkins SL. Thrombocytopenia: an update. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 5];36(3):269–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24750673/>
53. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Jan 5];131(12):1821–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22886561/>
54. Sutherland MR, Simon AY, Serrano K, Schubert P, Acker JP, Pryzdial ELG. Dengue virus persists and replicates during storage of platelet and red blood cell units. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Feb 11];56(5):1129–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26779802/>
55. Raadsen M, du Toit J, Langerak T, van Bussel B, van Gorp E, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in Virus Infections. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Feb 11];10(4):1–33. Available from: [/pmc/articles/PMC7924611/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347924611/)
56. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 11];67(4):545–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20012669/>
57. Maugeri N, Cattaneo M, Rovere-Querini P, Manfredi AA. Platelet clearance by circulating leukocytes: A rare event or a determinant of the “immune continuum”? <http://dx.doi.org/10.3109/095371042012763116> [Internet]. 2014 May 12 [cited 2023 Feb 11];25(3):224–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09537104.2012.763116>
58. Antoniak S, MacKman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood* [Internet]. 2014 Apr 4 [cited 2023 Feb 11];123(17):2605. Available from: [/pmc/articles/PMC3999750/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23999750/)
59. Greenberg EM, Kaled ES. Thrombocytopenia. *Crit Care Nurs Clin North Am* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 11];25(4):427–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24267279/>
60. Coelho HCC, Lopes SCP, Pimentel JPD, Nogueira PA, Costa FTM, Siqueira AM, et al. Thrombocytopenia in Plasmodium vivax malaria is related to platelets phagocytosis. *PLoS One* [Internet]. 2013 May 28 [cited 2023 Feb 12];8(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23723981/>
61. Tsuru K, Kojima H, Mitoro A, Yoshiji H, Fujimoto M, Uemura M, et al. Immune thrombocytopenic purpura associated with pulmonary tuberculosis. *Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 3 [cited 2023 Feb 11];45(11):739–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16819256/>
62. Johansson D, Rasmussen M, Inghammar M. Thrombocytopenia in bacteraemia and association with bacterial species. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited

- 2023 Feb 12];146(10):1312–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29759089/>
63. Lindenbaum J. Hematologic complications of alcohol abuse. *Semin Liver Dis.* 1987;7(3):169–81.
 64. Vitamin B12 Deficiency Mimicking Thrombotic Thrombocytopenic Purpura | Consultant360 [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: <https://www.consultant360.com/articles/vitamin-b12-deficiency-mimicking-thrombotic-thrombocytopenic-purpura>
 65. Liebman HA. Thrombocytopenia in cancer patients. *Thromb Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 13];133 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24862148/>
 66. Shaw JL, Nielson CM, Park JK, Marongiu A, Soff GA. The incidence of thrombocytopenia in adult patients receiving chemotherapy for solid tumors or hematologic malignancies. *Eur J Haematol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Feb 13];106(5):662–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.13595>
 67. Kuznetsov AI, Ivanov AL, Idelson LI, Mazurov A v. Mechanisms of thrombocytopenia in patients with lymphoproliferative diseases. *Eur J Haematol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Feb 13];49(3):113–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1446723/>
 68. Denu RA, Matson DR, Davis MJ, Tedford NJ, Brichta CE, Diamond CA, et al. Association of Immune Thrombocytopenia and T-Lymphoblastic Lymphoma in a Pediatric Patient. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2019 Dec 18 [cited 2023 Feb 13];2019:1–5. Available from: [/pmc/articles/PMC6935784/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/346935784/)
 69. Basood M, Oster HS, Mittelman M. Thrombocytopenia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Still an Unsolved Problem. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 13];10(1):2018046. Available from: [/pmc/articles/PMC6039085/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3039085/)
 70. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2023 Feb 13];107(6):1243–63. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.279512>
 71. Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia (CIT) | Enhanced Reader.
 72. mac Manus M, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-Associated Neutropenia and Thrombocytopenia: Analysis of Risk Factors and Development of a Predictive Model. *Blood* [Internet]. 1997 Apr 1 [cited 2023 Feb 13];89(7):2303–10. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/89/7/2303/139118/Radiotherapy-Associated-Neutropenia-and>
 73. Townsley DM, Desmond R, Dunbar CE, Young NS. Pathophysiology and management of thrombocytopenia in bone marrow failure: possible clinical applications of TPO receptor agonists in aplastic anemia and myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Feb 13];98(1):48. Available from: [/pmc/articles/PMC4144663/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144663/)

