

## Trombocitopenias neonatales en La Habana: incidencia y características de la enfermedad

### Neonatal thrombocytopenia in Havana: incidence and characterization of the disease

Gilberto Soler Noda, Suharmi Aquino Rojas, Antonio Bencomo Hernández, Leticia C. Sosa González

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la trombocitopenia neonatal aloinmune (TNAI) se produce por la acción de aloanticuerpos antiplaquetarios maternos, que reaccionan con los antígenos de las plaquetas fetales/neonatales heredados del padre y provoca trombocitopenia y diátesis hemorrágica grave.

**Objetivo:** determinar el número de recién nacidos con diagnóstico de TNAI y su relación con el cuadro clínico, los conteos de plaquetas, las complicaciones, la letalidad y el tratamiento.

**Métodos:** se realizó estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y descriptivo, en todas las maternidades de La Habana, en un periodo de 5 años. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico MICROSTA, se realizaron tablas de contingencia, cálculo de tasas, índices y la prueba no paramétrica de Chi cuadrado con una significación de 0,05.

**Resultados:** la incidencia de TNAI en el período analizado fue de 1 × cada 13 869 nacidos vivos, con letalidad del 33,3 % y una tasa de mortalidad proporcional de 5,95 x 1000 nacidos vivos. No se encontró asociación entre complicaciones, algunos antecedentes prenatales y recuento de plaquetas. El uso de concentrado de eritrocitos y gammaglobulina igg endovenosa (iggev) en los pacientes complicados presentó significación estadística ( $p= 0,0201$ ). El 88,9 % de los casos exhibió alguna manifestación clínica antes de la hora de nacido.

**Conclusiones:** la tasa de TNAI encontrada en La Habana fue mucho menor a la comunicada en otros países, con altas tasas de letalidad y de mortalidad. El inicio

de las manifestaciones clínicas fue precoz, sobreviniendo los fallecimientos antes de las 12 h.

**Palabras clave:** trombocitopenia neonatal aloimmune; hemorragia intracraneal fetal; trombocitopenia fetal; transfusión de concentrado plaquetas.

---

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) is produced by action of a maternal antiplatelet alloantibody, which reacts with an antigen on fetal/neonatal platelets, inherited from the father, causing severe thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis.

**Objective:** To determine the number of infants diagnosed with NAIT and its relationship with clinical symptoms, platelet count, complications, lethality and treatment.

**Methods:** A longitudinal, retrospective, descriptive and observational study in all maternity hospitals in Havana, during 5 years, was carried out. The data were analyzed using the statistical package MICROSTA, contingency tables were performed, calculation of fees, rates and nonparametric Chi Square test significance level of 0.05.

**Results:** The incidence in the period was 1 x every 13 869 live births, with lethality of 33.3 % and a proportional mortality rate was 5.95 per 1 000 live births. No association between complications and some prenatal background and platelet counts was found. We found significance of the use of red packed cells and IgGev in complicated patients ( $p= 0.0201$ ). 88.9 % of cases showed clinical manifestations in the first hour of birth.

**Conclusions:** The rate of NAIT found in Havana was much lower than reported in other countries, with high case fatality and proportional mortality rates. The onset of clinical manifestations was early, deaths occurred before 12 hours of births.

**Keywords:** neonatal alloimmune thrombocytopenia; NAIT; fetal intracranial haemorrhage; fetal thrombocytopenia; platelet transfusion.

---

## **INTRODUCCIÓN**

La trombocitopenia aloimmune feto/neonatal (TNAI) es la primera causa de trombocitopenia grave en el recién nacido. Puede presentarse como una trombocitopenia ligera o moderada, encontrada al azar, o como una enfermedad hemorrágica devastadora, cuya principal manifestación es la hemorragia intracraneal (HIC) con riesgo para la vida o secuelas permanentes del neonato.<sup>1-3</sup>

Se origina por la sensibilización materna a antígenos plaquetarios fetales específicos, procedente de la dote genética paterna y ausente en la madre; producción de aloanticuerpos IgG que atraviesan la barrera placentaria y median la destrucción de las plaquetas del feto y la trombocitopenia observada.<sup>4-6</sup>

