

Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la trombostenia de Glanzmann

Jaime García-Chávez¹, Jesús Hernández-Juárez², Berenice Sánchez-Jara³, Ma. Teresa García-Lee⁴, Cecilia Rodríguez-Castillejos⁵, Laura Montiel-Cervantes¹, Manuel Moreno-Hernández⁶, Gustavo J. Ramos-Blas⁷, Janet M. Soto-Padilla⁸, Luz V. Flores-Villegas⁹, Juan M. Pérez-Zúñiga¹⁰, José L. López-Arroyo¹¹, Laura Villarreal-Martínez¹², Cristina E. Madera-Maldonado¹³, Misael Herrejón-Carmona¹⁴, Mónica Lozano-Garcidueñas¹⁵, Ángel G. Vargas-Ruiz¹⁶, Darinel Hernández-Hernández¹⁶, Aurora de la Peña-Díaz¹⁷, Efraín Aquino-Fernández¹⁸ y Abraham Majluf-Cruz^{19*}

¹Servicio de Hematología, Unidad de Medicina Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ²Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional, Unidad Oaxaca, Instituto Politécnico Nacional, Santa Cruz Xoxocotlán, Oaxaca; ³Servicio de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁴Servicio de Hematología, Hospital General Regional Carlos MacGregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁵Servicio de Hematología Pediátrica, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México; ⁶Laboratorio General, Hospital General de Zona 33, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁷Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁸Servicio de Hematología Pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; ⁹Servicio de Hematología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ¹⁰Servicio de Hematología Adultos, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ¹¹Servicio de Hematología, Hospital Regional de Ciudad Juárez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad Juárez, Chih.; ¹²Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Secretaría de Salud, Ixtapaluca, Edo. de México; ¹⁴Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital Infantil de Morelia, Secretaría de Salud, Morelia, Mich.; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital Regional de Hermosillo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hermosillo, Son.; ¹⁶Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ¹⁷Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México; ¹⁸Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital del Niño de Chiapas, Secretaría de Salud, Tuxtla Gutiérrez, Chis.; ¹⁹Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

Resumen

Las plaquetas tienen un papel central en diferentes escenarios fisiológicos, incluyendo la hemostasia; se unen unas con otras en la agregación plaquetaria, lo cual permite formar un coágulo plaquetario. Para que la agregación sea apropiada se requiere del complejo glicoproteico IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) en la superficie plaquetaria. Toda alteración funcional plaquetaria, hereditaria o adquirida, impide la formación adecuada del coágulo y se manifiesta como hemorragia. Las enfermedades plaquetarias hereditarias son raras y, hasta recientemente, fueron ignoradas. Una de las más reconocidas y estudiadas es la trombostenia de Glanzmann (TG), entidad en la cual el número de plaquetas puede ser normal pero la función está alterada. Es un padecimiento autosómico y recesivo que causa hemorragia de diferente intensidad toda la vida y en la cual el problema radica en precisamente en la GPIIb/IIIa. Las hemorragias son típicamente mucocutáneas: equimosis, púrpura, epistaxis, gingivorragia; menos frecuentes son la hemorragia gastrointestinal, hemartrosis o en sistema nervioso central. La hiperpolimenteria es común en las mujeres y llega a ser tan importante que amerita transfusiones en la menarca. La TG afecta a todos los grupos étnicos y su prevalencia varía entre 1/40,000 y 1/400,000. A pesar de esta información acerca de la TG en el mundo, hay pocas guías o recomendaciones basadas en la opinión de expertos y experiencias unicéntricas. En México la TG

Correspondencia:

*Abraham Majluf Cruz

E-mail: amajlufc@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-08-2022

Fecha de aceptación: 02-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000691

Gac Med Mex. 2022;158(M4):1-17

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

es rara y no se cuenta con una recomendación general para su diagnóstico y tratamiento. El objetivo de este documento fue establecer un consenso y hacer sugerencias generales para su diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Trombastenia de Glanzmann. Plaquetas. Hemorragia. Trastornos plaquetarios funcionales. Trastornos hemorrágicos hereditarios.

Mexican consensus on the diagnosis and treatment of Glanzmann thrombasthenia

Abstract

Platelets have a central role in several physiological scenarios including hemostasis. Platelets bind each other during platelet aggregation allowing the proper formation of the clot; to be appropriate, platelet aggregation requires the glycoproteic complex IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Every platelet function abnormality both, congenital or acquired, impedes clot formation and favors bleeding episodes. Hereditary platelet abnormalities are rare and, until recently, they were almost ignored. Among these disorders, Glanzmann Thrombasthenia (GT) is a widely recognized abnormality in which platelet counts may be normal, but their function is affected. GT is an autosomal, recessive disease that causes life-long bleeding of different intensity. Main biochemical abnormality resides in GPIIb/IIIa. Bleeding is typically mucocutaneous: easy bruising, purpura, and nose and gum bleeds; less frequently are gastrointestinal bleeds, hemarthrosis, or intracranial. Menorrhagia and hyperpolymenorrhea are common findings in women and may be the cause of anemia requiring blood transfusions at fertile age. GT affects all ethnic groups and its prevalence ranges between 1/40,000 to 1/400,000. Despite this worldwide information regarding GT, only a few guidelines and recommendations have been published, most of them based on expert opinions. In Mexico, GT is rare and there is not a general recommendation regarding its diagnosis and treatment. The aim of this document was to establish a consensus to suggest a general guideline for the diagnosis and treatment of GT in Mexico.

KEYWORDS: Glanzmann thrombasthenia. Platelets. Bleeding. Functional platelet abnormalities. Hereditary bleeding disorders.

Introducción

Las plaquetas tienen un papel central en diferentes escenarios fisiológicos y clínicos, en especial, en la hemostasia. En esta última, luego de que el vaso sanguíneo es lesionado, la sangre queda expuesta a diversas sustancias que se localizan en la matriz subendotelial (p. ej., colágeno o factor tisular, entre otras), las cuales permiten que la hemostasia se active y las plaquetas se unan a las superficies expuestas en un fenómeno llamado adhesión plaquetaria. Posteriormente, mediante puentes de fibrinógeno (principal, pero no únicamente) las plaquetas se unen unas con otras en un fenómeno que llamamos agregación plaquetaria el cual permite que se forme un coágulo plaquetario. Para que la agregación plaquetaria sea apropiada, se requiere que las plaquetas activadas expresen completa y funcionalmente el complejo glicoproteico IIb/IIIa (GPIIb/IIIa), un receptor al cual se le une el fibrinógeno preferencial pero no únicamente, ya que otras moléculas pueden unirse. La unión del fibrinógeno u otras moléculas a la

GPIIb/IIIa, permite que las plaquetas se agreguen unas con otras. Además, a partir de su activación, las plaquetas proveen también la superficie fosfolipídica perfecta para que las reacciones de la fase líquida de la hemostasia (antes cascadas de la coagulación) se lleven a cabo en las inmediaciones de la lesión vascular. La activación subsecuente de estas vías hemostásicas conduce a la formación de fibrina para formar el coágulo. Cualquier alteración de la función plaquetaria, hereditaria o adquirida, impedirá la formación adecuada del coágulo y, por lo tanto, favorecerá la aparición de hemorragia.