74. Maciejewski JP, Selleri C. Evolution of clonal cytogenetic abnormalities in aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 Feb 13];45(3):433–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15160903/>
75. Mavroudi I, Pyrovolaki K, Pavlaki K, Kozana A, Psyllaki M, Kalpadakis C, et al. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag on megakaryopoiesis of patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Feb 13];35(3):323–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688394/>
76. Bessler M, Hiken J. The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology* [Internet]. 2008 Jan 1 [cited 2023 Feb 13];2008(1):104–10. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2008/1/104/95853/The-Pathophysiology-of-Disease-in-Patients-with>
77. Gediz F, Pavzin BK, Cakmak OZ, Uzum Y, Ernur D, Sahin F. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Differential Diagnosis of Thrombocytopenia. *Hematol Rep* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2023 Feb 13];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC5379214/>
78. Arnold DM, Patriquin CJ, Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Feb 13];189(4):E153. Available from: </pmc/articles/PMC5266569/>
79. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med* [Internet]. 1952 [cited 2023 Feb 14];13(5):567–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12996533/>
80. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* [Internet]. 1982 Dec 2 [cited 2023 Feb 14];307(23):1432–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6813740/>
81. Veyradier A, Obert B, Houllier A, Meyer D, Girma JP. Specific von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic microangiopathies: a study of 111 cases. *Blood* [Internet]. 2001 Sep 15 [cited 2023 Feb 14];98(6):1765–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11535510/>
82. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, Rondeau E, Zouiti F, Boisseau P, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Feb 14];3(5):e237–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132698/>
83. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand Factor in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Annu Rev Med* [Internet]. 2015 Jan 14 [cited 2023 Feb 15];66:211. Available from: </pmc/articles/PMC4599565/>
84. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for

- thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2023 Feb 14];3(11):e537–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27720178/>
85. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* [Internet]. 2001 Oct 4 [cited 2023 Feb 14];413(6855):488–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11586351/>
 86. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* [Internet]. 2017 May 25 [cited 2023 Feb 14];129(21):2836–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416507/>
 87. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, Mancini I, Palla R, Maino A, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2023 Feb 15];151(5):488–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20955397/>
 88. Benhamou Y, Boelle PY, Baudin B, Ederhy S, Gras J, Galicier L, et al. Cardiac troponin-I on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Experience of the French Thrombotic Microangiopathies Reference Center. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Feb 14];13(2):293–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25403270/>
 89. George JN, Vesely SK, Terrell DR. The Oklahoma Thrombotic Thrombocytopenic Purpura-Hemolytic Uremic Syndrome (TTP-HUS) Registry: A Community Perspective of Patients with Clinically Diagnosed TTP-HUS. *Semin Hematol* [Internet]. 2004 [cited 2023 Feb 14];41(1):60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727260/>
 90. Zafrani L, Mariotte E, Darmon M, Canet E, Merceron S, Boutboul D, et al. Acute renal failure is prevalent in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with low plasma ADAMTS13 activity. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Feb 14];13(3):380–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523333/>
 91. Li A, Khalighi PR, Wu Q, Garcia DA. External validation of the PLASMIC score: A clinical prediction tool for thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosis and treatment. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Feb 15];16(1):164. Available from: [/pmc/articles/PMC5760324/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/304576324/)
 92. GA R, KH S, NA B, VS B, JG K, RC N, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 [cited 2023 Feb 14];325(6):81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2062330/>
 93. el Omri H, Taha RY, Gamil A, Ibrahim F, al Sabah H, Mahmoud ZO, et al. Efficacy and Safety of Rituximab for Refractory and Relapsing Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Cohort of 10 Cases. *Clin Med Insights Blood Disord* [Internet]. 2015 May 24 [cited 2023 Feb 14];8:1. Available from: [/pmc/articles/PMC4451552/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264451552/)
 94. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 14];16(4):1035–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15728781/>