---

La enfermedad se presenta en 1 de cada 1 000-2 000 recién nacidos, con riesgo de hemorragia intracraneal en el 30 % de los casos, de los cuales el 10 % fallece y el 20 % restante sufre secuelas neurológicas permanentes.<sup>1,7-10</sup> No obstante, solo se diagnostica en los servicios de neonatología, 1 de cada 10 000 recién nacidos.<sup>7</sup>

Generalmente la incompatibilidad feto-materna se produce por la presencia del antígeno (Ag) HPA-1a y puede producirse en la primera gestación en el 30-50 % de los casos. De estos, el 25 % puede presentar trombocitopenia grave, HIC y muerte intraútero, si el padre es homocigoto para el Ag. La recurrencia en los siguientes embarazos es del 100 %.<sup>7,11-13</sup>

El mecanismo fisiopatogénico es similar al de la enfermedad hemolítica perinatal por RhD, se delimitan 3 requisitos esenciales: incompatibilidad materno-fetal, aloinmunización materna con generación de anticuerpos IgG y paso transplacentario de estos, opsonización y destrucción de plaquetas por el sistema mononuclear fagocítico del feto/neonato.<sup>1-15</sup>

Aunque la mayoría de los casos de TNAI no presenta clínica hemorrágica importante, es un proceso potencialmente grave, donde la HIC es la complicación más grave, con una incidencia del 7-26 %, el 10 % de mortalidad y el 20 % de secuelas irreversibles.<sup>8-10</sup> El cuadro clínico más severo en las recurrencias, se agrava a medida que avanza la gestación.<sup>11</sup>

Ante la sospecha clínica de TNAI debe iniciarse el tratamiento sin demora. Los casos con trombocitopenia grave y diátesis hemorrágica, son candidatos de transfusión de concentrado plaquetas de donante único con fenotipo HPA compatible con la madre.<sup>1,7</sup>

La inmunoglobulina IgG por vía intravenosa (IgGev) en dosis altas (1 g/kg/día, 2 días) constituye un tratamiento complementario con el que se alcanzan en pocos días las cifras de plaquetas hasta niveles de seguridad ( $> 50 \times 10^9/L$ ), en la mayoría de los casos. Es el tratamiento de elección en casos menos graves o en ausencia de plaquetas de fenotipo compatible.<sup>10,12,16</sup>

El diagnóstico clínico diferencial exige excluir otras causas de trombocitopenia neonatal: infecciones virales o bacterianas, coagulopatía de consumo, trastornos de la megacariopoyesis, hemangioma y autoinmunidad materna; además de un estudio serológico, cuyo objetivo es demostrar la presencia de aloanticuerpos plaquetarios específicos en el suero materno o en su defecto, poner en evidencia la existencia de una incompatibilidad antigénica materno-fetal.<sup>1,7,15</sup>

Por la factibilidad de la instauración de programas de prevención y por los efectos devastadores de esta entidad, se realizó un estudio clínico que permitió conocer la frecuencia de la enfermedad en La Habana, sus consecuencias en los neonatos, así como los procedimientos terapéuticos que se emplean por el personal de salud capacitado para estas labores.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de todos los recién nacidos vivos con síndrome purpúrico hemorrágico, cuyos registros médicos mostraron diagnóstico clínico definitivo de TNAI. Se obtuvo el cuadro clínico, algunos antecedentes ginecobstétricos y tratamiento; en todas las maternidades de La Habana, entre enero de 2002 y diciembre de 2007.

Se excluyeron todos los recién nacidos con trombocitopenia secundaria a infecciones, coagulopatías, enfermedades malignas, de origen hereditario, prematuridad, crecimiento retardado intraútero, medicamentosas y trastornos autoinmunes de la madre.

Se solicitó autorización a las instancias pertinentes para utilizar los datos de los registros de ingreso en los Servicios de Neonatología, que se archivan en el Departamento de Estadística de cada uno de los centros hospitalarios. Se revisaron las historias clínicas de forma individual y se obtuvo el resultado de las variables incluidas en el estudio: número de pacientes con TNAI, gestaciones, partos, número y tipo de abortos, hermanos anteriores afectados, recuento de plaquetas, localización de las hemorragias, otras manifestaciones clínicas, intervalo de aparición de las manifestaciones clínicas y fallecimiento, tipo de componentes sanguíneos utilizados, tratamiento inmunosupresor con IgGev y esteroides.

Como medidas de resumen se emplearon los índices, los porcentajes y las tasas. Se obtuvo el total de nacimientos y defunciones por año, centro hospitalario y en el período que ocurrió.