Las enfermedades adquiridas de las plaquetas relacionadas con medicamentos o con procesos inmunológicos son muy frecuentes en la práctica clínica diaria, no así los trastornos hereditarios, los cuales son muy raros y, hasta recientemente, prácticamente ignorados. Entre estas enfermedades, una de las más reconocidas y claramente definidas es la trombastenia de Glanzmann (TG). Esta entidad se describió en 1918 en una niña de siete años; posteriormente se describió su tendencia familiar y la presentación de la sintomatología esencialmente en niños, por lo cual,

desde entonces, se consideró una enfermedad hereditaria¹. Llamada antes trombostenia hemorrágica hereditaria, la TG se reconoce hoy como una enfermedad en la cual el número de plaquetas puede ser normal pero la función, incluida la retracción del coágulo, está alterada¹.

La TG es un padecimiento autosómico, recesivo y raro de la función plaquetaria que causa hemorragia de diferente intensidad toda la vida del paciente². Las alteraciones que causan la TG son anomalías cuantitativas o cualitativas de la integrina plaquetaria GPIIb/IIIa, un receptor presente pero inactivo en la superficie de la membrana plaquetaria pero que se expresa por completo, numérica y funcionalmente, luego de la activación completa de la plaqueta³⁻⁵. La TG se clasifica de acuerdo con la expresión de la GPIIb/IIIa. El tipo 1 es el más común y en él la GPIIb/IIIa está presente solo en cantidades mínimas (0-5%); en el tipo 2, la GPIIb/IIIa está reducida moderadamente (5-20%). En el tipo 3, la GPIIb/IIIa está presente, pero es cualitativamente deficiente^{6,7}. Las manifestaciones hemorrágicas de la TG son heterogéneas y no se asocian a algún tipo específico de mutación⁸. Hasta hoy, un total de 419 mutaciones se han registrado en la base de datos de TG del *Icahn School of Medicine at Mount Sinai*⁹. De acuerdo con el *Glanzmann's Thrombasthenia Registry*, las hemorragias son típicamente mucocutáneas tales como equimosis fáciles, púrpura, epistaxis, gingivorragia y hemorragia oral. Otros tipos de hemorragia son menos comunes: gastrointestinales, hemartrosis o en el sistema nervioso central^{10,11}. La hiperpolimenorrea es una manifestación común en las mujeres con TG y puede llegar a ser tan importante que amerite transfusiones en la menarca⁸.

La TG afecta a todos los grupos étnicos en el mundo. Con base en registros hospitalarios se sabe que la prevalencia de la TG puede variar entre 1/40,000 y 1/400,000¹² aunque, en general, se considera una enfermedad rara (incidencia global: 1/1,000,000)¹³; su incidencia es mucho mayor en los países en los cuales la consanguinidad es frecuente¹⁴⁻¹⁸. Se ha descrito un discreto predominio de la incidencia en mujeres (58 vs. 42%), el cual va de la mano con el modo de herencia¹⁹.

A pesar de esta información acerca de la TG en el mundo, hay muy pocas guías o recomendaciones y casi todas basadas en la opinión de expertos y registros unicéntricos²⁰⁻²³. Aunque en México la TG se considera también como una enfermedad rara, no se cuenta con una recomendación general para su

diagnóstico y tratamiento adecuada a nuestra realidad. El objetivo de este documento fue consensuar entre un grupo de hematólogos con experiencia en el área de las enfermedades hemorrágicas para sugerir lineamientos generales para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad la cual, para el paciente portador de esta, puede ser discapacitante. Esta guía de consenso sugiere lineamientos para, realísticamente, abordar el diagnóstico y terapéutica de los pacientes considerando los recursos disponibles en nuestro país.

Patogenia de la trombostenia de Glanzmann

La GPIIb/IIIa es un receptor celular transmembrana heterodimérico compuesto por una subunidad grande (IIb) y una más pequeña (IIIa). Estas subunidades están ligadas de manera no covalente, lo cual permite una señalización dual entre la membrana celular y la matriz extracelular mientras que se generan vías de señalización intracelulares. En la microscopía electrónica se observa que la molécula tiene una cabeza y dos proyecciones²⁴. Estas últimas se extienden en la célula y contienen los dominios citoplasmáticos y transmembrana que sirven como puntos para las moléculas de señalización intracelular y otras proteínas, mientras que la cabeza contiene el sitio de unión al ligando²⁴. La subunidad IIIa consta de un dominio similar al factor de crecimiento epidermoide responsables de la activación total de esta glicoproteína como un todo. La proteína requiere calcio para trabajar apropiadamente²⁵. La funcionalidad de la cabeza de la GPIIb/IIIa depende de su unión a fibrinógeno, factor de von Willebrand, vitronectina o fibronectina y, por lo tanto, es absolutamente necesaria para la agregación plaquetaria. Esta glicoproteína también controla comunicaciones intercelulares regulando la migración celular, la adhesión y agregación plaquetarias y la formación del coágulo. De manera general, la superficie plaquetaria expresa hasta 100,000 copias de esta glicoproteína a todo lo largo de su superficie, aunque esto puede diferir hasta el doble entre individuos^{25,26}.

