

Diagnóstico y tratamiento de la trombocitopenia aloinmune en el feto y el neonato

M.^a E. MINGOT CASTELLANO

Servicio de Hematología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción

Definimos trombocitopenia aloinmune del feto y el neonato (TAIFN) como aquella resultante de la inmunización de la madre frente a antígenos plaquetarios (HPA) del feto. Podríamos decir que se trata del equivalente en la serie plaquetaria de la hemólisis secundaria a la inmunización por Rh.

Supone el 3% de las trombopenias fetales y neonatales⁽¹⁾, si bien para la mayoría de los autores es una patología infraestimada en términos de incidencia. Esta opinión se basa en que, dada la no existencia de programas de cribado universal, sólo son testados los recién nacidos con clínica sugestiva y aquellas madres y fetos a riesgo por antecedentes de trombopenia aloinmune o sospecha de la misma en embarazos previos. Como consecuencia, el perfil epidemiológico que conocemos no es el global, sino el que corresponde a sujetos afectados con clínica hemorrágica moderada o severa.

Opiniones aparte, y pese a su baja incidencia, se trata de una entidad clínica de alta morbimortalidad. Supone el 27% de las trombopenias severas en neonatos, siendo la asociada a un mayor riesgo de sangrado grave⁽¹⁾ y la causa más frecuente de hemorragias intracraniales (HIC) en este colectivo de pacientes^(2,3).

En los últimos años hemos asistido a multitud de avances en materia de TAIFN. Se trabaja en hipótesis alternativas sobre su fisiopatología⁽⁴⁾, han sido descritas nuevas técnicas de diagnóstico^(5,6) y medidas encaminadas a la prevención y modulación de la inmunización materna^(7,8). Por este motivo, la revisión del estado del arte y la actualización de nuestra práctica diaria resultan básicas. En las siguientes líneas planteamos un acercamiento a esta patología, intentando responder, desde estos nuevos puntos de vista, a cuestiones prácticas sobre su diagnóstico y tratamiento: a quién, cuándo y cómo.

Diagnóstico: cuándo sospecharla y cómo confirmarla

Cuándo sospechar

La TAIFN debe contemplarse como diagnóstico diferencial en cualquier neonato con clínica hemorrági-

ca en los primeros minutos y horas de vida tras el nacimiento de una madre sana y sin historia previa de trastorno de la hemostasia⁽⁹⁾. Otros datos sugestivos de TAIFN son la existencia de un familiar con trombopenia neonatal transitoria y/o la presencia de una HIC intraparenquimatosa.

En cuanto al perfil de sangrado de los pacientes con TAIFN, más de la mitad de los neonatos presentan petequias y hematomas. Entre los sangrados graves destacan los digestivos (30%), las HIC (10-21%) y las hemoptisis (8-10%)⁽¹⁰⁾.

La hemorragia intracraneal es la localización más temida y el único dato clínico validado como factor pronóstico de gravedad de la TAIFN en futuros embarazos. Suele ser intraparenquimatosa y no intraventricular, presentación de los sangrados del sistema nervioso central en fetos y neonatos. Entre el 50% y el 75% de las HIC en la TAIFN acontecen en el periodo fetal^(3,11,12), la mayoría a partir de la semana 30 de gestación⁽⁹⁾. Resulta fatal en un tercio de los casos^(13,14) y reduce la calidad de vida en más de la mitad de los supervivientes como consecuencia de las secuelas neurológicas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En relación a la cifra de plaquetas, el 90% de los neonatos con cifras inferiores a $20 \times 10^9/L$ presentan una trombopenia aloinmune, aunque tan sólo suponen el 50% de los casos de TAIFN. Por ello, dada la importancia de establecer el diagnóstico de trombopenia aloinmune en una gestación, se prefiere como punto de corte 50×10^9 plaq/L a la hora de plantearla como diagnóstico diferencial. Casi cualquier patología fetal puede presentar una trombopenia asociada (Tabla 1), aunque son pocos los cuadros clínicos capaces de inducir trombopenia severa. Entre ellos destacan la sepsis, las trisomías del 13, 18 y 21 y las trombopenias hereditarias. Un tercio de los pacientes con TAIFN presentan otras causas concomitantes de trombopenia⁽⁹⁾. La duración de la trombopenia puede resultar orientativa, ya que los cuadros de TAIFN tienden a resolverse en 2 a 4 semanas.