Se determinó la asociación entre complicaciones y antecedentes ginecobstétricos (gestaciones, partos, abortos, número de hijos anteriores); recuento plaquetario en el recién nacido; terapéutica utilizada (tipo de componentes sanguíneos, tratamiento inmunosupresor con IgGev y esteroides). Para esto se trabajó con la prueba no paramétrica de Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ).

El nivel de significación utilizado fue  $p < 0,05$  en todos los casos. Para el procesamiento estadístico y de cálculos correspondientes, se utilizó el paquete estadístico MICROSTA.

## **RESULTADOS**

Se detectaron 9 casos clínicos de TNAI en todo el período, para una tasa de  $7,21 \times 10^5$ . Las tasas de incidencia anual más elevadas fueron en los años 2005 y 2006,  $19$  y  $16 \times 10^5$  nacidos vivos, respectivamente. No hubo comunicaciones en los años 2003 y 2007 ([tabla 1](#)). El índice de letalidad en el período fue de 33,3 %, en el año 2004 fue del 100 % ([tabla 2](#)). La tasa de mortalidad proporcional promedio en el período fue de  $5,95 \times 1000$ , y en el año de mayor incidencia fue de 24,09 ([tabla 3](#)).

El 75 % ( $n= 3$ ) de las madres con recién nacidos complicados presentaron menos de 3 abortos, el 55 % ( $n= 2$ ) de los casos, era el segundo hijo nacido vivo; y la enfermedad afectó al 33 % ( $n= 1$ ) de los recién nacidos en el primer parto. No se encontró significación estadística.

De todos los casos complicados ( $n= 4$ , 100 %), el 75 % ( $n= 3$ ) tuvo conteos de plaquetas entre  $20-50 \times 10^9/L$ ; en el resto de los pacientes superiores a  $50 \times 10^9/L$ , (complicados 1,25 %; y no complicados 5, 100 %), no se encontró relación estadística significativa.

La terapéutica más utilizada fue la transfusión de componentes sanguíneos y el uso de inmunosupresores. En los cuatro pacientes complicados se emplearon los esquemas de tratamiento ya descritos; en los pacientes no complicados no se aplicó ninguna alternativa. Solo se encontró que el uso de concentrado de eritrocitos, guardó relación significativa con la condición clínica ( $p= 0,0201$ ), ya que se utilizó en todos los casos complicados ([tabla 4](#)). No se encontró significación para el uso de concentrado de plaquetas.

**Tabla 1.** Tasa anual de trombocitopenia neonatal aloimmune (TNAI x 100 000) nacidos vivos en La Habana, 2002-2007

Parámetro	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Tasa	4,54	-	4,58	19	16	-	7,21
Incidencia	22 026	-	21 824	5 263	6 250	-	13 869

**Tabla 2.** Índice de letalidad por trombocitopenia neonatal aloimmune (TNAI) en La Habana, 2002-2007

Parámetro	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Recién nacidos fallecidos	-	-	1	2	-	-	3
Mortalidad Proporcional (x10 <sup>3</sup> )	-	-	100	50	-	-	33,3

**Tabla 3.** Tasa de Mortalidad Proporcional por Trombocitopenia neonatal aloimmune en La Habana, 2002-2007

Recién nacidos fallecidos en todos los hospitales	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
- por TNAI	-	-	1	2	-	-	3
- por cualquier enfermedad	111	99	79	83	68	64	504
Mortalidad Proporcional x 10 <sup>3</sup>	-	-	12,65	24,09	-	-	5,95

**Tabla 4.** Componentes sanguíneos más utilizados en la trombocitopenia neonatal aloimmune (TNAI)

Casos TNAI (n=9)	Uso de componentes		CE		PFC		CP	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Complicados	4	0	4	0	2	2	1	3
No complicados	0	5	0	5	0	5	0	5
Total	4	5	4	5	2	7	1	8
$\chi^2$	5,406		5,406		0,972		0,014	
p	0,0201(**)		0,0201(**)		0,324		0,9056	

CE: concentrado de eritrocitos; PFC: plasma fresco congelado; CP: concentrado de plaquetas.

En cuanto al tratamiento con inmunosupresores, solo el uso de IgGev tuvo significación estadística con la condición clínica ( $p= 0,0201$ ) (tabla 5), que también se utilizó en todos los casos con alguna complicación.