Los genes *ITGA2B* e *ITGB3* se localizan en el cromosoma 17 (17q21.31 y 17q21.32, respectivamente), y se expresan independientemente. Se han descrito más mutaciones en el primer gen debido, quizá, a su mucho mayor número de exones (30 vs. 15; aminoácidos: 1,039 vs. 788)^{27,28}: deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y mutaciones del marco. La

subunidad IIb es muy cercana al linaje megacariocítico mientras que IIIa está ligado al receptor de vitronectina y, por lo tanto, ligado a múltiples tejidos²⁷. La TG es causada por variantes patogénicas en ambos alelos de uno o los dos genes de la GPIIb/IIIa, pero si se afecta solo uno de los alelos es improbable que causen la enfermedad. Debido a su herencia autosómica recesiva, el estado heterocigoto es frecuente excepto en grupos étnicos específicos en los que la consanguinidad es elevada. Las mutaciones causan fenotipos clínicos indistinguibles²⁹. Con base en la expresión y funcionalidad de las subunidades residuales, la TG se clasifica en los tipos 1, 2 o 3. Sin embargo, no se ha podido demostrar la correlación entre el subtipo de TG y la gravedad de la hemorragia²⁷, aunque se ha observado que el fenotipo hemorrágico está más influenciado por las mutaciones en el gen *ITGB3*²⁵. Si la formación de complejos se detiene, las subunidades residuales de IIb o IIIa se degradan, por lo tanto, las mutaciones sin sentido disminuyen la biosíntesis de subunidades en los megacariocitos o inhiben tanto el transporte de los complejos pro- α IIb β 3 a partir del retículo endoplasmático al aparato de Golgi o la exportación de los complejos maduros a la superficie celular. Una proporción grande de mutaciones afecta la región β -pro pélica de la IIb, así como dominios del factor de crecimiento epitelial de IIIa³⁰. Otro tipo de mutación afecta regiones específicas de los genes, las cuales han sido descritas recientemente, que causan macrotrombocitopenia moderada autosómica dominante al interferir con la formación de proplaquetas^{29,31,32}.

Algunas mutaciones de estos genes no inducen TG, por ejemplo, se han descrito mutaciones de ganancia (*ITGA2B* p.Gly991Cys, *ITGA2B* p.Phe993del, y *ITGB3* p.(Asp621_Glu660del)), las cuales se reflejan en una mayor función y en una conformación altamente activada de la GPIIb/IIIa. Estas mutaciones resultan en anomalías del número y morfología plaquetarias con un aumento de la expresión de la GPIIb/IIIa, pero no inducen TG³⁰. Estas mutaciones con ganancia de la función causan activación espontánea de la GPIIb/IIIa porque afectan los dominios citoplasmáticos o los residuos proximales de los dominios extracelulares de la membrana. La mayoría de estas mutaciones se encuentran en el gen *ITGB3* y afectan regiones específicas en MIDAS (*metal ion dependent adhesion site*), ADMIDAS (adyacente a MIDAS) o SyMBS (*synergistic metal ion binding site*), todas ellas proteínas funcionales importantes en la fisiología plaquetaria.

La TG adquirida es resultado, comúnmente, de la generación de un autoanticuerpo dirigido contra la GPIIb/IIIa o de isoanticuerpos que inhiben su función apropiada. La producción de autoanticuerpos se asocia con la indicación de transfusiones plaquetarias, así como numerosas condiciones hematológicas que incluyen a la púrpura trombocitopénica inmunológica, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, leucemia de células peludas y leucemia aguda linfoblástica. Se han descrito también casos raros con enfermedades no hematológicas como lupus eritematoso sistémico en un adulto con hemorragia mucocutánea de diversos grados de intensidad secundario a la producción de anticuerpos anti-GPIIb/IIIa²⁴. Asimismo, algunas terapias antitrombóticas que emplean antagonistas o anticuerpos anti-GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatida y tirofiban), los cuales se usan aún en el tratamiento de eventos isquémicos coronarios, pueden generar un estado transitorio similar a la TG²⁷.

Cuadro clínico de la trombostenia de Glanzmann

Siendo una enfermedad hereditaria, la mayoría de los pacientes con TG tienen una historia familiar positiva para trastornos hemorrágicos. Aunque en nuestro medio no es frecuente, la consanguinidad es una variable que debe buscarse siempre. En todo paciente con sospecha debe siempre descartarse la posibilidad de uso de medicamentos que simulen un trastorno hemorrágico hereditario o congénito. Desafortunadamente, como ocurre para una gran cantidad de enfermedades hemorrágicas hereditarias, el diagnóstico de TG se pasa por alto con mucha frecuencia. Además, específicamente para la TG, la entidad comparte hallazgos clínicos y de laboratorio con otros trastornos plaquetarios adquiridos.

La TG puede manifestarse muy temprano en la vida luego del nacimiento. Generalmente en el inicio aparece púrpura, a la cual sigue la hemorragia mucocutánea y equimosis de aparición fácil, aparentemente no provocadas. La mayoría de los pacientes se diagnostica antes de los cinco años debido a episodios de epistaxis recurrente y hemorragia gingival, dos de las manifestaciones clínicas más comunes. Hasta el 84% de los pacientes requiere transfusiones. La causa más común de la epistaxis en el niño es la manipulación digital; las epistaxis pueden ser graves en esta área altamente vascularizada llegando incluso

a ser mortales. Aunque hasta un 60-80% de los pacientes sufren epistaxis, sin dejar nunca de ser un problema, la prevalencia de los eventos de epistaxis grave disminuye con la edad¹⁹. Por supuesto, debe recalcar que, como en toda enfermedad hemorrágica hereditaria, es muy frecuente que la sospecha clínica de estas entidades se haga solo hasta que una hemorragia transoperatoria o postoperatoria afecta al paciente.

Recomendación A. En todo niño (principalmente) o adulto, con manifestaciones hemorrágicas predominantemente mucocutáneas de aparición fácil y sin relación con el uso de fármacos, con enfermedades autoinmunes, con una historia familiar de hemorragia o con historia de hemorragia transoperatoria o postoperatoria, debe siempre considerarse la posibilidad de un trastorno hemorrágico hereditario en la fase líquida o plaquetaria de la hemostasia. La TG es siempre una posibilidad en estos pacientes.

En los individuos afectados se encuentran grados variables de hemorragia aun cuando son de la misma familia o grupo étnico²⁷. En algunos casos, una hemorragia desproporcionadamente grave en relación con la intensidad del traumatismo o cirugía puede ser el signo clave para diagnosticar esta condición clínica. La hemorragia excesiva durante la circuncisión debe ser siempre una razón para descartar esta enfermedad en hombres. En algunos casos, en la mujer, la enfermedad no se diagnostica hasta la menarca, ya que en ese momento comienzan las hemorragias graves, las cuales incluso llegan a ameritar transfusión. Entre un 60 y 90% de las mujeres con TG padecerán metrorragia, la cual puede ser grave en la menarca debido a la influencia estrogénica prolongada que se genera en los ciclos anovulatorios previos. Mientras que en el embarazo las complicaciones hemorrágicas son infrecuentes, el trabajo de parto y el nacimiento son puntos de consideración especial en estas pacientes debido al riesgo elevado de hemorragia grave o mortal¹⁹.