Como confirmar

Ante la sospecha de una trombopenia aloinmune debemos “estudiar” a los padres y “tratar” al feto o neonato tras confirmación de la trombopenia, sin esperar necesariamente si la situación clínica lo exige, a

Tabla 1. Causas de trombopenia fetal y neonatal en base al momento de aparición de la misma

	Patología
Feto	Trombopenia aloinmune Infección congénita (CMV, toxoplasma, rubeola, VIH, sífilis, parvovirus B19, etc.) Enfermedad autoinmune materna (LES, PTI, etc.) Aneuploidia (trisomías del 18, 13 y 21) Enfermedad hemolítica por inmunización Rh severa Trombopenias hereditarias (trombopenia amegacariocítica, Wiskott-Aldrich, Kasabach-Meritt, TAR, etc.)
Neonato (<72 horas)	Prematuridad Insuficiencia placentaria Asfixia Infección perinatal (estreptococos, <i>E. coli</i> , listeria, etc.) Coagulación intravascular diseminada Trombopenia aloinmune Enfermedad autoinmune materna (LES, PTI, etc.) Infección congénita (CMV, toxoplasma, rubeola, VIH, sífilis, parvovirus B19, etc.) Trombosis venosa y arterial (aorta, vena renal, etc.) Enfermedades hematológicas (leucemia congénita, síndrome hemofagocítico, etc.) Trombopenias hereditarias (trombopenia amegacariocítica, Wiskott-Aldrich, Kasabach-Meritt, TAR, etc.) Enfermedad metabólica (alteraciones del ácido metilmalónico) Medicamentosa
Neonato (>72 horas)	Sepsis Enterocolitis necrotizante Infección congénita (CMV, toxoplasma, rubeola, VIH, sífilis, parvovirus B19, etc.) Enfermedad autoinmune materna (LES, PTI, etc.) Trombopenias hereditarias (trombopenia amegacariocítica, Wiskott-Aldrich, Kasabach-Meritt, TAR, etc.) Enfermedad metabólica (alteraciones del ácido metilmalónico) Inducida por heparina (niños ingresados en UCI) Medicamentosa

CMV: citomegalovirus; LES: lupus eritematoso sistémico; PTI: trombopenia inmune primaria; TAR: trombopenia con ausencia de radio; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

la confirmación de la causa. En la Figura 1 presentamos el esquema estándar de diagnóstico recomendado por la mayoría de expertos⁽¹⁸⁾.

La trombopenia aloinmune del feto y el neonato es la consecuencia de la destrucción de las plaquetas en su sistema mononuclear fagocítico inducida por aloanticuerpos maternos frente a antígenos plaquetarios (HPA) fetales. Estos aloanticuerpos pueden atravesar la barrera placentaria desde la semana 14 de gestación e inducir destrucción plaquetaria fetal a partir de la semana 20^(9,19). El paso de aloanticuerpos se incrementa según avanza la gestación llegando a su pico en el tercer trimestre.

El sistema HPA se expresa sólo en plaquetas y a partir de la semana 16 de gestación. Representa un grupo de marcadores bialélicos de las glicoproteínas de membrana GPIIb/IIIa, GPIa, GPIb α y GPIV⁽⁹⁾. Hasta el momento se han identificado un total de 16 polimorfismos (Tabla 2), todos resultantes de modificaciones en un solo par de bases, lo que conlleva la sustitución de un único aminoácido.

La incompatibilidad materna frente a HPA-1a es la responsable del 75% de los casos de TAFN. Ésta tiene lugar en 1:350 embarazos, aunque sólo en 1:1.000-1.500 induce un cuadro de TAFN⁽¹⁰⁾ (Figura 2). El porqué de este bajo índice de inmunización en relación a la incidencia real de incompatibilidad feto/materna no está claro. Parece que la tendencia a la inmunización de las mujeres HPA-1a negativas es modulada por otros factores entre los que destaca el fenotipo del sistema HLA. Las madres positivas para HLA DRB3*0101 tienen 140 veces más riesgo de producir anticuerpos frente a dicho antígeno plaquetario⁽¹¹⁾. Otros alelos como HLA-DQB1*0201, están siendo estudiados a este respecto. Otro posible elemento modulador de la respuesta inmune en estas mu-

jerres podría ser el fenotipo/genotipo del sistema ABO eritrocitario⁽²⁰⁾.