**Tabla 5.** Tratamiento con inmunosupresores en la trombocitopenia neonatal aloinmune (TNAI)

Caso TNAI (n=9)	Uso de inmunosupresores		Tipo de inmunosupresor			
	SI	NO	Esteroides		IGGEV	
			SI	NO	SI	NO
Complicados	4	0	3	1	4	0
No complicados	0	5	0	5	0	5
Total	4	5	3	6	4	5
$\chi^2$	5,406		2,756		5,406	
p	0,0201(**)		0,0969		0,0201(**)	

IGGEV: Inmunoglobulina G endovenosa

El 100 % de los casos presentaron manifestaciones hemorrágicas en piel, el 88,8 % antes de la hora de nacido. El 100 % de los casos con HIC y el 75 % con otros sangramientos se presentaron en las primeras 8 horas posteriores al nacimiento. El 75 % de los casos que presentaron otros síntomas, ocurrió antes de la primera hora de nacido. El 100 % de los decesos ocurrió posterior a las 8 horas del nacimiento.

## DISCUSIÓN

La TNAI, ocurre cuando la madre produce anticuerpos contra un aloantígeno plaquetario que el feto hereda del padre. Una consecuencia de esto es la disminución del número de plaquetas que provocan trombocitopenia en el feto y el neonato; puede producir hemorragia mientras está en útero o poco después del nacimiento. En casos graves este sangrado puede producir discapacidad permanente o muerte.

El estudio reveló la baja incidencia de la enfermedad en el período e incluso resulta muy interesante que no hay notificación de casos en algunos años y centros hospitalarios.

La ocurrencia de casos en La Habana en el período analizado fue de 1 en cada 13 869 nacimientos, que no concuerda con lo observado por diferentes autores,<sup>17-22</sup> los cuales plantean que es la primera causa de trombocitopenia grave en recién nacidos de madres caucásicas, aproximadamente 1 de cada 1 000-2 000 nacidos vivos, que produce sangramiento intracraneal en el 30 % de los casos.<sup>19,21,22</sup>

Al comparar las tasas de incidencia de la enfermedad en Inglaterra ( $83 \times 10^5$  NV) y EE UU ( $50 \times 10^5$  NV) se observa que son 4,36 y 2,63 veces superiores a la tasa de La Habana en el año de mayor reporte de casos (2005).<sup>23,24</sup>

Esto conduce a plantear si el personal médico especializado sospecha la ocurrencia de casos de TNAI como proceso que podría afectar también a los recién nacidos y hasta qué punto se sospecha que dicha entidad pueda ser la causa de complicaciones y muerte en neonatos.

Otra de las posibles explicaciones sería la diferencia en la expresión de antígenos de la población cubana respecto a EE. UU. e Inglaterra, donde predomina la población caucásica. En estudios realizados en diferentes poblaciones, se encontró que en la población caucásica el antígeno HPA-1a está presente en el 97,5 %; en negros en el 98-100 % y en asiáticos en el 99,9 %.<sup>11,19</sup> Si la incidencia de los antígenos HPA-1a, primeros responsables de la incompatibilidad y la aparición de enfermedad grave,<sup>1,16,26-29</sup> en la población cubana es superior a la de estas poblaciones; entonces disminuye la probabilidad de que la población femenina se aloinmunice.

No obstante, en Cuba no se realizan estudios de fenotipaje plaquetario que confirmen qué antígenos aparecen con mayor frecuencia en la población. Otra de las posibles causas del subdiagnóstico pudiera ser que no se cuenta con medios de laboratorio para la identificación de anticuerpos contra antígenos plaquetarios, ni métodos de fenotipaje de plaquetas, lo que contribuiría a una mejor caracterización de la enfermedad y un enfoque clínico más científico con mejores resultados terapéuticos.

A pesar de lo escaso de la muestra; la enfermedad presentó altos índices de letalidad y mortalidad proporcional, que coincide con la literatura<sup>1,7-12</sup> y confirma la importancia de su conocimiento por el personal médico, debido al alto riesgo que implica para el neonato y el ensombrecimiento del bienestar de la madre y su bebé; así como la factibilidad de instaurar programas de prevención antenatal.

