

Trombocitopenia neonatal: Revisión.

II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas

Neonatal thrombocytopenia: A review.

II. Non-immune thrombocytopenia; platelet transfusion

Dr. Hugo Donato^a

RESUMEN

Las trombocitopenias de causa no inmunológica son ocasionadas por múltiples patologías; las más frecuentes son las debidas a infecciones extra- o intrauterinas y las secundarias a otras patologías involucradas en la interrelación niño-placenta-madre. En este segundo artículo, se enumeran sus causas y se describen en detalle las distintas patologías. La transfusión de plaquetas es ampliamente utilizada en neonatología, tanto para tratamiento como para profilaxis de hemorragias. Sin embargo, no hay aún consenso generalizado sobre el umbral de recuento plaquetario conveniente para indicar la transfusión ni sobre sus reales indicaciones. Se comentan artículos recientes sobre las distintas estrategias propuestas. Se enfatiza la discusión sobre los múltiples efectos adversos de las transfusiones de plaquetas, cuyo conocimiento está cambiando el paradigma relativo a sus indicaciones, lo que sugiere que se debe aplicar una política mucho más restrictiva al respecto. **Palabras clave:** trombocitopenia, recién nacido, infecciones, transfusión de plaquetas, hemorragia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e303>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e303>

Cómo citar: Donato H. Trombocitopenia neonatal: Revisión. II. Trombocitopenias no inmunes; transfusión de plaquetas. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e303-e314.

a. Consultorios
Privados de
Hematología Infantil.
Ciudad Autónoma
de Buenos Aires,
Argentina.

Correspondencia:
Dr. Hugo Donato:
hcdonato@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-8-2020
Aceptado: 30-10-2020

TROMBOCITOPENIAS DE CAUSA NO INMUNE

Las trombocitopenias no inmunes pueden ser causadas por el aumento de destrucción, la producción disminuida o un mecanismo mixto. Para algunas, aún se desconoce el mecanismo causal.

Infecciones perinatales

Son la causa más frecuente de trombocitopenia en el recién nacido. Cualquier infección bacteriana, viral o micótica puede producir descenso del recuento plaquetario (RP).¹ Se estima que el 54-80 % de los neonatos infectados presenta trombocitopenia, sin evidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en más de la mitad de los casos.²⁻⁴ Se debe, básicamente, al aumento de destrucción plaquetaria, y puede coexistir la disminución de la síntesis (Figura 1).^{1,5,6}

El descenso del RP es precoz; puede incluso preceder al comienzo de la sintomatología de infección y, en general, persiste durante alrededor de una semana.²⁻⁴ Si la trombocitopenia es aislada, no asociada a CID, habitualmente, no es grave y las manifestaciones hemorrágicas son mínimas.¹

Enterocolitis necrotizante

La trombocitopenia forma parte casi constante del cuadro clínico de esta enfermedad, ya que ocurre en el 80-90 % de los neonatos afectados, sin CID asociada.^{7,8} El RP suele oscilar entre 30 y 60 x 10⁹/l, y puede traer manifestaciones hemorrágicas de moderadas a graves.¹

La trombocitopenia se considera un factor predictivo de mal pronóstico.⁹ Se debe al aumento de destrucción por alguna causa aún no conocida, aunque también podría jugar algún rol una supresión de la producción.^{10,11} El tratamiento habitual es con transfusión de plaquetas (TP) para mantener un RP considerado

seguro, aunque algunos estudios cuestionan su indicación en esta patología.¹²⁻¹⁴

Infecciones intrauterinas

Son una de las causas más frecuentes de trombocitopenia, generalmente, asociada a anemia y/o neutropenia, y, otras veces, forman parte de una CID.⁵ Puede ser causada por destrucción aumentada, síntesis disminuida o ambos mecanismos juntos. Característicamente, el *rash* petequeial aparece desde el primer día de vida y puede persistir durante semanas o meses.

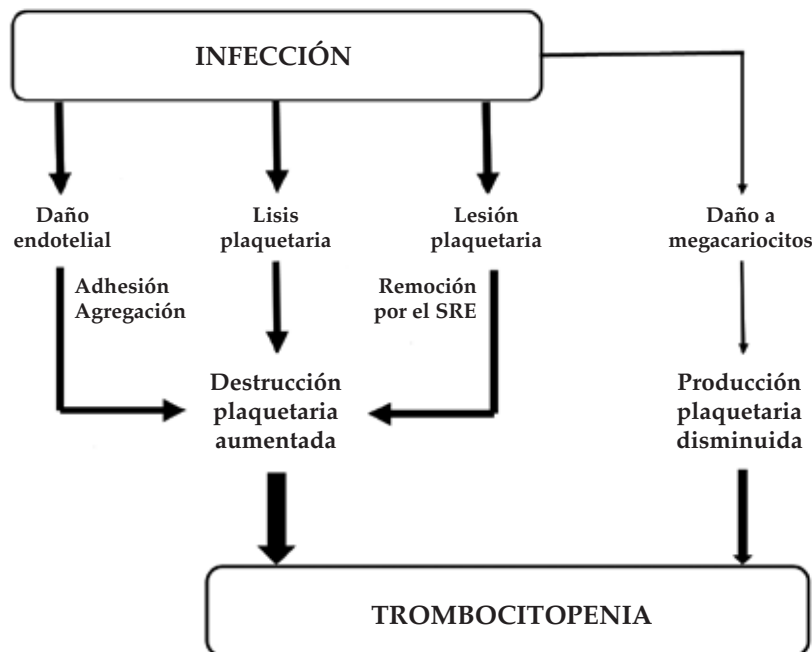
El **citomegalovirus** es la infección intrauterina más frecuente, ya que es adquirido por el 0,2-25 % de los fetos.¹⁶⁻¹⁸ Se observa trombocitopenia en el 36-70 % de los casos.¹⁹⁻²¹ A veces, constituye la única manifestación de infección congénita por citomegalovirus. Las petequias, raramente, están presentes al nacer; por lo general, aparecen a las pocas horas y desaparecen algunas semanas después. Se debe considerar que el *rash* petequeial que puede presentarse no está necesariamente asociado con la trombocitopenia.

Es característica la ausencia casi total de megacariocitos en la médula ósea debido a la acción directa del citomegalovirus sobre estos, por lo que el principal mecanismo involucrado es la disminución de la producción plaquetaria.^{19,22,23} Además, hay abundante evidencia que demuestra que también hay aumento de destrucción plaquetaria, ya sea secundaria a CID, a anticuerpos o a hiperesplenismo.^{16,24-26}

El 40-80 % de los niños infectados con **rubeola** presentan trombocitopenia.²⁷⁻³⁴ El RP al nacer, habitualmente, es inferior a $50 \times 10^9/l$ y, por lo general, se normaliza en forma espontánea al final de la segunda semana, aunque puede persistir hasta los 2 meses.^{19,29,35} Clínicamente, se manifiesta con púrpura, que es más intensa en las primeras horas de vida; la hemorragia grave es muy poco frecuente.¹⁹ En la médula ósea, se observa marcada disminución de megacariocitos, lo que evidencia que la supresión de síntesis es el principal mecanismo involucrado.^{15,33}

En las otras infecciones, el mecanismo causal es el aumento de destrucción. En **sífilis**, la anemia

FIGURA 1. Mecanismos causantes de la trombocitopenia en las infecciones



SRE: sistema reticuloendotelial.