En general, se recomienda que los estudios se realicen en laboratorios de referencia. En primer lugar debe establecerse la incompatibilidad materno-paterna para HPA-1a, HPA-3a, HPA-5b y HPA-15b^(1,18). En caso de antecedentes asiáticos se recomienda estudiar el fenotipo para HPA-4. Son pocos los laboratorios con dotación logística para el estudio de fenotipo HPA (métodos de ELISA o fluorescencia) y/o genotipo HPA (técnicas de biología molecular)⁽⁵⁾. Las técnicas de PCR están siendo adoptadas por la mayoría de los centros. La principal ventaja es la facilidad de la toma de muestras, ya que no precisa de plaquetas para el estudio: vale cualquier célula nucleada de la madre, el padre o incluso el sujeto afecto.

Una vez identificada la incompatibilidad frente a HPA de los progenitores, para confirmar la TAFN debemos aislar los anticuerpos frente al HPA paterno/fetal desarrollados por la madre. La técnica de MAIPA (*monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet anti-*

Tabla 2. Antígenos plaquetarios humanos implicados en TAIFN: nomenclatura y frecuencia

Asociación con TAIFN	Nomenclatura actual	Nomenclatura antigua	Glicoproteína asociada	Frecuencia genotipo (caucásico)	Frecuencia serología (caucásico)
Más frecuentes					
	HPA-1a	PLA 1	GPIIIa	0,85	97,9%
	HPA-3a	Bal-a	GPIIb	0,61	87,7%
	HPA-5a	Br-v, Zav-b	GP1a	0,89	99,9%
	HPA-5b	Br-a, Zab-a	GP1a	0,11	20,6%
	HPA-15a	Gov-b	CD109	0,51	
	HPA-15b	Gov-a		0,49	
>2%					
	HPA-2a	Ko-b	GP1b	0,93	99%
	HPA-2b	Ko-a	GP1b	0,07	14,6%
<2%					
	HPA-6bW*	Ca-a, Tu-a	GPIIIa		
	HPA-7bW*	Mo-a	GPIIIa		
	HPA-8bW*	Sr-a	GPIIIa		
	HPA-9bW*	Max-a	GP1b		
	HPA-10bW*	La-a	GP1Ib	0,01-0,85**	
	HPA-11bW*	Gro-a	GPIIIa	0,01-0,85**	
	HPA-12bW*	Ly-a	GP1b	0,01-0,85**	
	HPA-13bW*	Sit-a	GP1a		
	HPA-14bW*	Oe-a	GPIIIa		
	HPA-16bW*	Duv-a	GPIIIa		
Raros					
	HPA-1b	PLA2	GPIIIa	0,15	26,5%
	HPA-3b	Bak-b	GP1Ib	0,39	87,7%
Población asiática					
	HPA-4a	Pen-a	GPIIIa	0,85	99,9%

*La W indica que sólo se ha identificado un alelo de dicho antígeno.