El aborto y el embarazo son causas demostradas de aloinmunización en la madre, con la consiguiente producción de anticuerpos contra los elementos sanguíneos del feto, heredados del padre y que esta no posee.<sup>4</sup>

No se encontró significación estadística entre el número de gestaciones y la ocurrencia de eventos adversos en el neonato, por lo que al parecer es suficiente un número pequeño de gestaciones para que la mujer quede aloinmunizada contra antígenos específicos de plaquetas y, que una pequeña concentración de anticuerpos, aunque no se detecten en pruebas serológicas, sería suficiente para provocar trombocitopenia y riesgo de sangramiento.<sup>26,30-33</sup> Este aspecto puede ser una posible explicación a la aparición de la enfermedad en el primer hijo.<sup>34,35</sup>

En un estudio realizado en mujeres primigestas cubanas que sufrieron aborto quirúrgico, Alfonso y cols. encontraron, utilizando técnicas de inmunofluorescencia, aloanticuerpos contra leucocitos y plaquetas en el 33,33 % de los casos, seis meses después del proceder; de estos, el 3,33 % contra antígenos específicos de plaquetas.<sup>4</sup>

Un estudio llevado a cabo en Inglaterra demostró, que la aloinmunización complica uno de cada 350 embarazos al azar;<sup>13</sup> en EE. UU., en una de cada 250 gestaciones se detectan anticuerpos contra antígenos específicos de plaquetas.<sup>19,35</sup>

Es necesario fortalecer el trabajo profiláctico con vistas a evitar problemas de salud en las gestantes o sus hijos; debido a la alta frecuencia de abortos en nuestro medio.<sup>4,13,19</sup>

La manifestación más grave asociada a TNAI fue la HIC, así como otros sangramientos ligados a la trombocitopenia. Paradójicamente los conteos de plaquetas se encontraron entre  $20-50 \times 10^9/L$ . Este resultado contradice lo que refleja la literatura, la que refiere que en los pacientes con HIC, los conteos de plaquetas se encuentran en cifras inferiores a  $20 \times 10^9/L$ , con tendencia al decremento en las próximas 24-72 h.<sup>1,13,16,17,20,36</sup>

Por otra parte, no se puede valorar qué método se utilizó para cuantificar las plaquetas y su efectividad. Es posible que en el momento del parto sucedan pequeños microtraumas que favorezcan el sangramiento a pesar de las cifras de plaquetas por encima de los niveles que se plantean como críticos para sangramientos espontáneos. Sería factible y aconsejable realizar estudios prospectivos que permitan monitorear las cifras de plaquetas en intervalos de tiempo bien establecidos y valorar las condiciones inherentes al parto.

A ninguno de los pacientes tratados se les aplicó transfusión antenatal intraútero, pero sí fueron tratados con concentrados de eritrocitos y tratamiento inmunosupresor posterior al nacimiento.

El concentrado de eritrocitos se aplicó fundamentalmente a los pacientes en los que se empleó ventilación asistida, en los servicios de cuidados intensivos, lo que permitió garantizar y asegurar una oxigenación tisular adecuada.

El tratamiento inmunosupresor fue igualmente aplicado en estos casos. No se encontró significación estadística para el uso de esteroides. En la actualidad la terapéutica con estos medicamentos es controversial y en estos momentos no existe consenso en cuanto a su uso.<sup>5,16</sup>

Al parecer, el tratamiento con IgGev establece un flujo de retroalimentación negativa en los linfocitos B, al inhibir la producción de inmunoglobulinas secretadas. Otras de sus funciones es que actúe como bloqueador de inmunoglobulinas circulantes y receptores Fc del sistema mononuclear fagocítico y evite la opsonización y destrucción plaquetaria por fagocitosis.<sup>10,11</sup> La aplicación de IgGev aportó un valor de significación importante y es el tratamiento de elección en ausencia de plaquetas de fenotipo compatible. Esta es la opción que se escoge y se utiliza sistemáticamente en EE. UU., es una opción menos invasiva pero costosa y no exenta totalmente de riesgos.<sup>1,7,10,35</sup>

La TNAI provoca una diátesis hemorrágica grave en la que piel y las mucosas aparecen afectadas precozmente. El riesgo de HIC y otros sangramientos graves se incrementa en las primeras horas del nacimiento, al parecer favorecido por los eventos que acontecen en el periparto donde a pesar de que no se recojan traumas obstétricos, la trombocitopenia es lo suficientemente importante para desencadenar fenómenos hemorrágicos.