Recomendación B. En toda mujer en edad fértil con hiperpolimenorrea y en quien se han descartado causas ginecoobstétricas primarias, debe tenerse en mente la posibilidad de que sea portadora de una enfermedad hemorrágica hereditaria que pueda estar afectando tanto a la fase líquida como a la fase plaquetaria de la hemostasia.

Otras manifestaciones hemorrágicas en el paciente con TG incluyen gingivorragias (20-60%), metrorragia

(60-90%). La hemorragia gastrointestinal caracterizada por melena o hematoquecia aparece en entre el 10 y 20% de los casos y hasta en el 1-2% de los pacientes sufrirán una hemorragia intracraneal²⁷. La hematuria, las hemartrosis y las hemorragias musculares se han descrito ocasionalmente y no son parte fundamental del cuadro clínico de estos enfermos.

Recomendación C. En todo paciente con hemorragias repetidas en una o varias regiones anatómicas y en quienes se han excluido causas locales que expliquen estas manifestaciones hemorrágicas, debe considerarse siempre la posibilidad de un trastorno hemorrágico hereditario o adquirido que afecta a la fase líquida o plaquetaria de la hemostasia.

Se han descrito diversos puntajes hemorrágicos para estandarizar la evaluación de la hemorragia para pacientes con trastornos hemorrágicos y facilitar el diagnóstico de una enfermedad hereditaria y la comunicación de las características de los pacientes. Sin embargo, no han sido validados completamente para los pacientes con trastornos hereditarios de la función plaquetaria. Por lo tanto, los cortes específicos para definir un puntaje hemorrágico positivo no han sido establecidos aún para la población con trastornos plaquetarios³³. Esto es especialmente relevante para la TG, ya que mientras que los tipos de hemorragia son consistentes entre los individuos, el grado de las hemorragias es altamente variable. Dada la gravedad de la TG, históricamente, la mayoría de los pacientes se han diagnosticado en la niñez, pero hay casos en los cuales el paciente alcanzó una edad adulta sin tener hemorragia grave²⁷. Las hemorragias posteriores a procedimientos dentales pueden ser frecuentes. Por supuesto, derivado de los eventos hemorrágicos crónicos, la anemia puede ser una alteración también frecuente.

Recomendación D. Debido a la falta de herramientas específicas para evaluar la mayoría de los tipos de hemorragia que pueden presentarse en los pacientes, se sugiere hacer siempre una anamnesis y exploración física completa de los enfermos. La historia clínica sigue siendo el arma diagnóstica más importante para las alteraciones hemostáticas.

Recomendación E. La ausencia de manifestaciones hemorrágicas durante la infancia o la aparición súbita de hemorragias en el adulto no excluye la posibilidad de estar enfrente de una enfermedad hemorrágica hereditaria.

Diagnóstico por laboratorio de la trombostenia de Glanzmann

Como para casi toda enfermedad en medicina, al considerar el diagnóstico de la TG la selección de las pruebas de laboratorio es esencial. Por ejemplo, una cuenta plaquetaria normal o el frotis de sangre periférica no permiten diagnosticar ni descartar esta entidad ya que, generalmente, estos sujetos no tienen anomalías a este nivel. Asimismo, el conteo sanguíneo completo puede apuntar solo a una deficiencia de hierro. Los tiempos de coagulación son normales, sin embargo, si el tiempo de hemorragia está prolongado, requiere de investigación adicional. El diagnóstico de un trastorno plaquetario casi siempre es un reto que requiere de la experiencia del médico y de un apoyo técnico importante en el laboratorio. Las pruebas de función plaquetaria son complicadas, tienen muchas variables preanalíticas y analíticas, requieren tiempo, experiencia para su realización e interpretación y son costosas. El diagnóstico de la TG es aún más problemático, porque requiere de hallazgos diagnósticos específicos en el laboratorio.

Recomendación F. Como para casi todas las enfermedades plaquetarias hereditarias, las pruebas habituales como la biometría hemática completa o los tiempos de coagulación no son útiles para llegar al diagnóstico final. Ya que las pruebas de función plaquetaria son complejas y costosas, la solicitud de estas debe hacerse siempre sobre una base clínica sólida.

Debido a los requerimientos técnicos y el costo de las pruebas necesarias para llegar al diagnóstico de TG, recomendamos a los laboratorios en México realizar el escrutinio de TG como se explica a continuación.

Pruebas coagulométricas

El diagnóstico de esta trombocitopatía comienza empleando pruebas de laboratorio que discriminen entre alteraciones de la hemostasia primaria y secundaria. Esto incluye realizar los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] y tiempo de trombina [TT]) para excluir alteraciones en los factores hemostáticos debidas a su deficiencia o inhibición. Brevemente, en un paciente con antecedentes clínicos de hemorragia y resultados prolongados de uno más de los tiempos de coagulación no debe

sospecharse TG. Cuando el TTPa está prolongado, pero no el TP y el TT, el problema radica en algunos de los factores de la vía intrínseca (XII, XI, IX, VIII). Por otro lado, si el TP es el único tiempo prolongado, el laboratorio centrará su atención en el FVII. Los factores de la vía común (II, V y X) deben estudiarse cuando los resultados del TP y TTPa están prolongados y el TT es normal. El uso de la prueba de mezclas con plasma normal revelará si la prolongación del tiempo de coagulación responde a una deficiencia de un factor o la acción de un inhibidor³⁴⁻³⁶.

Prueba de retracción del coágulo

Paralelamente a los tiempos de coagulación, recomendamos realizar otras pruebas de laboratorio que evalúan globalmente la función de las plaquetas, incluyendo algunas que aparentemente están en desuso. Como primera opción está la prueba que mide el tiempo de oclusión o la prueba de retracción del coágulo. Actualmente, los laboratorios de coagulación ya no evalúan esta última, sin embargo, su utilidad diagnóstica en la TG debería reconsiderarse porque la disfunción o ausencia de GPIIb/IIIa afecta directamente las señales en las plaquetas que desencadenan la retracción del coágulo³⁷. Además, es una prueba fácil de estandarizar por los laboratorios y su costo no es elevado. Esta prueba tiene un principio simple, si el coágulo se retrae al adicionar sangre total anticoagulada a un tubo de vidrio, el suero resultante se cuantifica. En plaquetas normales, los resultados para la retracción del coágulo superan el 40%³⁸. La retracción del coágulo también se puede realizar utilizando plasma rico en plaquetas mediante una técnica que controla el número de plaquetas y la concentración del agonista plaquetario³⁹.