**Existen dos tipos variantes de un mismo alelo una con una frecuencia genómica de 0,85 y otra de 0,01.

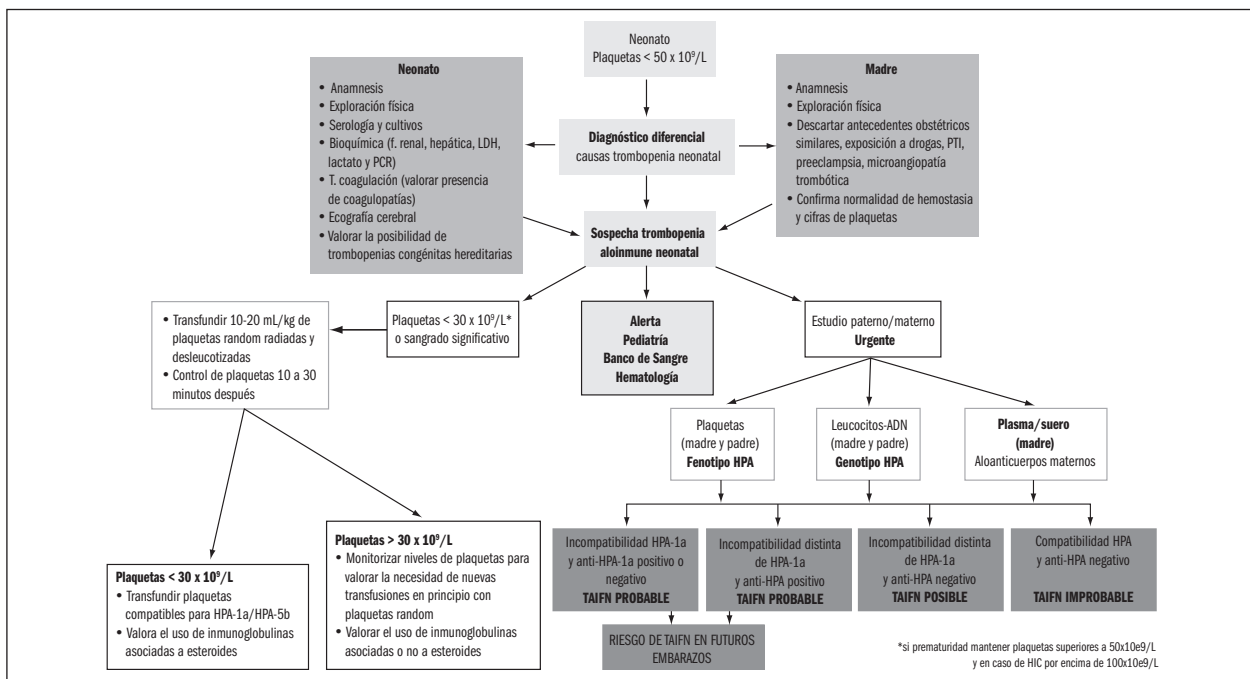


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y manejo para la trombopenia aloinmune neonatal.

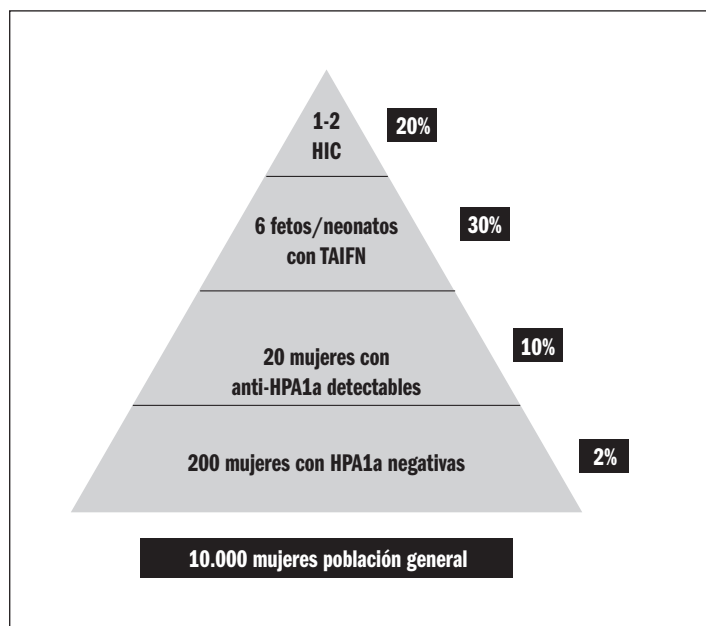


Figure 2. Modelo piramidal de la TAI FN^(10,13). Sobre un global de 10.000 mujeres, cada piso de la pirámide muestra el número de mujeres y niños afectados por cada una de las condiciones básicas para la aparición de TAI FN y su manifestación más temida, la HIC.

gens) es la más usada. Pese a ello, se trata de una técnica poco estandarizada con gran variabilidad interlaboratorios. Otras técnicas menos usadas son la radioinmuno precipitación (RIP), más sensible y más complicada que MAIPA, los test PIFT (*platelet immunofluorescence test*) y ASPA (*antigen-specific particle assay*).

En algunas gestantes HPA-1a negativas, los anticuerpos pueden no ser detectados en el parto. En tal caso, algunos autores recomiendan repetir el estudio de aloanticuerpos cada 10 semanas en el siguiente embarazo para identificarlos y confirmarlos en caso de existir, ya que, de aparecer, pueden ser transitorios y no tener implicaciones clínicas^(11,18).

Tratamiento: factores de riesgo. Neonato, parto y feto. Líneas futuras

Factores de riesgo

En un feto o neonato con TAI FN el único factor determinante de la potencial gravedad clínica universalmente aceptado es la existencia de un hermano con HIC por el mismo motivo⁽¹⁰⁾.