Los mecanismos de producción son múltiples. El principal es el aumento de destrucción plaquetaria, que es mediado por distintas vías. Las plaquetas pueden ser directamente destruidas por el germen o ser dañadas para ser posteriormente removidas por el sistema reticuloendotelial. También puede ocurrir daño del endotelio, que lleva a la adhesión a este y agregación plaquetaria. Además, puede producirse la disminución de la síntesis plaquetaria debida al daño directo del germen a los megacariocitos, evidenciable por la disminución del número de megacariocitos y/o el aumento de los niveles de trombopoyetina circulante.

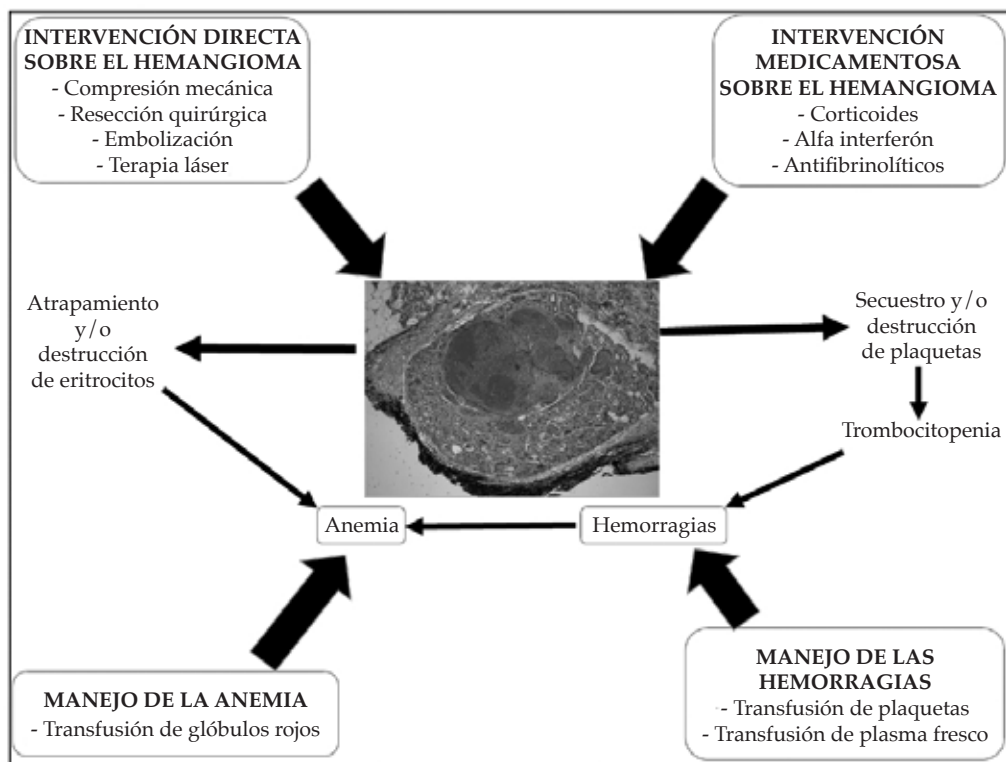
Fuente: elaboración propia.

es la manifestación hematológica más frecuente, pero se observa trombocitopenia asociada en el 28-45 % de los casos.^{36,37} En **toxoplasmosis**, la trombocitopenia también es menos frecuente que la anemia y se observa en, aproximadamente, el 10 % de los niños.^{19,38} En la infección por **enterovirus**, la CID es la manifestación más frecuente, y las hemorragias secundarias a esta son una de las causas más importantes de muerte.³⁹⁻⁴² Se puede presentar trombocitopenia aislada en alrededor del 17 % de los casos.⁴⁰ En la infección por **herpes virus**, la trombocitopenia por CID también es la alteración hematológica más frecuente, presente en el 40-50 % de los casos, y es un factor indicador de mal pronóstico.^{19,43-46} En aproximadamente el 86 % de los niños con *hydrops foetalis* secundario a la anemia grave producida por **parvovirus B19**, se observa trombocitopenia.⁴⁷

Microangiopatías trombóticas

Los síndromes de microangiopatía trombótica (MAT) se caracterizan por trombocitopenia, anemia hemolítica y visualización de eritrocitos fragmentados. La causa más común es la CID, que puede desencadenarse por múltiples patologías asociadas a la ocurrencia de acidosis, hipoxia y/o *shock*.⁴⁸⁻⁵⁰ La **púrpura trombocitopénica trombótica** congénita, debida a deficiencia parcial o total de ADAMTS13, una proteasa que segmenta al factor de Von Willebrand,⁵¹ y el **síndrome urémico hemolítico atípico**, causado por desregulación del sistema de complemento, son dos patologías raras, pero muy graves, que deben sospecharse en todo neonato con MAT sin causa evidente.⁵²⁻⁵⁴

FIGURA 2. Intervenciones terapéuticas posibles en el síndrome de Kasabach-Merritt



Cuando, por la localización o la gravedad, se decida tomar una conducta medicamentosa activa sobre el hemangioma, la utilización de corticoides es la primera opción, aunque de dudosa utilidad. El interferón alfa, a través de su efecto inhibitor de la angiogénesis, ha dado buenos resultados, aunque no siempre es efectivo y puede provocar reacciones adversas importantes. Está indicado cuando la corticoterapia ha fracasado. La intervención directa sobre el hemangioma puede hacerse mediante resección quirúrgica, su embolización o terapia láser, con resultados variables y probable aparición de complicaciones derivadas de estos procedimientos. La terapia de sustitución con transfusión de plaquetas, de plasma o de glóbulos rojos desplasmatisados debe ser personalizada para cada paciente.

Fuente: elaboración propia.

Hemangioma gigante

La trombocitopenia secundaria a hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) puede o no acompañarse de hemorragias. Se trata de hemangioendoteliomas congénitos que se evidencian desde el nacimiento. Por lo general, son grandes y solitarios, y pueden localizarse en cualquier sitio, aunque raramente en los órganos (hígado o bazo).⁵⁵⁻⁵⁷

El mecanismo de la trombocitopenia es por secuestro o destrucción plaquetaria dentro de la masa tumoral, y es frecuente la existencia de un proceso de CID.^{58,59} Puede coexistir anemia, como consecuencia del sangrado o por atrapamiento y destrucción eritrocitaria dentro de la masa tumoral.⁶⁰ Respecto al tratamiento, se debe considerar que los hemangiomas tienen tendencia a remitir espontáneamente, por lo que deben evaluarse sus riesgos potenciales. En la *Figura 2*, se muestran las intervenciones terapéuticas posibles.⁶⁰⁻⁶⁸

Trombocitopenias secundarias a otras patologías del niño

En algunos casos de **hiperbilirrubinemia grave en luminoterapia** de varios días, se ha observado trombocitopenia, igual que en algunos niños con **enfermedad hemolítica grave por incompatibilidad Rh**.⁶⁹⁻⁷¹ Se debe al daño plaquetario producido por la luminoterapia.^{72,73} En la enfermedad hemolítica Rh, probablemente, exista algún mecanismo adicional relacionado con la reacción inmunológica.⁷⁴ La trombocitopenia casi nunca es grave. El RP, generalmente, se mantiene entre 50 y 150 x 10⁹/l y se normaliza dentro de las 48 horas de haberse suspendido la luminoterapia.¹