Tiempo de oclusión

Para medir el tiempo de oclusión *in vitro*, el laboratorio de coagulación puede utilizar un analizador de la función plaquetaria PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Alemania). Esta prueba es muy sensible para el diagnóstico de la TG. Esta técnica emplea sangre anticoagulada con citrato de sodio y cartuchos embebidos con colágeno + difosfato de adenosina (ADP) o colágeno + epinefrina para simular la superficie de un vaso dañado. El equipo aspira la sangre contenida en un tubo de recolección a una

fuerza de rozamiento de 5,000-6,000/s y la pasa a través de un tubo capilar sobre la membrana de los cartuchos recubiertos con los agonistas, los cuales tienen un orificio de 150 μm de diámetro. Una vez que las plaquetas comienzan a activarse, se adhieren y se agregan y cierran lentamente el orificio hasta que ocurre la oclusión total y se registra el tiempo requerido para de oclusión⁴⁰. La prueba de tiempo de oclusión está prolongada en los pacientes con TG²⁵. Aunque la prueba de retracción del coágulo y el tiempo de oclusión pueden estandarizarse perfectamente en el laboratorio, la precisión de los resultados está en función de la calidad de la muestra que proporciona plaquetas funcionales. Para ambas pruebas, cada laboratorio debe establecer valores de referencia.

Tiempo de hemorragia

Si la retracción del coágulo y el tiempo de oclusión no pueden evaluarse, sugerimos que el laboratorio opte por el tiempo de hemorragia (TH) siempre y cuando se realice por el método de Ivy. El TH es el tiempo que tarda en detenerse la salida de sangre luego de que se hace un corte estándar en la piel, de cierta profundidad y longitud, mientras se mantienen condiciones de presión controlada (40 mmHg). Por lo tanto, los resultados de esta prueba solo serán confiables si se utilizan dispositivos automatizados estandarizados y solo si se practica por profesionales de laboratorio bien capacitados para ejecutar esta prueba. Aunque el TH es una prueba *in vivo* que se practica rápidamente, es invasiva, poco estandarizada y sus resultados dependen de variables como el grosor de la piel, la temperatura y las habilidades del operador⁴¹. Aun cuando el TH se considera una prueba obsoleta para muchos autores, debe incluirse en el diagnóstico de TG si no se cuenta con otras pruebas que evalúen la función plaquetaria.

Una vez demostrada la alteración de la función plaquetaria, la morfología y cuenta plaquetaria normales eliminan la posibilidad de otras trombocitopatías como el síndrome de Bernard-Soulier y orientan el diagnóstico hacia TG. Sin embargo, recomendamos a los laboratorios en México que siempre descarten la presencia de la enfermedad de von Willebrand (EvW) aunque, para este objetivo, el escrutinio de laboratorio ya no es suficiente, puesto que, en su lugar, se requiere de ensayos especializados como la agregometría plaquetaria.

Agregometría plaquetaria

La agregometría de transmisión de luz, conocida como agregometría plaquetaria, es el estándar de oro para evaluar la función plaquetaria y la TG. En ella, una muestra de plasma rico en plaquetas es evaluada antes y después de la adición de un agonista plaquetario (ADP, colágeno, epinefrina, ácido araquidónico, ristocetina u, ocasionalmente, péptido activador del receptor de trombina [TRAP] o un mimético de tromboxano A_2 [$\text{Tx}A_2$]). La prueba evalúa el cambio de forma, la fase lag, el porcentaje de agregación plaquetaria y la desagregación. Esta prueba es altamente específica para la TG, ya que la agregación está ausente o disminuida con todos los agonistas excepto con ristocetina, con la cual la reacción está preservada. Los resultados del porcentaje de agregación plaquetaria para todos los agonistas están disminuidos o ausentes en los pacientes con TG; sin embargo se observa una respuesta de agregación normal cuando se añade ristocetina y esto se debe a que la interacción entre las plaquetas está determinada por el complejo receptor GPIb-IX-V en lugar del complejo receptor $\alpha\text{IIb}\beta_3$ conocido también como GPIIb/IIIa⁴². Esta prueba necesita un equipo especializado para medir la transmisión de luz a través de la muestra en tiempo real, con lo que se construye una gráfica que muestra las fases características de la agregación plaquetaria; básicamente, a mayor transmisión de luz a través de la muestra el porcentaje de agregación plaquetaria aumenta^{43,44}. Los pacientes con EvW muestran un perfil de resultados invertido en relación con los pacientes con TG. Aunque es una prueba muy específica, desafortunadamente la agregometría plaquetaria es una técnica que demanda mucho tiempo, es prácticamente imposible realizarla en pacientes trombocitopénicos y es técnicamente desafiante, ya que los resultados de la prueba se afectan por variables preanalíticas y analíticas múltiples, por lo que esta prueba debe realizarse solo por profesionales de laboratorio con experiencia capaces de entender, aplicar y ajustar las recomendaciones internacionales⁴⁵ al diagnóstico de las anomalías plaquetarias, incluyendo la TG.

Recomendación G. Para la agregometría plaquetaria, los autores de este artículo estamos de acuerdo con las recomendaciones de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH)⁴⁵; sin embargo, diferimos en dos puntos para su empleo en laboratorios mexicanos: a) recomendamos el uso de trombina como agonista

plaquetario usando plaquetas lavadas cuando no se dispone de un TRAP; b) sugerimos ajustar el recuento de plaquetas en plasma rico en plaquetas si las plaquetas superan las 400,000/ μ l. Además, y específicamente para el diagnóstico de TG, sugerimos utilizar cinco agonistas para el diagnóstico de TG: trombina o un TRAP como agonista en circulación, colágeno como un agonista de adhesión plaquetaria, ADP como agonista de secreción de las plaquetas, ácido araquidónico para producir TxA_2 como agonista sintetizado por las plaquetas, y ristocetina para evidenciar que la anomalía plaquetaria es específica del receptor plaquetario GPIIb/IIIa. La concentración de todos los agonistas debe estandarizarse en cada laboratorio, sin embargo sugerimos iniciar este procedimiento siguiendo las recomendaciones de la ISTH⁴⁵. Es especialmente importante que los laboratorios establezcan como parte del proceso de estandarización el rango de concentración de las plaquetas en el cual el efecto de un agonista plaquetario muestra resultados similares en el porcentaje de agregación plaquetaria. Este procedimiento debe realizarse para cada agonista plaquetario. Con frecuencia, el porcentaje de agregación plaquetaria no cambia si el análisis se realiza en el rango de concentración de plaquetas de 200,000-400,000/ μ l.