Otros factores predictivos del riesgo han sido perfilados, aunque no confirmados en todas las series. Entre ellos se encuentra la cifra de plaquetas de un hermano afecto de TAI FN. Parece que cifras inferiores a $20 \times 10^9/L$ no asociadas a HIC en un hermano afecto se correlaciona hasta en un 66% de los casos con ma-

yor gravedad en la presentación en el siguiente feto afecto⁽²¹⁾.

El título de anticuerpo materno es otro elemento predictivo propuesto^(11,15,17), aunque controvertido, probablemente por las diferencias entre las técnicas empleadas⁽⁶⁾. El grupo noruego encuentra niveles más altos de aloanticuerpos en mujeres con hijos afectados de TAI FN severa⁽²¹⁾. Tras los análisis estadísticos adecuados se reconocen una sensibilidad del 93%, una especificidad del 63% y un valor predictivo positivo del 40%⁽²²⁾. En las propuestas de cribado en primíparas de este grupo de trabajo, niveles de anticuerpos superiores a 10 UI⁽¹²⁾ son puntos de corte para el seguimiento o no de los sujetos a riesgo.

Otros posibles factores predictivos de gravedad son el HPA implicado (HPA-5 y 15 raramente causan enfermedad severa), la densidad de antígenos diana, la actividad fagocítica del sistema retículo-endotelial fetal y la capacidad medular fetal de compensar el aumento de destrucción plaquetaria⁽¹⁹⁾.

Neonato

El elemento clave del tratamiento son las transfusiones de plaquetas radiadas y desleucotizadas (Figura 1). En la mayoría de los casos su origen es multidonante, dada la dificultad de la donación materna o la localización de plaquetas random tipadas^(3,23). No parecen existir diferencias en la respuesta a la transfusión de plaquetas incompatibles entre sujetos con trombopenia no-TAI FN y TAI FN^(23,24).

Se recomienda transfundir siempre que la cifra de plaquetas sea inferior a $30 \times 10^9/L$. En caso de hemorragia intracraneal debemos mantener las plaquetas en cifras superiores a $100 \times 10^9/L$. Ante sujetos prematuros o cualquier otro factor de riesgo para el desarrollo de HIC valorar $50 \times 10^9/L$ como punto crítico para indicar la transfusión⁽¹⁸⁾.

La monitorización analítica y de imagen del paciente debe ser estricta para identificar con premura cuadros de hemorragia severa y valorar nuevas transfusiones con plaquetas compatibles en caso de no haber sido efectivas las random y/o terapia adicional como inmunoglobulinas poliespecíficas (Ig). En caso de escasa respuesta, se recomiendan Ig a dosis de 1 g/kg/día entre 1 y 3 días dependiendo de la respuesta obtenida. Puede asociarse 1 mg de metilprednisolona diario durante sólo 3 días para evitar infecciones fúngicas^(1,18).

Otras medidas de interés en el seguimiento de los fetos considerados de alto riesgo es la realización de ecografías frecuentes a partir de la 24 semana de ges-

Tabla 3. Estratificación del riesgo y actitud terapéutica

	Riesgo desconocido	Riesgo estándar	Bajo riesgo	Alto riesgo	Muy alto riesgo
Incompatibilidad HPA	Sí	No	No	No	No
Hijo con HIC	No	Sí	No	No	No
Hijo con HIC perinatal	No	No	Sí	No	No
Hijo con HIC semanas 28-36 de gestación	No	No	No	Sí	No
Hijo con HIC antes de la semana 28 de gestación	No	No	No	No	Sí
Primera muestra de sangre fetal	No consenso*	Semana 30-34 tras inicio tratamiento	Semana 20-26 tras inicio tratamiento	Semana 20-26 tras inicio tratamiento	Semana 20-26 tras inicio tratamiento

*Algunos expertos fijan en base a su experiencia propia la primera muestra en las semanas 26-28 o 32-34 de gestación de forma previa o tras el inicio del tratamiento con Ig con o sin esteroides⁽¹⁰⁾.

tación para la detección y tratamiento precoz, si es posible, de las posibles HIC⁽²²⁾. En caso de identificarse una hemorragia intraútero, el parto debe tener lugar tan pronto como sea posible.