95. Bhandari J, Sedhai YR. Hemolytic Uremic Syndrome. StatPearls [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2023 Feb 14]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556038/>
96. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Feb 14];175(4):465–73. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/epidemiology-of-haemolytic-uremic-syndrome-in-children-data-from->
97. Meinel C, Spartà G, Dahse HM, Hörhold F, König R, Westermann M, et al. Streptococcus pneumoniae From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis* [Internet]. 2018 Jan 17 [cited 2023 Feb 14];217(3):358–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968817/>
98. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 14];12(8):1237–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596415/>
99. Bu F, Borsa N, Gianluigi A, Smith RJH. Familial Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Review of Its Genetic and Clinical Aspects. *Clin Dev Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 14];2012. Available from: </pmc/articles/PMC3509654/>
100. Altstatt LB, Dennis LH, Sundell H, Malan A, Harrison V, Hedvall G, et al. Disseminated intravascular coagulation and hyaline membrane disease. *Neonatology*. 1971;19(1–3):227–40.
101. Blood Clotting Disorders - Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2023 Mar 11]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/disseminated-intravascular-coagulation>
102. Murata A, Okamoto K, Mayumi T, Muramatsu K, Matsuda S. The recent time trend of outcomes of disseminated intravascular coagulation in Japan: an observational study based on a national administrative database. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 15];38(3):364–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24823684/>
103. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 15];38(2 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083910/>
104. Kobayashi N, Maekawa T, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on the analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol* [Internet]. 1983 [cited 2023 Feb 15];VOL. 49(49):265–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6667250/>
105. Wada H, Wakita Y, Nakase T, Shimura M, Hiyoyama K, Nagaya S, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. *Mie DIC Study Group. Thromb Haemost* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2023 Feb 15];74(3):848–52. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/8571309>

106. Iba T, Levy JH, Yamakawa K, Thachil J, Warkentin TE, Levi M. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 15];17(8):1265–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099127/>
107. Wada H, Thachil J, di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Feb 15];11(4):761–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23379279/>
108. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Mar 14 [cited 2023 Feb 15];(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22419303/>
109. Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, Nakagawa M, Nakashima M. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)--a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* [Internet]. 1993 Dec 15 [cited 2023 Feb 15];72(6):475–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8128454/>
110. Gando S, Sawamura A, Hayakawa M. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg* [Internet]. 2011 Jul [cited 2023 Feb 15];254(1):10–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21368657/>
111. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1): A KEY FACTOR LINKING FIBRINOLYSIS AND AGE-RELATED SUBCLINICAL AND CLINICAL CONDITIONS. *Cardiovasc Ther* [Internet]. 2010 Oct [cited 2023 Feb 15];28(5):e72. Available from: [/pmc/articles/PMC2958211/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21368657/)
112. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: Clinical and animal models. *J Intensive Care* [Internet]. 2014 Mar 6 [cited 2023 Feb 15];2(1):1–7. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/2052-0492-2-20>
113. Nguyen TC, Carcillo JA. Bench-to-bedside review: thrombocytopenia-associated multiple organ failure--a newly appreciated syndrome in the critically ill. *Crit Care* [Internet]. 2006 Nov 3 [cited 2023 Feb 15];10(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096864/>
114. Cortes GA, Moore MJ, El-Nakeep S. Physiology, Von Willebrand Factor. *StatPearls* [Internet]. 2022 Feb 28 [cited 2023 Feb 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559062/>
115. Shelat SG, Ai J, Zheng XL. Molecular Biology of ADAMTS13 and Diagnostic Utility of ADAMTS13 Proteolytic Activity and Inhibitor Assays. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2005 Dec [cited 2023 Feb 15];31(6):659. Available from: [/pmc/articles/PMC2577222/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096864/)
116. Tsai HM, Lian ECY. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Nov 26 [cited 2023 Feb 15];339(22):1585–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9828246/>
117. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-