Citometría de flujo

La citometría de flujo puede ser útil, ya que la TG incluye alteraciones cuantitativas y cualitativas de la GPIIb/IIIa. Esta técnica cuantifica distintas densidades de receptores plaquetarios utilizando diversos anticuerpos monoclonales para esos receptores. Los anticuerpos monoclonales anti-CD41 (GPIIb) y anti-CD61 (GPIIIa) proporcionan un medio rápido y sencillo para evaluar las alteraciones congénitas de las plaquetas de pacientes con TG⁴⁶. Cuando se usa esta técnica, las densidades de CD41 y CD61 están marcadamente disminuidas o ausentes, mientras que la de CD42 se mantiene normal. De esta manera puede identificarse un estado deficiente o no funcional consistente con el diagnóstico de TG²⁷. Por otro lado, los anticuerpos anti-CD62P (P-selectina), antifibrinógeno y PAC-1 (un anticuerpo específico para sitio de unión a fibrinógeno en la GPIIb/IIIa) se utilizan para evaluar la activación plaquetaria, siendo los anticuerpos antifibrinógeno y PAC-1 trascendentales para identificar el trastorno disfuncional de la GPIIb/IIIa. La

medición de la expresión de P-selectina tiene dos objetivos: por un lado, evaluar la calidad de las plaquetas después del proceso de purificación y, por otro lado, seleccionar la población de plaquetas activas después de un estímulo con el agonista plaquetario para evaluar más adelante la expresión de la GPIIb/IIIa activada. El uso del anticuerpo monoclonal de ratón PAC-1 detecta el neopéptido tras el cambio conformacional de la GPIIb/IIIa activada con el cual interactuará con el fibrinógeno⁴⁷, por lo que este anticuerpo identifica plaquetas de pacientes con TG tipo III. Al igual que el anticuerpo PAC-1, otros laboratorios prefieren y estandarizan el análisis de citometría de flujo evaluando el fibrinógeno unido al receptor GPIIb/IIIa activada⁴⁸.

Recomendación H. Sugerimos que los laboratorios mexicanos utilicen la citometría de flujo para corroborar el diagnóstico de TG y clasificar la enfermedad en tres tipos. Con este método es posible evaluar el porcentaje de plaquetas que expresan el receptor GPIIb/IIIa y medir la expresión de este receptor en la membrana plaquetaria. La clasificación de los pacientes con TG en tipos 1, 2 o 3 depende en gran medida de conocer la intensidad media de fluorescencia de la GPIIb/IIIa, ya que los tipos 3 tienen el receptor GPIIb/IIIa disfuncional, pero con expresión casi normal^{6,7,49}. Para realizar esta prueba, algunos laboratorios en México usan plasma rico en plaquetas, mientras que otros emplean plaquetas lavadas o sangre total. Sin embargo, los autores sugerimos usar plaquetas lavadas a partir de plasma rico en plaquetas porque el análisis citométrico partiría de una población purificada de plaquetas y porque la trombina utilizada en las pruebas de escrutinio puede usarse como activador plaquetario. Sin embargo, para los laboratorios mexicanos que utilizan sangre total existen protocolos publicados⁴⁸. Cada paso en la citometría de flujo requiere estandarización, los anticuerpos contra las proteínas plaquetarias deben titularse en función de la concentración de las plaquetas. De igual forma, la concentración de los agonistas plaquetarios debe estandarizarse. Como activadores plaquetarios, los laboratorios mexicanos deben usar calcio para las plaquetas lavadas o péptido activador del receptor de trombina cuando la muestra sea sangre total. La figura 1 muestra un algoritmo para el diagnóstico de laboratorio de TG.

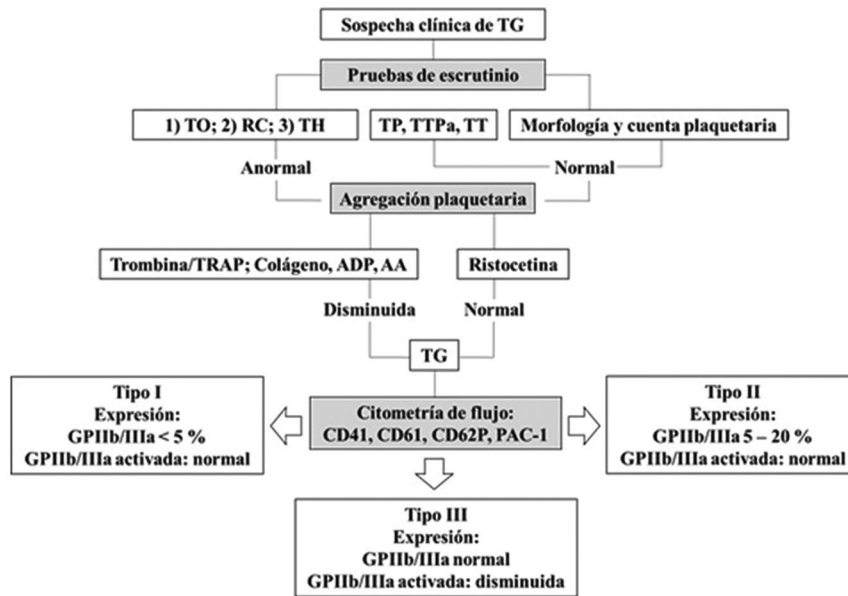


Figura 1. Algoritmo de laboratorio para el diagnóstico de trombostenia de Glanzmann (TG). El rol del laboratorio comienza cuando un paciente tiene sospecha clínica de TG. En primer lugar, el laboratorio realiza pruebas de escrutinio para aclarar si la alteración hemorrágica pertenece a la hemostasia primaria o secundaria. Los resultados normales de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y tiempo de trombina (TT) excluyen defectos en los factores hemostáticos (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI y XII) o su inhibición por anticuerpos o fármacos. Además, un recuento y una morfología de plaquetas normales excluyen alteraciones plaquetarias como la enfermedad de Bernard Soulier y los síndromes de depósito de las plaquetas. Las pruebas de función global, principalmente, el tiempo de oclusión (TO) (medido en el equipo PFA-100) o el análisis de la retracción del coágulo (RC) revelarán que la función plaquetaria está alterada en los pacientes con TG. Una tercera opción para el análisis global de la función plaquetaria es el tiempo de hemorragia (TH) mediante el método Ivy. El segundo paso y el más importante en el diagnóstico de laboratorio de TG es realizar ensayos de agregometría plaquetaria. La disminución del resultado del porcentaje de agregación plaquetaria después de la acción de la trombina, el colágeno, el difosfato de adenosina (ADP) y el ácido araquidónico (AA), pero un resultado normal de la agregación plaquetaria inducida por ristocetina diagnostica la TG. Finalmente, el uso de la citometría de flujo para medir la expresión de glicoproteína plaquetarias clasifica la TG en tres tipos. Para ello, los laboratorios deben emplear anticuerpos dirigidos a glicoproteínas plaquetarias y otros más para evaluar la activación del receptor del complejo glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa).