Algunos estudios han comunicado que el 20-30 % de los niños con **síndrome de policitemia-hiperviscosidad** presentan trombocitopenia, probablemente, relacionada con el aumento en adhesión y agregación plaquetaria y la disminución de su vida media.⁷⁵⁻⁷⁷ Los **trastornos respiratorios perinatales** pueden asociarse con trombocitopenia de gravedad variable. Es más frecuente en el síndrome de aspiración perinatal (aproximadamente, el 13 % de los casos) que en la membrana hialina o asfixia neonatal.⁷⁸ En los niños con **retardo de crecimiento intrauterino**, la trombocitopenia puede estar presente.⁷⁹ Es mucho más común en los prematuros que en los niños de término.^{1,79,80} Es causada, básicamente, por producción plaquetaria disminuida, pero también puede existir destrucción plaquetaria aumentada

secundaria a hipoxia intrauterina o a anticuerpos anti antígenos leucocitarios humanos (*anti-human leukocyte antigen; anti-HLA*, por sus siglas en inglés).^{5,81-84} La trombocitopenia aparece en los primeros días; es moderada y, generalmente, no dura más de 2 semanas.⁸⁴

Trombocitopenias por ocupación medular

La trombocitopenia es consecuencia de alguna enfermedad que ocupa la cavidad medular y reemplaza gradualmente el tejido medular normal. Ocurre en leucemia congénita, desorden mieloproliferativo transitorio, neuroblastoma, histiocitosis de células de Langerhans y osteopetrosis. Es muy poco frecuente.

Trombocitopenias amegacariocíticas

Son enfermedades raras, caracterizadas por la ausencia total o parcial de megacariocitos en la médula ósea. La **trombocitopenia amegacariocítica congénita** es una enfermedad transmitida en forma autosómica recesiva, caracterizada por trombocitopenia grave que se va desarrollando desde el nacimiento.^{85,86} Puede ser causada por mutaciones en los genes *MPL* o *THPO*.^{87,88}

La mayoría de los pacientes no presentan anomalías físicas asociadas, aunque se han descrito micrognatia, microcefalia, cardiopatías congénitas, retardo de crecimiento y trastornos de maduración.^{86,89} La asociación con estas alteraciones físicas puede confundir el cuadro con una anemia de Fanconi, por lo que debe recurrirse a la prueba de fragilidad cromosómica para el diagnóstico diferencial. La trombocitopenia aparece durante la primera semana en más del 50 % de los casos.^{86,90}

La mortalidad es elevada, generalmente, secundaria a hemorragia intracraneana. Estos pacientes tienen predisposición a evolucionar a anemia aplásica (el 50% de los casos), leucemia o mielodisplasia,^{85,86,89,91} por lo que el tratamiento de elección es el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas, que debe realizarse lo más precozmente posible y con el que se alcanzan sobrevivencias superiores al 90%.^{92,93} Hasta concretar el procedimiento, el paciente debe manejarse con TP.^{89,91} También se está evaluando el tratamiento con romiplostim, que se ha mostrado muy efectivo en 3 niños de una familia afectada.⁸⁸

La **trombocitopenia con ausencia de radio** (TAR) es un síndrome de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por la ausencia bilateral del radio.⁸⁶ Pueden asociarse otras

malformaciones esqueléticas, especialmente, de los miembros superiores, y de otros órganos; las más frecuentes son las cardiopatías congénitas (el 22-33 %), hemangioma facial (el 24 %) y anomalías renales (el 23 %).^{86,94-96} La trombocitopenia es grave y se manifiesta en la primera semana de vida en el 59 % de los casos y antes de los 4 meses en el 90 %.^{86,96} Tiene una mortalidad de alrededor del 25 %, habitualmente, por hemorragia intracraneana y en los primeros meses de vida.^{86,90,95} A partir del año de vida, la trombocitopenia tiende a remitir, y se alcanza la remisión a los 4 años en el 70 % de los casos.⁹¹ Nunca evolucionan hacia la pancitopenia y, generalmente, se considera que no tienen propensión a la malignización,^{74,85,86,89,97} aunque se han descrito aislados casos de leucemia.⁹⁸⁻¹⁰⁰ El tratamiento consiste en TP periódicamente, tratando de mantener el RP por encima de $30 \times 10^9/l$.^{1,74,89,91,93}

La **trombocitopenia amegacariocítica con sinostosis radio-cubital** es una patología de transmisión autosómica dominante, que se comporta en forma similar a la trombocitopenia amegacariocítica congénita. Se caracteriza por la presencia de sinostosis radio-cubital proximal y puede asociarse clindactilia, sindactilia, displasia de caderas e hipoacusia.^{85,91,93}

La trombocitopenia neonatal puede, a veces, representar la manifestación inicial de la **anemia de Fanconi** y persistir durante varios años como síntoma único hasta que, gradualmente, se va instalando la pancitopenia característica de la enfermedad.⁸⁹

Trombocitopenias hereditarias

Son síndromes causados por alteraciones estructurales de las plaquetas. En muchos, las plaquetas presentan, además, trastornos en su función.^{85,101} La trombocitopenia puede asociarse a compromiso de otras progenies hemopoyéticas o de otros órganos (riñón, oído, ojos, piel, etc.) o a la evolución a la malignización. Conforman un grupo de múltiples patologías, algunas mejor conocidas que otras, y es, además, continua la descripción de nuevos síndromes.^{85,102}

En la *Tabla 1*, se muestra su clasificación de acuerdo con el tamaño plaquetario, que es una de las formas más prácticas de hacerlo.¹⁰² Generalmente, la trombocitopenia es de leve a moderada; solo en unos pocos síndromes, llega a ser grave. La mayoría se manifiestan después del primer año de vida y son raras en el período neonatal. La cantidad de megacariocitos en la médula ósea es normal.

Recientemente, se ha descrito un caso de trombocitopenia neonatal grave, primero diagnosticada como trombocitopenia neonatal aloinmune, en un niño con una mutación novel relacionada con *MYH-9*.¹⁰³ Las más frecuentes son las macrotrombocitopenias, fundamentalmente, las causadas por mutaciones del gen *MYH-9*, que codifica la cadena pesada de la miosina no-muscular IIA. Se pueden acompañar de otras manifestaciones clínicas y de laboratorio, y conformar distintos síndromes, que antes se describían como entidades distintas, pero, actualmente, se consideran una única enfermedad con un espectro clínico heterogéneo.^{85,102} Un rasgo característico de esta patología, presente en la mayoría de los casos, es la presencia de inclusiones azurófilas similares a cuerpos de Döhle, correspondientes a agrupamientos (*clusters*) de ribosomas, en el citoplasma de neutrófilos, eosinófilos y monocitos (*Figura 3*).