Parto

La planificación del parto debe realizarse en base al riesgo hemorrágico del feto, la respuesta al tratamiento del mismo y su cifra de plaquetas si es conocida. No está definido cuál es el momento apropiado, ya que los riesgos de la prematuridad y los costes del tratamiento en las unidades de cuidados intensivos neonatales deben ser valorados frente a las complicaciones de la exposición a los anticuerpos antiplaquetas y los costes de las Ig administradas como tratamiento fetal.

Con cifras de plaquetas superiores a $50 \times 10^9/L$, la indicación de cesárea sería obstétrica. En cualquier caso, no se ha demostrado que fetos con cifras de plaquetas inferiores a la indicada tengan una mayor incidencia de HIC en el parto vaginal, ni que la cesárea por sí sola pueda prevenir sangrados perinatales⁽²⁵⁾. Como norma, siempre se evitará el parto instrumentalizado, *scalps*, electrodos o toma de muestras de sangre del recién nacido de áreas de punción susceptibles de sufrir hematomas graves.

De forma previa al parto debe planificarse y organizar la presencia del pediatra/neonatólogo y la disposición en el banco de sangre de las unidades de plaquetas a transfundir en caso de ser necesario⁽⁹⁾.

Feto

Tras la experiencia acumulada, resulta evidente que la tasa de pérdidas fetales y partos prematuros en fetos sometidos a repetidas extracciones de sangre y trans-

fusiones intrauterinas es similar a la incidencia de HIC en estos pacientes y oscila entre 0,2% y 7,2%. Por este motivo, la mayoría de los grupos optan por aproximaciones no invasivas en fetos con TAIFN^(8,26).

De este modo, las transfusiones de plaquetas intraútero quedan restringidas a situaciones de fallo de tratamiento o uso profiláctico de forma previa a la toma de muestra del feto en base a su riesgo hemorrágico. La fuente de plaquetas es discutible, pero siempre serán CMV negativo, radiadas y desleucotizadas.

En general podemos decir que el plan de tratamiento y monitorización del feto debe establecerse en base a los antecedentes de HIC en un hermano afecto, ya que es el único factor determinante de la gravedad reconocido por la globalidad de los estudios (Tabla 3). Las cifras de plaquetas pueden ser utilizadas como marcador en el seguimiento del feto afecto, ya que no es frecuente que aparezcan cuadros hemorrágicos con cifras de plaquetas superiores a $20 \times 10^9/L$. Otro dato de interés es que del 10% al 20% de fetos con cifras de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ no responden al tratamiento prenatal con Ig⁽¹⁰⁾.

El protocolo de manejo y tratamiento ideal prenatal no ha sido establecido. Algunos de los trabajos más referenciados recomiendan como pauta de tratamiento estándar la siguiente. En el caso de antecedentes de HIC, el tratamiento debe comenzar a las 12 semanas de gestación con Ig a dosis de 2 g/kg/semana si en el embarazo previo el feto presentó una HIC en el segundo trimestre y de 1 a 2 g/kg/semana si la hemorragia apareció en el tercer trimestre o perinatal⁽¹⁸⁾. En cualquiera de los dos casos, añadir prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg/día si se estima oportuno en base a la respuesta. En el caso de no existir antecedentes de HIC demorar el tratamiento hasta la semana 20-26 de gestación e iniciar tratamiento con Ig 1 g/kg/semana. En caso de plaquetas conocida inferiores a $20 \times 10^9/L$, añadir prednisona 0,5 mg/kg/día^(18,26,27).

El mecanismo de acción de las inmunoglobulinas aún no ha sido dilucidado en esta patología. Parece disminuir la producción de anticuerpos por parte de la madre, bloquear su paso a través de la placenta, inhibir competitivamente la unión del anticuerpo a la plaqueta e interferir en la fagocitosis en el sistema reticuloendotelial de las plaquetas afectas⁽⁹⁾. Los resultados son controvertidos⁽²⁷⁾, pero parecen incrementar la cifra de plaquetas entre un 50% y un 80% en el feto y reducir la tasa de HIC incluso sin elevar el conteo plaquetario⁽⁹⁾.

En lo referente a la combinación de prednisona e inmunoglobulinas, existen dos estudios aleatorizados que engloban un total de 151 pacientes. De ellos se desprende que la combinación es más efectiva en pacientes de alto riesgo, no existiendo diferencias con el uso de Ig en monoterapia en fetos de riesgo estándar⁽²⁶⁾. La asociación de dexametasona e Ig no parece aportar ventajas, y sí efectos secundarios como oligohidramnios y retraso de crecimiento⁽²⁸⁾.