El 88,9 % de los pacientes presentaron manifestaciones en piel antes de la hora del nacimiento, lo que hace pensar que es probable que el fenómeno comience en el lecho intrauterino, en este punto se coincide con la literatura.<sup>1,13,19, 36</sup>

Los sangramientos graves y la muerte acaecieron antes de las 12 h posteriores al nacimiento, con conteos de plaquetas superiores a los referidos en la literatura.<sup>1,13,19</sup> Por lo que en otros medios, frente a todo niño con manifestaciones purpúrico-hemorrágicas en piel, aunque sean ligeras y sin signos de otras alteraciones, acompañadas de conteos de plaquetas inferiores a  $50 \times 10^9/L$  se instaura un monitoreo estricto y se considera el uso de IgGev y transfusión de plaquetas compatibles de manera precoz, al menos las primeras 48 h de nacido.<sup>10,21</sup>

En síntesis, la tasa de TNAI registrada en La Habana fue mucho menor que la comunicada en otros países, donde la letalidad y la mortalidad son proporcionalmente altas; sin encontrar asociación entre la presencia de complicaciones en el neonato y el número de abortos y partos anteriores o el conteo de plaquetas. La terapéutica de elección fue la IgGev y el concentrado de eritrocitos; las manifestaciones clínicas y las defunciones aparecieron de manera precoz, por lo que sería aconsejable el fenotipaje plaquetario de la población femenina en edad fértil, instauración de métodos de

detección de anticuerpos, así como diseñar estudios prospectivos posteriores que permitan monitorear la evolución de la enfermedad con la inclusión de esta terapéutica y considerar su repercusión sobre la letalidad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Zdravic D, Yougbare I, Vadasz B, Li C, Marshall A, Chen P, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):19-27.
2. Muñiz Díaz E, Ginovart G. Trombocitopenia aloinmune en el feto y en el recién nacido. *Anal Pediatr.* 2003; 58:562-7. doi: 10.1016/S1695-4033(03)78122-3.
3. Vadasz B, Zdravic D, Yougbar I, Li J, Li C, Carrim N, et al. Platelets and platelet alloantigens: lessons from human patients and animal models of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Genes Dis.* 2015; 2(2):173-85.
4. Li C, Li J, Li Y, Lang S, Yougbare I, Zhu G, et al. Crosstalk between platelets and the immune system: old systems with new discoveries. *Adv Hematol.* 2012;2012:384-685.
5. Alfonso Valdés ME, Muñiz E, Bencomo Hernández A, López de Roux MR, Cruz F, Lam Rosa M, et al. Aloinmunización contra células sanguíneas en el primer trimestre del embarazo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2006 [citado 2016 Abr 16];22(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000200006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000200006&lng=es)
6. Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Ni H, Kjeldsen-Kragh J, et al. Platelet antibodies and fetal growth: maternal antibodies against fetal platelet antigen 1a are strongly associated with reduced birthweight in boys. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):79-86. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01269.x.
7. Yougbare I, Lang S, Yang H, Chen P, Zhao X, Tai WS, et al. Maternal anti-platelet beta3 integrins impair angiogenesis and cause intracranial hemorrhage. *J Clin Invest.* 2015;125(4):1545-56. doi: 10.1172/JCI77820.
8. Yougbar E, Tai WS, Zdravic D, Vadasz B, Marshall A, Chen P, et al. Pathology of placenta in fetal and neonatal immune thrombocytopenia: Roles of Th17 immune responses, anti-platelet antibodies and angiogenic factors. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun; 13(S2):105. DOI: 10.1111/jth.12993.
9. Tiller H, Killie MK, Chen P, Eksteen M, Husebekk A, Skogen B, et al. Toward a prophylaxis against fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: induction of antibody-mediated immune suppression and prevention of severe clinical complications in a murine model. *Transfusion.* 2012;52(7):1446-57. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03480.x.
10. Bertrand G, Petermann R, Kaplan C. Prediction of IVIG treatment efficiency in fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2014 Jul;124(4):654-5. doi: 10.1182/blood-2014-04-569541.