Enfermedades metabólicas hereditarias

Son patologías excepcionalmente raras, que pueden presentar trombocitopenia desde el nacimiento. Entre los casos comunicados, se incluyen acidemia metilmalónica, glicinemia cetósica, acidemia isovalérica y acidemia por deficiencia de holocarboxilasa sintetasa.^{60,104-106}

Anomalías cromosómicas

Varias alteraciones, principalmente, las trisomías 13, 18 y 21 y el síndrome de Turner, pueden producir trombocitopenia neonatal.¹⁰⁷ En

TABLA 1. Clasificación de las trombocitopenias hereditarias

Con plaquetas de tamaño grande (macrotrombocitopenias)

- Enfermedades relacionadas al gen *MYH9*
- Síndrome de Bernard-Soulier
- Síndrome de plaqueta gris
- Enfermedad de von Willebrand tipo plaquetario
- Enfermedades relacionadas al gen *GATA1*
- Trombocitopenia tipo Paris-Trousseau
- Síndrome de Jacobsen
- Trombocitopenia asociada con sitoesterolemia
- Trombocitopenia relacionada al gen *FLNA*
- Macrotrombocitopenia relacionada al gen *TUBB1*

Con plaquetas de tamaño normal

- Trastorno plaquetario familiar con predisposición a leucemia mieloblástica aguda
- Trombocitopenia relacionada al gen *ANKRD26*
- Trombocitopenia relacionada al gen *CYCS*

Con plaquetas de tamaño pequeño

- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Trombocitopenia ligada al X

un estudio sobre 5194 muestras de sangre fetal, se observó trombocitopenia en 247 de ellas (el 4,8 %), de las cuales 43 (el 17 %) correspondían a fetos portadores de trastornos cromosómicos. Se observó trombocitopenia en 26/30 casos de trisomía 18; 6/11 casos de trisomía 13; 5/16 casos de síndrome de Turner; 3/4 casos de triploidia y 3/44 casos de trisomía 21.²⁰ La trombocitopenia, habitualmente, es de leve a moderada y no ocasiona hemorragias importantes.^{1,20}

Trombocitopenias secundarias a enfermedades maternas

La **hipertensión arterial** (HTA) ocurre en el 12 % de los embarazos, y es grave en el 3 % de ellos. Representa una de las causas más frecuentes de trombocitopenia neonatal.¹⁰⁸⁻¹¹¹ En una revisión sobre 1414 embarazos con HTA grave, se observó que 130 neonatos presentaron trombocitopenia, pero, solo en 5 de ellos (el 0,4 % del total), el RP estuvo por debajo de $50 \times 10^9/l$.¹¹² Por lo general, los niños no presentan hemorragias y el RP se normaliza en 5-7 días.⁷⁴ El **hipertiroidismo** materno puede, raramente, producir trombocitopenia neonatal.¹¹³

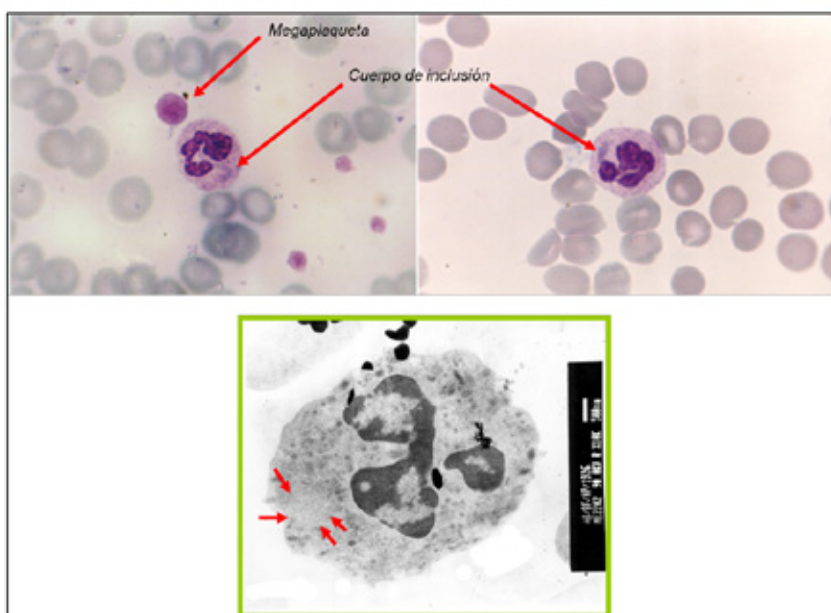
TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS

Si bien la TP es un procedimiento útil en el manejo de los trastornos plaquetarios, se debe destacar que no hay relación directa entre la trombocitopenia grave y la aparición de hemorragias.¹¹⁴⁻¹²⁰ En algunos estudios prospectivos observacionales, se vio que el sangrado estuvo presente en solo el 9-10 % de los neonatos gravemente trombocitopénicos.^{115,121} En una revisión sobre seis estudios, con el objetivo de determinar si la transfusión profiláctica reducía el riesgo de sangrado, no se encontró evidencia de relación causa-efecto entre RP y sangrado.¹²²

Actualmente, se considera que la gravedad de la trombocitopenia *per se* no es el factor predictivo más certero del riesgo de sangrado. Existen otros parámetros que determinan tanto su ocurrencia como su gravedad, entre ellos, la edad gestacional, la edad cronológica, la causa de la trombocitopenia, la coexistencia con otros defectos de coagulación, la integridad del endotelio vascular, las condiciones metabólicas asociadas a estrés oxidativo, los medicamentos, el volumen plaquetario, etc.¹²³

Distintas publicaciones han establecido que, frente a situaciones de sangrado activo,

FIGURA 3. Enfermedad relacionada con el MYH-9



En las fotos superiores (microscopía óptica), se observa una megaplaqueta y corpúsculos de inclusión en dos neutrófilos. En la foto inferior (microscopía electrónica), se observa el conglomerado de ribosomas que conforma el corpúsculo. Fuente: elaboración propia.

la decisión de indicar TP está determinada, fundamentalmente, por el cuadro clínico, no por el RP.¹²⁴⁻¹²⁷ Varios autores han sugerido diferentes esquemas para su indicación (Tabla 2), pero sin haber alcanzado un consenso generalizado.^{121,128-132}

Una dosis de 10-15 ml/kg de plaquetas de banco, o una unidad de plaquetas obtenidas por aféresis, es suficiente para alcanzar un aumento del RP de 50-100 x 10⁹/l.^{74,123,133} Su efectividad depende, sobre todo, de la causa y del mecanismo de producción de la trombocitopenia. El tiempo de infusión del concentrado de plaquetas no modifica su respuesta.¹³⁴

Actualmente, la controversia principal está referida no al tratamiento del sangrado, sino a su prevención, que trata de encontrar el umbral de RP por debajo del cual la hemorragia es altamente probable y justifica la TP profiláctica. Esta decisión se ha basado, fundamentalmente, en dogmas y opiniones de expertos, con mínimo sustento de datos científicos convincentes.

En los últimos años, algunos trabajos han aportado datos interesantes. Borges *et al.* comunicaron una incidencia similar de hemorragia intraventricular que comparaba umbrales de 50 x 10⁹/l o de 100 x 10⁹/l para indicar la TP y sugería que la conducta restrictiva era preferible a la liberal.¹³⁵ Recientemente, en un excelente estudio prospectivo, multicéntrico, 660 niños pretérmino de menos de 34 semanas de edad gestacional, con trombocitopenia grave, fueron aleatorizados para recibir TP en niveles de RP inferiores a 50 x 10⁹/l (liberal) o a 25 x 10⁹/l (restrictiva).¹³⁶ Los resultados relativos al objetivo primario (muerte o hemorragia mayor dentro de los 28 días) mostraron mayor incidencia de mortalidad o sangrado grave en el grupo que recibió TP en forma liberal que en el que recibió en forma restrictiva (el 26 % vs. el 19 %, respectivamente; *p* = 0,02). Basados en estos resultados, el umbral de 25 x 10⁹/l plaquetas

parece ser el adecuado para TP profiláctica, aunque se debe tener en cuenta que algunos autores opinan que la adopción de este umbral para la primera semana de vida, cuando el riesgo hemorrágico es máximo, es discutible.¹³⁷

También se observó, como objetivo secundario del estudio, una incidencia significativamente mayor de displasia broncopulmonar (DBP) en el grupo liberal. Estos hallazgos llevan la atención hacia un aspecto sobre el que varios autores han puesto su mirada: las TP no son inocuas y pueden producir efectos adversos graves.^{123,138} La asociación entre cantidad de TP recibidas y peor evolución ya había sido sugerida por varios estudios previos.¹³⁹⁻¹⁴² En 2007, Baer *et al.*, en un estudio retrospectivo sobre 1600 neonatos internados, encontraron asociación entre TP múltiples y mayor mortalidad.¹³ Du Pont-Thibodeau *et al.*, observaron que, en pacientes pediátricos en Cuidados Intensivos, la TP profiláctica se asoció con riesgo aumentado de falla multiorgánica, sepsis, infecciones intrahospitalarias y mortalidad.¹⁴ Observaciones similares han sido comunicadas en adultos.