- 13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 15];36(10):2878–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18828196/>
118. Aggarwal M, Khan IA. Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* [Internet]. 2006 [cited 2023 Feb 16];24(1):135–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16326263/>
119. Shibota M, Nagaoka A, Shino A, Fujita T. Renin-angiotensin system in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* [Internet]. 1979 [cited 2023 Feb 16];236(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/426075/>
120. Chander PN, Rocha R, Ranaudo J, Singh G, Zuckerman A, Stier CT. Aldosterone plays a pivotal role in the pathogenesis of thrombotic microangiopathy in SHRSP. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Feb 16];14(8):1990–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/10651271_Aldosterone_Plays_a_Pivotal_Role_in_the_Pathogenesis_of_Thrombotic_Microangiopathy_in_SHRSP
121. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens Res* [Internet]. 2005 Jan [cited 2023 Feb 16];28(1):89–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15969259/>
122. Charles T. S, Praveen C, William H. G, Seymour L, Harold D. I. Therapeutic benefit of captopril in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats is independent of hypotensive effect. *Am J Hypertens* [Internet]. 1991 [cited 2023 Feb 16];4(8):680–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1930850/>
123. Camargo MJF, von Lutterotti N, Campbell WG, Pecker MS, James GD, Timmermans PB, et al. Control of blood pressure and end-organ damage in maturing salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* [Internet]. 1993 [cited 2023 Feb 16];11(1):31–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8382237/>
124. (PDF) Prognostic Value of Renal Pathological Findings in Children With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/51773539_Prognostic_Value_of_Renal_Pathological_Findings_in_Children_With_Atypical_Hemolytic_Uremic_Syndrome
125. George JN, Nester CM, McIntosh JJ. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2015 Dec 5 [cited 2023 Feb 16];2015(1):644–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637783/>
126. Arulkumaran N, Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 16];27(6):877–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23962474/>
127. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 Feb 16];31(4):807–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15519429/>
128. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy.

- Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 Sep 8 [cited 2023 Feb 16];(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20824872/>
129. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Feb 16];173(6):821–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14045>
 130. Rakheja D, Bennett MJ, Rogers BB. Long-Chain L-3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency: A Molecular and Biochemical Review. *Laboratory Investigation* 2002 82:7 [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2023 Feb 16];82(7):815–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/3780481>
 131. Tan J, Hou F, Xiong H, Pu L, Xiang P, Li C, et al. Swansea criteria score in acute fatty liver of pregnancy. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 Apr 4 [cited 2023 Feb 16];135(7):860. Available from: </pmc/articles/PMC9276417/>
 132. Majidi MRS, Vafaeimanesh J. Plasmapheresis in Acute Fatty Liver of Pregnancy: An Effective Treatment. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 16];2013:1–5. Available from: </pmc/articles/PMC3572646/>
 133. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Feb 1;15(2):312–22.
 134. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, Pouteil-Noble C, Presne C, Vigneau C, et al. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Feb 16];93:78–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175183/>
 135. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2018 May 11 [cited 2023 Mar 11];115(19):327. Available from: </pmc/articles/PMC5997890/>
 136. Tarantino MD, Goldsmith G. Treatment of Autoimmune Thrombocytopenic Purpura. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198909143211113> [Internet]. 2010 Jan 14 [cited 2023 Feb 16];35(1 SUPPL. 1):28–35. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198909143211113>
 137. HARRINGTON WJ, MV, HJW, & MC v. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 38(1), . 1951;1–10.
 138. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Feb 16];76:103820. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352396422000093/fulltext>
 139. Ebbo M, Audonnet S, Grados A, Benarous L, Mahevas M, Godeau B, et al. NK cell compartment in the peripheral blood and spleen in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Clin Immunol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Feb 16];177:18–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598010/>
 140. Zitek T, Weber L, Pinzon D, Warren N. Assessment and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP) in the Emergency Department: Current Perspectives.