Análisis mutacional

Finalmente, es un hecho que la mejor manera de confirmar la TG es el análisis mutacional. La secuencia de ADN genómico de los 45 exones que comprende la GPIIb/IIIa junto con los sitios de *splicing* de los genes *ITGB3* y *ITGA2B* deben ser investigados y las mutaciones encontradas deben ser confirmadas con un segundo estudio. Sin embargo, esta tecnología es extraordinariamente cara y su aplicación clínica limitada por lo que no está disponible en la gran mayoría de países en el mundo.

Tratamiento hemostático para la trombostenia de Glanzmann

Consideraciones generales

La profilaxis es siempre importante y la base del mantenimiento del paciente en las mejores condiciones. La

profilaxis es necesaria siempre antes de todo procedimiento quirúrgico o invasivo y el tratamiento está reservado para los eventos hemorrágicos ya establecidos. La educación y el seguimiento apropiado de estos pacientes son esenciales para asegurar la salud y bienestar de los enfermos. Idealmente, los pacientes con TG y hemorragia deberían ser canalizados en las primeras 24 h a un centro que cuente con un servicio hematológico. Es imperativo que, en los casos graves y moderados, el médico informe al paciente y su familia de los riesgos asociados con cualquier situación que aumente de la posibilidad de hemorragia. Ya que la epistaxis y la gingivorragia son los dos problemas clínicos más frecuentes en el paciente con TG, el médico debe dar información acerca de las medidas prácticas y rápidas para detener la hemorragia.

Recomendación I. Como en toda enfermedad hemorrágica hereditaria, cuando el paciente tiene instalada una hemorragia debe canalizarse siempre y de manera expedita a un centro con

servicio de hematología para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a este tipo de eventos hemorrágicos.

Los pacientes deben saber cuáles medicamentos deben evitar para disminuir el riesgo de hemorragia²⁰, así como de la necesidad de informar cualquier otro médico que pueda indicar un medicamento acerca de la necesidad de saber cuáles pueden interferir con la función plaquetaria; por supuesto, esta lista de fármacos no se limita a los antiinflamatorios no esteroideos, sino a muchos otros como antibióticos, antihistamínicos y agentes psicoactivos⁵⁰.

Recomendación J. Como en toda enfermedad hemorrágica hereditaria, en el paciente con TG el uso de fármacos siempre debe ser razonado, planificado y limitado a aquellas situaciones en las cuales las medidas generales no bastan para contener la hemorragia. Por supuesto, en los pacientes con hemorragia secundaria a cirugía o traumatismo, el tratamiento analgésico apropiado es muy importante para disminuir la morbilidad asociada a estos procedimientos.

Idealmente, en todos los casos con TG confirmada debería hacerse el estudio familiar para descartar la presencia de la enfermedad entre otros familiares. El tratamiento de la anemia secundaria a deficiencia de hierro es esencial sobre todo en las mujeres en edad fértil. Como en todas las enfermedades hemorrágicas hereditarias, la transición de un servicio pediátrico a uno de adultos debe ser siempre eficiente. El ejercicio y la práctica de deportes deben ser siempre sugeridos al paciente. Los deportes de contacto deben ser evitados por aquellos pacientes con fenotipos hemorrágicos graves. Además, los analgésicos no esteroideos deben evitarse siempre, así como todo otro medicamento que afecte la función plaquetaria (como el ácido acetilsalicílico o el clopidogrel y sus derivados). Los analgésicos no esteroideos deben ser siempre indicados con cautela. Una vez que se presenta una hemorragia que puede poner en riesgo la vida, esta debe tratarse inmediatamente (p. ej., una hemorragia intracraneal), sin esperar a hacer más estudios en el paciente. Como en todo paciente con una enfermedad hemorrágica hereditaria, es crucial el buen trato de las venas; por supuesto, las venodisecciones deben evitarse siempre en la medida de lo posible. Las pruebas generales tales como las de función hepática o renal, el estado virológico y del metabolismo del hierro deben ser siempre vigiladas. Especial atención requiere la anemia por deficiencia de hierro cuando esta se presenta

debido al impacto que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes. Por supuesto, la higiene dental y sus cuidados generales son aspectos críticos que cuidar en el paciente con TG. Todos los pacientes deben tener sus esquemas de inmunización completos. Se recomienda el uso de placas identificadoras que indiquen el diagnóstico y las instrucciones especiales para el tratamiento tales como inmunización plaquetaria, gravedad del trastorno e información de contacto con familiares, hospital de referencia o médico tratante. Por último, debe convencerse a los pacientes llevar siempre, al igual que los pacientes con otros trastornos hemorrágicos congénitos, un registro de sus eventos hemorrágicos.

Medidas conservadoras y locales

Algunas de las más empleadas son:

- Presión sobre el sitio de la herida.
- Empaquetamiento nasal.
- Uso de hemostásicos locales.
- Uso de gomas de fibrina.
- Cauterización con láser para la mucosa nasal.
- Uso de trombina tópica.
- Prevención permanente de la resequead de la vía aérea con solución salina o derivados varias veces al día.
- Lubricantes de la mucosa nasal.

Recomendación K. Como todo en el quehacer de la medicina, pero muy especialmente en los problemas hemorrágicos hereditarios, la profilaxis (hemorrágica, sustitutiva o adyuvante) es la base del manejo apropiado de los enfermos con TG.

Agentes antifibrinolíticos (Tabla 1)

Los antifibrinolíticos se usan ampliamente en todo el mundo para el tratamiento de algunos tipos de hemorragias. Estos agentes, entre los que se encuentran el ácido tranexámico (AcTx) y el ácido épsilon-aminocaproico (EACA), ejercen su efecto inhibiendo la conversión de plasminógeno a plasmina con la subsecuente inhibición de la fibrinólisis global. Son particularmente útiles en las hemorragias mucocutáneas como en los procedimientos dentales, epistaxis e hiperpolimenorrea. Utilizados aislada o conjuntamente, por ejemplo, con empaquetamiento nasal, esponjas comprensivas o tratamiento hormonal (en el caso de las mujeres hiperpolimenorreicas), han demostrado ser medicamentos efectivos y seguros.