Se han descrito asociaciones entre TP profiláctica para procedimientos invasivos y riesgo aumentado de trombosis y mortalidad, entre TP profiláctica en pacientes con hemorragia intracranéica y mayor mortalidad y empeoramiento neurológico, entre TP y riesgo aumentado de dificultad respiratoria en pacientes con trauma masivo, y entre TP y riesgo aumentado de mortalidad y complicaciones en pacientes con cirugía de revascularización miocárdica.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Sin embargo, otros estudios en adultos han comunicado que la TP profiláctica no se asocia con riesgo aumentado.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Una revisión sistemática reciente no logró llegar a conclusiones concluyentes sobre el tema.¹⁵⁰

También existe fuerte evidencia de que los recién nacidos son mucho más susceptibles a

Tabla 2. Recuento plaquetario recomendado para indicar transfusión de plaquetas, según distintos autores

| Autor | RNPT Sin sangrado Enfermo | RNPT Sin sangrado Estable | RNT Sin sangrado Enfermo | RNT Sin sangrado Estable | RN Con sangrado activo |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Blanchette <i>et al.</i> | < 50 | < 30 | < 30 | < 20 | < 50 |
| Calhoun <i>et al.</i> | < 50 | < 25 | < 50 | < 50 | < 50 |
| Murray <i>et al.</i> | < 50 | < 30 | < 30 | < 30 | < 100 |
| Gibson <i>et al.</i> | < 30 | < 20 | < 30 | < 30 | < 50 |

RN: recién nacido; RNPT: recién nacido pretérmino; RNT: recién nacido de término.
Los recuentos plaquetarios se indican en plaquetas x 10⁹/l.

sufrir efectos adversos de las transfusiones. Un análisis realizado por el sistema nacional de hemovigilancia en Gran Bretaña (Serious Hazards of Transfusion, SHOT) informó que, en un lapso de 10 años, se observó un número desproporcionadamente mayor de efectos adversos en neonatos en comparación con pacientes pediátricos o adultos transfundidos.¹⁵¹ Para la transfusión de glóbulos rojos, el número de eventos adversos en los menores de 1 año fue de 37 : 100 000, mientras que, en los niños mayores, fue de 18 : 100 000 y, en los adultos, de 13 : 100 000. Desafortunadamente, no se dispone aún de datos confiables relativos de manera específica a las TP. Hallazgos similares fueron comunicados por el sistema de hemovigilancia de Noruega.^{152,153}

Algunos mecanismos podrían ayudar a explicar los efectos deletéreos causados por las TP. El alto volumen transfusional asociado a la TP en neonatos, especialmente, prematuros (15 ml/kg), es 3-5 veces superior al que recibe un adulto. Este volumen, que en un prematuro de 1 kg representa alrededor del 17 % de su volemia, puede teóricamente producir efectos hemodinámicos adversos, como aumento del flujo cerebral y de presión en arteria cerebral, asociados con riesgo aumentado de hemorragia intracranéa.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ También puede producir complicaciones en neonatos con compromiso cardíaco concomitante.¹¹⁵

Otro factor para considerar es el potencial efecto nocivo de plaquetas de adulto transfundidas a recién nacidos, ya que, en estos, las plaquetas son menos reactivas a agonistas plaquetarios, tienen menos receptores alfa adrenérgicos en su superficie, movilización cálcica reducida y diferencias en la señalización del receptor de tromboxano.¹⁵⁷ En los pretérminos, esta hiporreactividad plaquetaria es aun más pronunciada.^{158,159} Hasta qué punto estas diferencias podrían producir aumento de microtrombosis u otros efectos adversos es una incógnita.^{155,160,161}

También se debe considerar la transmisión de agentes infecciosos, ya que las plaquetas son el componente de la sangre más susceptible de contaminarse, pues los concentrados son almacenados a temperatura ambiente.¹⁶² Tampoco deben descartarse los potenciales efectos adversos graves de las transfusiones (lesión pulmonar aguda producida por transfusión -*transfusion related acute lung injury*; TRALI, por sus siglas en inglés- y otros), que, por sus

características, no se reconocen con facilidad en los recién nacidos gravemente enfermos, lo que hace que pueda haber un subregistro de estos.^{151,155,162} Las plaquetas, además de su rol hemostático, tienen importantes efectos proinflamatorios e inmunomoduladores.^{163,164} Considerando que el componente inflamatorio es fundamental en la fisiopatogenia de la DBP, es válido especular sobre la posibilidad de que un efecto proinflamatorio ejercido por las TP sea un mecanismo que lleve a mayor ocurrencia de DBP. Hasta qué punto esta actividad proinflamatoria facilita la ocurrencia de otras patologías (síndrome de intestino corto, daño hepático, etc.) es otro tema para dilucidar.^{12,165}

En conclusión, los datos aportados en los últimos años han demostrado que muchas de las TP indicadas no aportan ningún beneficio, son innecesarias y conllevan riesgos, lo que genera un drástico cambio de paradigma en relación con la conducta transfusional y respalda la decisión de adoptar un umbral de 25×10^9 /l plaquetas para profilaxis. Igualmente, en un futuro, la decisión de transfundir plaquetas en forma profiláctica debería estar basada en una decisión personalizada, que evaluara los distintos factores de riesgo, más que en un límite arbitrario de RP.¹⁴² Para ello, sería necesario poder contar con un algoritmo basado en un puntaje que cuantificara el riesgo de sangrado, tal como existe en el adulto. ■

REFERENCIAS

1. Sola MC, Christensen RD. Developmental aspects of platelets and disorders of platelets in the neonatal period. En: Christensen RD (ed.). *Hematologic Problems of the Neonate*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. Págs.273-319.
2. Tchernia G, Subtil E, Dehan M, Maurey M, et al. Thrombopenies et infections bacteriennes neo-natales. *Nouv Rev FrHematol*. 1975; 15(4):484-95.
3. Zipursky A, Jaber HM. The haematology of bacterial infection in the newborn infant. *Clin Haematol*. 1978;7(1):175-93.
4. Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981; 20(6):402-7.
5. Murray NA, Roberts IA. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates. *Pediatr Res*. 1996; 40(1):112-9.
6. Sola MC, Clahoun DA, Hutson AD, Christensen RD. Plasma thrombopoietin concentrations in thrombocytopenic and non-thrombocytopenic patients in a neonatal intensive care unit. *Br J Haematol*. 1999; 104(1):90-2.
7. Hutter JJ, Hathaway WE, Wayne ER. Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976; 88(6):1026-31.
8. Patel CC. Hematologic abnormalities in acute necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am*. 1977; 24(3):579-84.
9. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001; 36(5):799-803.
10. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet

- activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990; 116(6):960-4.
11. Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, et al. Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr.* 1999; 88(3):332-7.
 12. Kenton AB, Hegemier S, Smith EO, O'Donovan DJ, et al. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis do not low mortality but may increase morbidity. *J Perinatol.* 2005; 25(3):173-7.
 13. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Do platelet transfusions in the NICU adversely affect survival? Analysis of 1600 thrombocytopenic neonates in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2007; 27(12):790-6.
 14. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, Ducruet T, et al. Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(9): e420-9.
 15. Vázquez L, Donato H. Trastornos hematológicos secundarios a patología materna. En Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.309-36.
 16. Nelson CT, Demmler GJ. Cytomegalovirus infection in the pregnant mother, fetus, and newborn infant. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1):151-60.
 17. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 1998; 22(4):260-6.
 18. Stagno S. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia: Cambridge University Press; 2001. Págs.389-424.
 19. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires, Panamericana; 1982. Págs.46-69.
 20. Hohlfeld P, Forestier E, Kaplan C, Tissot JD, et al. Fetal thrombocytopenia: a retrospective survey of 5194 fetal blood samplings. *Blood.* 1994; 84(6):1851-6.
 21. Barbi M, Binda S, Primache V, Novelli C. Cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes of infants with congenital or postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(10):898-903.
 22. Chesney PJ, Taher A, Gilbert EMF, Shahidi NT. Intranuclear inclusions in megakaryocytes in congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1978; 92(6):957-8.
 23. Crapnell K, Zanjani ED, Chaudhuri A, Ascensao JL, et al. In vitro infection of megakaryocytes and their precursors by human cytomegalovirus. *Blood.* 2000; 95(2):487-93.
 24. Arav-Boger R, Reif S, Bujanover Y. Portal vein thrombosis caused by protein C and protein S deficiency associated with cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1995; 126(4):586-8.
 25. Mizutani K, Azuma E, Komada Y, Ito M, et al. An infantile case of cytomegalovirus induced idiopathic thrombocytopenic purpura with predominant proliferation of CD10 positive lymphoblast in bone marrow. *Acta Paediatr Jpn.* 1995; 37(1):71-4.
 26. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2):93-9.
 27. Rudolph A, Yow M, Phillips C, Desmond MM, et al. Transplacental rubella infection in newly born infants. *JAMA.* 1965; 191:843-5.
 28. Giles JP, Cooper LZ, Krugman S. The rubella syndrome. *J Pediatr.* 1965; 66:434-7.
 29. Cooper LZ, Green RH, Krugman S, Giles JP, et al. Neonatal thrombocytopenic purpura and other manifestations of rubella contracted in utero. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):416-27.
 30. Korones SB, Ainger LE, Monif GR, Roane J, et al. Congenital rubella syndrome: study of 22 infants. Myocardial damage and other new clinical aspects. *Am J Dis Child.* 1965; 110(4):434-40.
 31. Banatvala JE, Horstmann DM, Payne MC, Gluck L. Rubella syndrome and thrombocytopenic purpura in newborn infants: clinical and virologic observations. *N Engl J Med.* 1965; 273(9):474-8.
 32. Bayer WL, Sherman EE, Michaels RH, Szeto IL, et al. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med.* 1965; 273(25):1362-6.
 33. Zinkham WH, Medearis DN, Osborn JE. Blood and bone marrow findings in congenital rubella. *J Pediatr.* 1967; 71(4):512-24.
 34. Janner D. Growth retardation, congenital heart disease and thrombocytopenia in a newborn infant. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(11):874-7.
 35. Rausen A, London R, Mizrahi A, Cooper LZ. Generalized bone changes and thrombocytopenic purpura in association with intrauterine rubella. *Pediatrics.* 1965; 36:264-8.
 36. Freiman I, Super M. Thrombocytopenia and congenital syphilis in South African Bantu infants. *Arch Dis Child.* 1966; 41(215):87-90.
 37. Whitaker JA, Sartain P, Shaheedy M. Hematological aspects of congenital syphilis. *J Pediatr.* 1965; 66:629-36.
 38. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory, and therapeutic considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull N Y Acad Sci.* 1974; 50(2):160-81.
 39. Modlin JF. Fatal echovirus 11 disease in premature neonates. *Pediatrics.* 1980; 66(5):775-80.
 40. Abzug MJ, Levin MJ, Rotbart HA. Profile of enterovirus disease in the first two weeks of life. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12(10):820-4.
 41. Pruekprasert P, Stout C, Patamasucon P. Neonatal enterovirus infection. *J Assoc Acad Minor Phys.* 1995; 6(4):134-8.
 42. Abzug NJ, Johnson SM. Catastrophic intracranial hemorrhage complicating perinatal viral infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(6):556-9.
 43. Nahmias AJ, Alford CA, Korones SB. Infection of the newborn with herpesvirus hominis. *Adv Pediatr.* 1970; 17:185-226.
 44. Lascari AD, Wallace PD. Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Survey and appraisal as exemplified in two case histories. *Clin Pediatr (Phila).* 1971; 10(1):11-7.
 45. Kohl S. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatol.* 1997; 24(1):129-50.
 46. Arvin AM, Whitley RJ. Herpes simplex viral infections. En: Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Philadelphia: WB Saunders; 2001. Págs.425-41.
 47. Forestier F, Tissot JD, Vial Y, Daffos F, et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis. *Br J Haematol.* 1999; 104(4):925-7.
 48. Abildgaard CF. Recognition and treatment of intravascular coagulation. *J Pediatr.* 1969; 74(2):163-76.
 49. VanVooren DM, Bradshaw WT, Blake SM. Disseminated intravascular coagulation in the neonate. *Neonatal Netw.* 2018; 37(4):205-11.
 50. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999; 341(8):586-92.
 51. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006; 354(18):1927-35.
 52. Monnens LAH, Retera RJM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a neonatal infant. *J Pediatr.* 1967; 71(1):118-23.
 53. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(10):1844-59.

54. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *SeminThromb Hemost.* 2010; 36(6):673-81.
55. Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura. Report of a case. *Am J Dis Child.* 1940; 59:1063-5.
56. Lelong M, Alagille D, Habib EC, Steiner A. L'hémangiomegeant du nourrisson avec thrombopenie. *Arch Fr Pediatr.* 1964; 21:769-84.
57. Shim WKT. Hemangiomas of infancy complicated by thrombocytopenia. *Am J Surg.* 1968; 116(6):896-906.
58. Seo SK, Suh JC, Na GY, Kim IS, et al. Kasabach-Merritt syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatr Dermatol.* 1999; 16(5):392-4.
59. Antovic J, Bakic M, Milicevic R, Gojkovic G, et al. Activation of the coagulation system occurs within rather than outside cutaneous haemangiomas. *Acta Paediatr.* 2001; 90(10):1137-40.
60. Oski FA, Naiman JW. Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Buenos Aires: Panamericana; 1982. Págs.188-237.
61. Kasubuchi Y, Sawada T, Nakamura T. Successful treatment of neonatal retroperitoneal hemangioma with corticosteroids. *J Pediatr Surg.* 1973; 8(1):59-62.
62. Evans J, Batchelor ADR, Stark G, Uttley WS. Hemangioma with coagulopathy: sustained response to prednisone. *Arch Dis Child.* 1975; 50:809-12.
63. Hagerman LJ, Czapek EE, Donnellan WL, Schwartz AD. Giant hemangioma with consumption coagulopathy. *J Pediatr.* 1975; 87(5):766-8.
64. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992; 326(22):1456-63.
65. Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C, Andry P, et al. Serious childhood angiomas: unsuccessful alpha-2b interferon treatment: a report of four cases. *Br J Dermatol.* 1993; 129(4):473-6.
66. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Belanger S, et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr.* 1999; 135(6):782-5.
67. Burrows PE, Lasjaunias PL, Ter Brugge KG, Flodmark O. Urgent and emergent embolization of lesions of the head and neck in children: indications and results. *Pediatrics.* 1987; 80(3):386-94.
68. Tan OT, Gilchrest BA. Laser therapy for selected cutaneous vascular lesions in the pediatric population: a review. *Pediatrics.* 1988; 82(4):652-62.
69. Chessells JM, Wigglesworth JS. Haemostatic failure in babies with rhesus isoimmunization. *Arch Dis Child.* 1971; 46(245):38-45.
70. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr.* 1989; 114(4 Pt 1):625-31.
71. Saade GR, Moise KJ Jr, Copel JA, Belfort MA, et al. Fetal platelet counts correlate with the severity of the anemia in red-cell alloimmunization. *Obstet Gynecol.* 1993; 82(6):987-91.
72. Maurer HM, Fratkin M, McWilliams NB, Kirkpatrick B, et al. Effects of phototherapy on platelet counts in low-birth weight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics.* 1976; 57(4):506-12.
73. Maurer HM, Haggins JC, Still WJS. Platelet injury during phototherapy. *Am J Hematol.* 1976; 1(1):89-96.
74. De Alarcón P. Newborn platelet disorders. En: De Alarcón P, Werner E (eds.). *Neonatal Hematology.* Cambridge: Cambridge University Press; 2005. Págs.187-253.
75. Henriksson P. Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand.* 1979; 68(5):701-4.
76. Katz J, Rodriguez E, Mandani G, Branson HE. Normal coagulation findings, thrombocytopenia, and peripheral hemoconcentration in neonatal polycythemia. *J Pediatr.* 1982; 101(1):99-102.
77. Acunas B, Celtik C, Vatansever U, Karasalioglu S. Thrombocytopenia: an important indicator for the application of partial exchange transfusion in polycythemic newborn infants? *Pediatr Int.* 2000; 42(4):343-7.
78. Segall ML, Goetzman BW, Schick JB. Thrombocytopenia and pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes. *J Pediatr.* 1980; 96(4):727-30.
79. Meberg A, Jakobsen E, Halvorsen K. Humoral regulation of erythropoiesis and thrombopoiesis in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(5):769-73.
80. Philip AG, Tito AM. Increased nucleated red blood cell counts in small for gestational age infants with very low birth weight. *Am J Dis Child.* 1989; 143(2):164-9.
81. Peters M, Ten Cate JW, Koo LH, Breederveld C. Persistent antithrombin III deficiency: risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age. *J Pediatr.* 1984; 105(2):310-4.
82. Koyama N, Ohama Y, Kaneko K, Itakura Y, et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. *Acta Paediatr Jpn.* 1991; 33(2):71-6.
83. Murray NA, Watts TL, Roberts IAG. Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res.* 1998; 43(1):148-51.
84. Christensen RD, Baer VL, Henry E, Snow GL, et al. Thrombocytopenia in small-for-gestational-age infants. *Pediatrics.* 2015; 136(2):e361-70.
85. Balduini C, Iolascon A, Savoia A. Inherited thrombocytopenias: from genes to therapy. *Haematologica.* 2002; 87(8):860-80.
86. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. En Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: WB Saunders; 2003. Págs.280-342.
87. Muraoka K, Ishii E, Tsuji K, Tamamoto S, et al. Defective response to thrombopoietin and impaired expression of c-mpl mRNA of bone marrow cells in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 1997; 96(2):287-92.
88. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostin. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(1):63-75.
89. Gómez S, Donato H, Rapetti MC, Pennesi S. Síndromes de insuficiencia medular. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL (eds.). *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Journal; 2005. Págs.227-60.
90. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. En: Nathan DG, Orkin SH (eds.). *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. Págs.237-335.
91. Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, et al (eds.). *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. Págs.186:253.
92. King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, et al. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br J Haematol.* 2005; 131(5):636-44.
93. Geddis AE. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia

- and thrombocytopenia with absent radii. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009; 23(2):321-31.
94. Hall JG, Levin J, Kuhn JP, Ottenheimer EJ, et al. Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore).* 1969; 48(6):411-39.
 95. Hedberg VA, Lipton JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1988; 10(1):51-64.
 96. Greenhalgh KL, Howell RT, Bottani A, Ancliff PJ, et al. Thrombocytopenia-absent radius syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet.* 2002; 38(12):876-81.
 97. George D, Bussel J. Neonatal thrombocytopenia. *SeminThromb Hemost.* 1995; 21(3):276-93.
 98. Camitta BM, Rock A. Acute lymphoid leukemia in a patient with thrombocytopenia/absent radii (Tar) syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1993; 15(3):335-7.
 99. Fadoo Z, Naqvi SM. Acute myeloid leukemia in a patient with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24(2):134-5.
 100. Go RS, Johnston KL. Acute myelogenous leukemia in an adult with thrombocytopenia with absent radii syndrome. *Eur J Haematol.* 2003; 70(4):246-8.
 101. Balduini C, Cattaneo M, Fabris F, Gresel P, et al. Inherited thrombocytopenias: a proposed diagnostic algorithm from the Italian Gruppo di Studio delle Piastrine. *Haematologica.* 2003; 88(5):582-92.
 102. Balduini CL, Savoia A. Genetics of familial forms of thrombocytopenia. *Hum Genet.* 2012; 131(12):1821-32.
 103. Samelson-Jones BJ, Kramer PM, Chicka M, Gunning WT 3rd, et al. MYH9-macrothrombocytopenia caused by a novel variant (E1421K) initially presenting as apparent neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(4):e26949.
 104. Pascarella A, Rosa M, Della Casa R, Andria G, et al. Isovaleric academia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011; 24(5-6):399.
 105. Morrow G 3rd, Barness LA, Auerbach VH, DiGeorge AM, et al. Observations on the coexistence of methylmalonic acidemia and glycinemia. *J Pediatr.* 1969; 74(5):680-90.
 106. Roth KS, Yang W, Foreman JW, Rothman R, et al. Holocarboxylase synthetase deficiency: a biotin-responsive organic acidemia. *J Pediatr.* 1980; 96(5):845-9.
 107. Markenson AL, Hilgartner MW, Miller DR. Transient thrombocytopenia in 18-trisomy. *J Pediatr.* 1975; 87(5):834-5.
 108. Kleckner HB, Giles HR, Corrigan JJ Jr. The association of maternal and neonatal thrombocytopenia in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 128(3):235-8.
 109. Brazy JE, Grimm JK, Little VA. Neonatal manifestations of severe maternal hypertension occurring before the thirty-sixth week of pregnancy. *J Pediatr.* 1982; 100(2):265-71.
 110. Sibai BM, Abdella TN, Hill GA, Anderson GD. Hematologic findings in mothers and infants of patients with severe preeclampsia/eclampsia. *Clin Exp Hypertens.* 1984; 3(1):13-21.
 111. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus? *Obstet Gynecol.* 1987; 69(3 Pt 1):292-5.
 112. Sainio S, Jarvenpää AL, Renlund M, Riikonen S, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(3):441-6.
 113. Elsas L, Whittemore R, Burrow G. Maternal and neonatal Grave's disease. *JAMA.* 1967; 200(3):250-2.
 114. Andrew M, Vegh P, Caco C, Kirpalani H, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants. *J Pediatr.* 1993; 123(2):285-91.
 115. Stanworth SJ, Clarke P, Watts T, Ballard S, et al. Prospective, observational study of outcomes in neonates with severe thrombocytopenia. *Pediatrics.* 2009; 124(5):e826-34.
 116. Madani K, Kamphuis M, Lopriore E, Porcelijn L, et al. Delayed diagnosis of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: a cause of perinatal mortality and morbidity. *BJOG.* 2012; 119(13):1612-6.
 117. Von Lindern JS, Van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2011; 11:16.
 118. Von Lindern J, Hulzebos C, Bos A, Brand Am, et al. Thrombocytopenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(5):F348-52.
 119. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, Van der Bom J, et al. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7(3):387-95.
 120. Sparger K, Deschmann E, Sola-Visner M. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2015; 42(3):613-23.
 121. Carr R, Kelly AM, Williamson LM. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion - A UK perspective. *Neonatology.* 2015; 107(1):1-7.
 122. Fustolo-Gunnink SF, Huijssen EJ, Van der Bom JG, Van Hout FMA, et al. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? A systematic review. *Blood Rev.* 2018; 36:1-9.
 123. Del Vecchio A, Motta M, Radicioni M, Christensen RD. A consistent approach to platelet transfusion in the NICU. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25(Suppl 5):93-6.
 124. Strauss RG, Levy GJ, Sotelo-Avila C, Albanese MA, et al. National survey of neonatal transfusion practices: II. Blood component therapy. *Pediatrics.* 1993; 91(3):530-6.
 125. Josephson CD, Su LL, Christensen RD, Hillyer CD, et al. Platelet transfusion practices among neonatologists in the United States and Canada. *Pediatrics.* 2009; 123(1):278-85.
 126. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *Br J Haematol.* 2016; 175(5):784-828.
 127. Thomas S. Platelets: handle with care. *Transfus Med.* 2016; 26(5):330-8.
 128. Blanchette VS, Kühne T, Hume H, Hellman J. Platelet transfusion therapy in newborn infants. *Transfus Med Rev.* 1995; 9(3):215-30.
 129. Calhoun DA, Christensen RD, Edstrom CS, Juul SE, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology. *Clin Perinatol.* 2000; 27(3):733-53.
 130. Murray NA, Howarth LJ, McCloy MP, Letsky A, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients. *Transfus Med.* 2002; 12(1):35-41.
 131. Ginson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol.* 2004; 124(4):433-53.
 132. Donato H, Rapetti MC (eds.). *Hematología Neonatal.* Buenos Aires: Fundasap; 2007. Págs.227-54.
 133. Strauss RG. Platelet transfusions in neonates: questions and answers. *Expert Rev Hematol.* 2010; 3(1):7-9.
 134. Dannaway DC, Noori S. A randomized trial of platelet transfusions over 30 vs 120 minutes: is there an effect on post-transfusion platelet counts? *J Perinatol.* 2013; 33(9):703-6.
 135. Borges JPG, Dos Santos AMN, Da Cunha DHF, Mimica AFMA, et al. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. *Vox Sang.* 2013; 104(3):207-13.
 136. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, et al. Randomized trial of platelet-transfusion threshold in neonates. *N Engl J Med.* 2019; 380(3):242-51.

137. Patel RM, Josephson C. Neonatal and pediatric platelet transfusions: current concepts and controversies. *Curr Opin Hematol.* 2019; 26(6):466-72.
138. La Gamma EF, Blau J. Transfusion-related acute gut injury: feeding, flora, flow, and barrier defense. *Semin Perinatol.* 2012; 36(4):294-305.
139. Garcia MG, Duenas E, Sola MC, Hutson AD, et al. Epidemiologic and outcome studies of patients who received platelet transfusions in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2001; 21(7):415-20.
140. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Severe thrombocytopenia in the NICU. *Pediatrics* 2009; 124(6):e1095-100.
141. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, Hannach B, et al. Transfusion-related lung injury in children: a case series and review of the literature. *Transfusion.* 2014; 54(1):57-64.
142. Cremer M, Sallmon H, King PJ, Bühner C, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(1):10-8.
143. Schmidt AE, Henrichs KF, Kirkley SA, Refaai MA, et al. Prophylactic preprocedure platelet transfusion is associated with increased risk of thrombosis and mortality. *Am J Clin Pathol.* 2017; 149(1):87-94.
144. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, De Gans K, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 387(10038):2605-13.
145. Kasotakis G, Starr N, Nelson E, Sarkar B, et al. Platelet transfusion increases risk for acute respiratory distress syndrome in non-massively transfused blunt trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(4):671-9.
146. Zhou X, Fraser CD 3rd, Suárez-Pierre A, Crawford TC, et al. Variation in platelet transfusion practices in cardiac surgery. *Innovations (Phila).* 2019; 14(2):134-43.
147. Zeller MP, Al-Habsi KS, Heddle NM. Prophylactic platelet transfusions: should they be a treatment of the past? *Curr Opin Hematol.* 2014; 21(6):521-7.
148. Kremke M, Hansen MK, Christensen S, Tang M, et al. The association between platelet transfusion and adverse outcomes after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015; 48(5):e102-9.
149. Ninkovic S, McQuilten Z, Gotmaker R, Newcomb AE, et al. Platelet transfusion is not associated with increased mortality or morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Transfusion.* 2018; 58(5):1218-27.
150. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, et al. A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology.* 2019; 24(1):679-719.
151. Stainsby D, Jones H, Wells AW, Gibson B, et al. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *Br J Haematol.* 2008; 141(1):73-9.
152. Steinsvag CT, Espinosa A, Flesland O. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? *Transfus Apher Sci.* 2013; 49(3):548-52.
153. Akkök CA, Seghatchian J. Pediatric red cell and platelet transfusions. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57(3):358-62.
154. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, Zaretskaya I, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics.* 2009; 124(1):302-9.
155. Fustolo-Gunnink SF, Roehr CC, Lieberman L, Christensen RD, et al. Platelet and red cell transfusions for neonates: lifesavers or Trojan horses? *Expert Rev Hematol.* 2019; 12(10):797-800.
156. Curley A, Stanworth SJ, New H. A randomized trial of neonatal platelet transfusion thresholds. Reply. *N Engl J Med.* 2019; 380(16):1584-5.
157. Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr.* 2001; 138(1):116-9.
158. Sitaru AG, Holzhauser S, Speer CP, Singer D, et al. Neonatal platelets from cord blood and peripheral blood. *Platelets.* 2005; 16(3-4):203-10.
159. Bednarek FJ, Bean S, Barnard MR, Frelinger AL, et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res.* 2009; 124(1):42-5.
160. Margraf A, Nussbaum C, Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019; 3(4):692-703.
161. Moore CM, Curley A. Platelet transfusion thresholds in neonatal medicine. *Early Hum Dev.* 2019; 138:104845.
162. Stanworth SJ. Thrombocytopenia, bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:512-6.
163. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(2):110-9.
164. Stolla M, Refaai MA, Heal JM, Spinelli SM, et al. Platelet transfusion – the new immunology of an old therapy. *Front Immunol.* 2015; 6:28.
165. Fernandes CJ, O'Donovan DJ. Platelet transfusions in infants with necrotizing enterocolitis. *Curr Hematol Rep.* 2006; 5(1):76-81.