El tratamiento antenatal no parece presentar efectos adversos a largo plazo, no identificándose retrasos en el crecimiento o aumentos de las tasas de infecciones. Desde el punto de vista del crecimiento y desarrollo neuropsicológico, los sujetos tratados son al menos tan sanos como sus hermanos no tratados⁽¹⁶⁾.

El perfil de seguridad para la madre del tratamiento antenatal con Ig es muy bueno, con sólo casos esporádicos de anafilaxis cutánea. Por el contrario, la prednisona se ha relacionado con el desarrollo de diabetes gestacional, retención hídrica, cambios de humor, irritabilidad e insomnio⁽²⁶⁾.

Líneas futuras

Desde el punto de vista terapéutico, las líneas de investigación buscan moléculas capaces de evitar la producción de anticuerpos por la madre ("vacunas"), modular su producción o evitar el paso a través de la barrera placentaria. En relación con esto último, han aparecido nuevos modelos murinos de la enfermedad en los que se identifica el receptor de Fc neonatal como molécula diana en el tratamiento y prevención de la TAIFN⁽⁴⁾, ya que sin él no es viable el paso de las IgG maternas a través de la placenta.

Planificación de embarazos en mujeres con riesgo de TAIFN

Estratificación del riesgo de un futuro embarazo

Tras el diagnóstico de trombopenia aloinmune en un hijo, la probabilidad de tener un segundo hijo afecto dependerá del fenotipo paterno. Si el padre es homo-

cigoto para HPA-1a (75% de la población masculina) y la madre inmunizada homocigota para HPA-1b, el 100% de los hijos sufrirán TAIFN. En caso de padre heterocigoto, el fenotipo fetal debe ser estudiado para realizar la correcta planificación. La muestra a estudiar puede ser sangre fetal o procedente de amniocentesis. Respecto a la gravedad de la TAIFN en un segundo feto/neonato, será como mínimo tan grave con la del primer hijo⁽¹⁸⁾.

Programas de cribado prenatal

La inmunización frente a HPA se produce en el primer embarazo en el 50% de los casos⁽¹⁵⁾. Pese a ello, no existen programas de cribado universal de primíparas. En la literatura encontramos tres proyectos de cribaje prenatal: dos en el Reino Unido (25.000 sujetos)^(11,29) y uno noruego (100.000 sujetos)⁽¹⁷⁾. Partiendo del modelo piramidal de la TAIFN (Figura 2), el coste de prevenir una muerte o discapacidad secundaria a TAIFN gracias a un programa de cribado en mujeres primíparas se estima en 1,876,656 dólares⁽²⁹⁾. Otros estudios de coste-utilidad^(13,17) fijan el ahorro en costes sanitarios gracias a este tipo de programas en 1,7 millones de euros, generando además entre 210 y 230 QALYs por cada 100.000 mujeres estudiadas.

Conclusiones

La trombopenia aloinmune del feto y el neonato es una entidad clínica de elevada gravedad, siendo la HIC la más temida de sus complicaciones. Debe sospecharse en todo neonato con plaquetas inferiores a $50 \times 10^9/L$ y en fetos con antecedentes familiares. No existen guías claras de manejo clínico y monitorización. El tratamiento fetal y neonatal óptimos han sido establecidos, si bien una gran mayoría de grupos se decantan por esquemas no invasivos en los que se administran inmunoglobulinas poliespecíficas asociadas o no a esteroides en base al riesgo hemorrágico del feto. Siguen siendo cuestiones por resolver la identificación de parámetros clínicos no invasivos de seguimiento y la prevención de la inmunización materna.

Referencias bibliográficas

1. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the neonate. *Blood Rev* 2008; 22: 173-86.
2. Chaoying, M, Junwu G, Chituwo BM. Intraventricular hemorrhage and its prognosis, prevention and treatment in term infants. *J Trop Pediatr* 1999; 45: 237-40.
3. Bussel JB, Zacharoulis S, Kramer K, McFarland JG, Pauliny J, Kaplan C. Clinical and diagnostic comparison of neona-