11. Brojer E, Husebekk A, Debska M, Uhrynowska M, Guz K, Orzinska A, et al. Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016;64:279-90.
12. Serrarens-Janssen V, Semmekrat B, Novotny MJ, Porcelijn L, Lotgering F, Delemarre FM, et al. Fetal/Neonatal alloimmune thrombocytopenia (FNAIT), Past, Present, and future. *Obst Gynecol Survey.* 2008;63(4):239-5.
13. Kaplan RN, Bussel JB. Differential diagnosis and management of thrombocytopenia childhood. *Pediatr Clin N Am.* 2004;51:1109-40.
14. Williamsom LM, Hackett G, Renie J, Palmer Ch, Maciver C, Hadfield R, et al. The natural history of fetomaternal alloimmunization to the platelet-specific antigen HPA-1a as determined by antenatal screening. *Blood.* 1998;92(7):2280-7.
15. Kaplan C. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: the unsolved questions. *Transf Clin Biol.* 2005;12:131-4.
16. Tiller H, Kamphuis MM, Flodmark O. Fetal intracranial haemorrhages caused by fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: an observational cohort study of 43 cases from an international multicenter registry. *BMJ Open.* 2013;3: e002490. doi:10.1136/bmjopen-2012-002490.
17. Kaplan C. Immune thrombocytopenia in the foetus and the newborn: Diagnosis and therapy. *Transfus Clin Biol.* 2001;8(3): 311-4.
18. Martin JA, Hamilton BE, Sulton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. National Vital Statistic Reports. Births: Final Data for 2005. National Vital Statistic Report. 2007;56:1-103.
19. Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, Aster RH. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol.* 2013;161(1):3-14.
20. Covarrubias R, Sotelo N, Hurtado JG. Púrpura trombocitopénica autoinmune. Informe de 108 casos. *Bol Méd Hosp Infant Mex.* 2004;61:119-27.
21. Norton A, Allen DL, Murphy MF. Platelet alloantigens and antibodies and their clinical significance. *Immunohematol.* 2004;20:89-99.
22. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens-2013. *Vox Sang.* 2014;106:93-102.
23. Titze TLLB, Vaage JT, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J. HLA-DRB3\*0101 exhibits a dose-dependent impact on maternal HPA 1a-antibody levels in HPA 1a-immunized women. *Vox Sang.* 2011;95:411.
24. Estcourt LJ, Heddle N, Kaufman RI. The challenges of measuring bleeding outcome in clinical trials of platelet transfusions. Biomedical Excellence for Safer Transfusion Collaborative. *Transfusion.* 2013;53:1531-43. doi:10.1111/trf.12058
25. Silva F, Morais S, Sevivas T, Veiga R, Salvado R, Taborda A. Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ Case Reports.* 2011.
26. Risson DC, Davies MW, Williams BA. Review of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Paediatr Child Health.* 2012;48:816-22.

27. Kaplan C. Neonatal alloimmune thrombocytopenia: a 50 years story. *Immunoematol.* 2007;23:9-13.
28. Arinsburg SA, Shaz BH, Westhoff C, Cushing MM. Determination of human platelet antigen typing by molecular methods: importance in diagnosis and early treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Hematol.* 2012;87:525-8.
29. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus on screening and prevention. *Expert Rev of Hematol.* 2010;3:559-66.
30. Knight M, Pierce M, Allen D, Kurinczuk JJ, Spark P, Roberts DJ, et al. The incidence and outcomes of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia: a UK national study using three data sources. *Br J Haematol.* 2011;125:460-8.
31. Chakravorty S, Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012;156:155-62.
32. Allen D, Rigsby P, Bessos H. Collaborative study to establish the first international standard for quantitation of anti-HPA-1a. *Vox Sang.* 2005;89(2):100-4.
33. Espinoza J, Caradeux J, Norwitz E, Illanes S. Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Rev Obstet Gynecol.* 2013;6(1):e15-e21.
34. Rossi KQ, Lehman KJ, Shaughnessy RW. Effects of antepartum therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia on maternal lifestyle. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015:1-6.
35. Bertrand G, Petermann R, Kaplan C. Prediction of IVIG treatment efficiency in fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;124:654-5.
36. Kjeldsen-Kragh J, Ni H, Skogen B. Towards a prophylactic treatment of HPA-related foetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol.* 2012;19:469-74.

Recibido: 8 de agosto de 2016.

Aprobado: 11 de julio de 2017.

*Lic. Gilberto Soler Noda.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.  
Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)