- Open Access Emerg Med [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 16];14:25. Available from: /pmc/articles/PMC8809484/
141. Samson M, Fraser W, Lebowitz D, Samson M, Fraser W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus* [Internet]. 2019 Oct 6 [cited 2023 Feb 16];11(10). Available from: <https://www.cureus.com/articles/21170-treatments-for-primary-immune-thrombocytopenia-a-review>
 142. Hemker HC. A century of heparin: past, present and future. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2023 Feb 16];14(12):2329–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.13555>
 143. Rauova L, Poncz M, McKenzie SE, Reilly MP, Arepally G, Weisel JW, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2023 Feb 16];105(1):131–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15304392/>
 144. Suvarna S, Espinasse B, Qi R, Lubica R, Poncz M, Cines DB, et al. Determinants of PF4/heparin immunogenicity. *Blood* [Internet]. 2007 Dec 15 [cited 2023 Feb 16];110(13):4253–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848616/>
 145. Khandelwal S, Lee GM, Hester CG, Poncz M, McKenzie SE, Sachais BS, et al. The antigenic complex in HIT binds to B cells via complement and complement receptor 2 (CD21). *Blood* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 16];128(14):1789–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412887/>
 146. Rauova L, Hirsch JD, Greene TK, Zhai L, Hayes VM, Kowalska MA, et al. Monocyte-bound PF4 in the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* [Internet]. 2010 Dec 2 [cited 2023 Feb 16];116(23):5021–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724543/>
 147. Gruel Y, Vayne C, Rollin J, Weber P, Faille D, Bauters A, et al. Comparative Analysis of a French Prospective Series of 144 Patients with Heparin-Induced Thrombocytopenia (FRIGTIH) and the Literature. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Feb 16];120(7):1096–107. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572863/>
 148. Padmanabhan A, Jones CG, Bougie DW, Curtis BR, McFarland JG, Wang D, et al. Heparin-independent, PF4-dependent binding of HIT antibodies to platelets: implications for HIT pathogenesis. *Blood* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Feb 16];125(1):155–61. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/125/1/155/33917/Heparin-independent-PF4-dependent-binding-of-HIT>
 149. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2023 Feb 16];4(4):759–65. Available from: <http://www.jthjournal.org/article/S1538783622130849/fulltext>
 150. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, Rice L, Datko F, Hook K, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: A novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2023 Feb 16];8(12):2642–50. Available from: <http://www.jthjournal.org/article/S1538783622066375/fulltext>

151. Kyriakou ES, Kokori SI, Stylos DA, Kardoulaki AP, Tsantes AE. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis, and treatment monitoring. *Drug Dev Res* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Feb 16];74(8):558–67. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259537098_Heparin-Induced_Thrombocytopenia_Pathophysiology_Diagnosis_and_Treatment_Monitoring
152. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 16 [cited 2023 Feb 16];373(3):252–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26176382>
153. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, Gruel Y, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Nov 27 [cited 2023 Feb 16];2(22):3360–92. Available from: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3360/16129/American-Society-of-Hematology-2018-guidelines-for>
154. Welsby IJ, Um J, Milano CA, Ortel TL, Arepally G. Plasmapheresis and heparin reexposure as a management strategy for cardiac surgical patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* [Internet]. 2010 [cited 2023 Feb 16];110(1):30–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19933539/>
155. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 18];114(15):3167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638626/>
156. Crowther MA, Chan YLT, Garbett IK, Lim W, Vickers MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood* [Internet]. 2011 Oct 13 [cited 2023 Feb 18];118(15):4036–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778343/>
157. Bader-Meunier B, Aladjidi N, Bellmann F, Monpoux F, Nelken B, Robert A, et al. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome. *Haematologica* [Internet]. 2007 [cited 2023 Feb 18];92(12):1691–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18055994/>
158. Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW, et al. A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Feb 16];11(1):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23121994/>
159. Bakchoul T, Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology* [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2023 Feb 16];2018(1):576–83. Available from: <https://ashpublications.org/hematology/article/2018/1/576/277620/Drug-associated-thrombocytopenia>
160. Ishikura H, Kitamura T. Trauma-induced coagulopathy and critical bleeding: The role of plasma and platelet transfusion. *J Intensive Care* [Internet]. 2017 Jan 20 [cited 2023 Feb 18];5(1):1–8. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0203-y>
161. Skeith L, Kreuziger LB, Crowther MA, Warkentin TE. A practical approach to evaluating postoperative thrombocytopenia. *Blood Adv* [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2023 Feb 18];4(4):776–83. Available from:

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/4/776/452553/A-practical-approach-to-evaluating-postoperative>