- tal alloimmune thrombocytopenia to non-immune cases of thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 176-83.
4. Chen P, Li C, Lang S, Zhu G, Reheman A, et al. Animal model of fetal and neonatal immune thrombocytopenia: role of neonatal Fc receptor in the pathogenesis and therapy. *Transfus Med* 2010; 116 (4): 3660-8.
 5. Curtis B. Genotyping for human platelet alloantigen polymorphisms: Applications in the diagnosis of alloimmune platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 539-48.
 6. Killie MK, Salma W, Bertelsen E, Skogen B, Husebekk A. Quantitative MAIPA: Comparison of different MAIPA protocols. *Transfus Apher Sci* 2010; 43: 149-54.
 7. Bakchoul T, Boylan B, Sachs UJ. Blockade of maternal anti-HPA-1a mediated platelet clearance by an HPA-1a epitope-specific F(ab')₂ in an in vivo mouse model of alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2009; 49: 265-70.
 8. Ghevaert C, Wilcox DA, Fanj J. Developing recombinant HPA-1a specific antibodies with abrogated Fcγ receptor binding for the treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2008; 118: 2929-38.
 9. Serrarens-Janssen V, Semmekrot B, Novotny V, Porcelijn L, Lotgering F, Delemarre F. Fetal/neonatal allo-immune thrombocytopenia (FNAIT): Past, present, and future. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63 (4): 239-52.
 10. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Rev* 2008; 22: 33-52.
 11. Williamson LM, Hackett G, Rennie J, Palmer C, Maciver C, Hadfield R, et al. The natural history for fetomaternal alloimmunisation to the platelet-specific antigen HPA-1a as determined by antenatal screening. *Blood* 1998; 92: 2280-7.
 12. Kjeldsen-Kragh J, Killie M, Tomter G. A screening and intervention program aimed to reduce mortality and serious morbidity associated with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 110: 833-9.
 13. Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Killie MK, Skogen B. Is it time to include screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia in the general antenatal health care programme? *Transfus Apher Sci* 2008; 38: 183-8.
 14. Bussel JB, Berkowitz RL, Hung C, Kolb EA, Wissert M, Primiani A, et al. Intracranial hemorrhage in alloimmune thrombocytopenia: stratified management to prevent recurrence in the subsequent affected fetus. *AJOG* 2010; 213 (135): e1-e14.
 15. Ghevaert C, Campbell K, Walton J. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion* 2007; 47: 901-10.
 16. Ward MJ, Pauliny J, Lipper EG, Bussel JB. Long-term effects of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia and its antenatal treatment on the medical and development outcomes of affected children. *Am J Perinatol* 2006; 23: 487-92.
 17. Killie M, Kjeldsen-Kragh J, Husebekk A, Skogen B, Olsen J, Kristiansen I. Cost-effectiveness of antenatal screening for neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BJOG* 2007; 114: 588-95.
 18. Bussel JB. Diagnosis and management of the fetus and neonate with alloimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 253-7.
 19. Symington A, Paes B. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: Harvesting the evidence to develop a clinical approach to management. *Am J Perinatol* 2011; 28: 137-44.
 20. Alhen MT, Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Olsson ML, Skogen B. The development of severe anti-HPA-1a related neonatal alloimmune thrombocytopenia is influenced by the maternal ABO type. *Blood* 2007; 110: 623.
 21. Killie MJ, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA-1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica* 2008; 93: 870-7.
 22. Skogen B, Killie MK, Kjeldsen-Kragh J, Ahlen MT, Tiller H, Stuge TB, et al. Reconsidering fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia with a focus of screening and prevention. *Expert Rev Hematol* 2010; 3 (5): 559-66.
 23. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006; 107: 3761-3.
 24. Allen D, Verjee S, Rees S, Murphy MF, Roberts DJ. Platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Blood* 2007; 109: 388-9.
 25. van den Akker E, Oepkes D, Brand A. Vaginal delivery for fetuses at risk of alloimmune thrombocytopenia? *BJOG* 2006; 113: 781-3.
 26. Bertowitz RL, Kolb EA, McFarland JG, Wissert M, Primiani A, Lesser M et al. Parallel randomized trials of risk-based therapy for fetal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 91-6.
 27. Rayment R, Brunskill S, Stanworth S, Soothill P, Roberts D, Murphy M. Antenatal interventions for fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1 (Issue 1): CD004226.
 28. Ghevaert C, Wilcox DA, Fanj J. Developing recombinant HPA-1a specific antibodies with abrogated Fcγ receptor binding for the treatment of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *J Clin Invest* 2008; 118: 2929-38.
 29. Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, et al. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood* 2006; 107: 3761-3.