Tabla 1. Cuidados hemostáticos para una cirugía mayor

Preoperatorio	Transoperatorio	Postoperatorio
– Explicar clara y detalladamente al cirujano	– Vigilar en todo momento el estatus hemostático y en su caso cuantificar la hemorragia	– Utilizar medidas locales para mantener la hemostasia
– Minimizar el riesgo de hemorragia traumática o medicamentosa	– En caso de hemorragia indicar rFVIIa a dosis de ataque de 80-90 µg/kg y repetir la dosis cada 2-3 h hasta lograr la hemostasia	– Si la hemostasia está controlada solo con plaquetas y antifibrinolíticos no es necesario continuar con rFVIIa – En caso contrario continuar a la misma dosis cada 4 h hasta lograr la hemostasia y posteriormente espaciar la dosis hasta suspender
– Iniciar antifibrinolíticos un día antes de la intervención	– Si no hay respuesta, se puede indicar una dosis más de plaquetas por aféresis	– Continuar con los antifibrinolíticos por lo menos por 72 h
– Transfundir una unidad de plaquetas compatibles y obtenidas por aféresis, empezando 2 h antes de la intervención – Mantener 3 unidades más disponibles	– Si la hemorragia persiste o se reactiva se puede mantener el rFVIIa a la misma dosis cada 3-4 h durante toda la cirugía. Si la hemorragia continúa utilizar dosis altas de rFVIIa a 270 µg/kg DU y continuar con la posología anterior	– Si es necesario, y solo en caso de no refractariedad, transfundir plaquetas diariamente, una unidad cada 24 h por lo menos las primeras 72 h durante el postoperatorio

DU: dosis única; rFVIIa: factor VIIa recombinante.

Se ha demostrado que pueden ser útiles para el control de la hemorragia quirúrgica y no quirúrgica, en especial para las hemorragias de la cavidad oral y en la hemorragia transvaginal^{10,11}. Si el paciente presenta hemorragia renal, su uso se contraindica, ya que frecuentemente puede inducir coagulación intravascular diseminada.

La dosis más recomendada de AcTx medicamento disponible en México es de 25 mg/kg por vía oral cada 8 h o bien 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h. Asimismo, en caso de hemorragia de la cavidad oral, se puede emplear tanto una solución en la que se diluyen 5 ml de AcTx y 5 ml de agua bidestilada o una tableta de 500 mg diluida en 10-20 ml de agua. Diez ml de la solución así preparada pueden emplearse para enjuagues orales cada 6 a 8 h.

Desmopresina (Tabla 1)

La desmopresina (DDAVP) es útil en muchos trastornos hemorrágicos incluyendo las anomalías funcionales plaquetarias⁵¹. A diferencia de los antifibrinolíticos, la DDAVP tiene un papel pobre en la TG, aunque, teóricamente, el aumento de FVIII y FVW junto al aumento de la adhesión plaquetaria que induce la DDAVP podría ser útil⁵². Aunque la evidencia señala su utilidad pobre en TG, algunos trabajos han mostrado efecto^{53,54}. La dosis más empleada para infusión IV es de 0.3 µg/kg diluidos en 30-50 ml de solución salina por un periodo de 30 min. Para su

aplicación subcutánea se recomienda emplear 0.3 µg/kg; para su uso intranasal con las presentaciones en aerosol, las dosis recomendadas son 300 µg (adultos) y 150 µg (niños).

Recomendación L. Los antifibrinolíticos son medicamentos muy eficaces para controlar las hemorragias, sin embargo, no son útiles ni seguros para todos los pacientes. Su uso debe individualizarse sopesando siempre la posibilidad de que provoquen o coadyuven en la aparición de eventos trombóticos, sobre todo en la medida en que la edad de los pacientes es mayor.

Transfusión de plaquetas (Tabla 1)

Este ha sido por años el estándar de oro de tratamiento para los pacientes con TG que tienen una hemorragia moderada a grave, cuando se requiere una cirugía mayor o cuando otras medidas hemostáticas han fracasado. Sin embargo existen algunos problemas graves asociados al uso de plaquetas. Algunos de estos son comunes a todos los productos sanguíneos: reacciones alérgicas, sobrecarga de líquidos y la transmisión de enfermedades por agentes infecciosos, la cual es más frecuente que ocurra con los productos plaquetarios que con otros derivados sanguíneos, ya que su almacenamiento entre 20-24 °C permite más fácilmente la proliferación bacteriana. El riesgo de esta complicación se ha calculado en 1/12,000 para los concentrados plaquetarios

obtenido de donador único y de 1/60,000 para las aféresis plaquetarias⁵⁵; sin embargo, más recientemente se ha publicado que la evidencia previa seguramente ha subestimado la incidencia de esta complicación⁵⁶. Aunque el riesgo de transmisión viral es muy bajo en la actualidad, persiste el riesgo para la transmisión de otros virus o bacterias^{57,58}. Además, la lesión pulmonar aguda relacionada a la transfusión siempre es otro riesgo asociado a la transfusión de productos sanguíneos⁵⁹. Sin embargo, la complicación más temida con el uso de productos plaquetarios en el paciente con TG es la generación de aloanticuerpos antiplaquetarios, ya que entre un 25-80% de estos enfermos desarrollan este problema, particularmente contra la GPIIb/IIIa, siendo más frecuente aún en los sujetos homocigotos^{60,61}. La mejor alternativa para evitar este problema es administrar concentrados provenientes de donador único compatible en los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y empleando aféresis plaquetarias leucorreducidas. Estas medidas disminuyen el riesgo de aloinmunización, pero no lo eliminan; se ha demostrado que, aun con estas consideraciones la aloinmunización puede llegar hasta el 10-25% de los pacientes⁶². El resultado de la generación de estos aloanticuerpos es la refractariedad al tratamiento con concentrados plaquetarios, la cual se ha informado hasta en el 50% de los pacientes con anticuerpos anti-HLA^{63,64}. Esta complicación debe ser minimizada evitando, en la medida de lo posible, el uso de estos concentrados en las hemorragias menores tales como las gingivorragias. Sin embargo, es evidente que, bajo ciertas circunstancias, es imposible evitar el uso de plaquetas en un evento no planeado urgente. Por ejemplo, en pacientes con TG, el consumo plaquetario debido a una cirugía o una hemorragia aumenta y, por lo tanto, se requiere administrar más estos componentes plaquetarios⁶⁵. Otro punto que resaltar es la disponibilidad de los productos plaquetarios, particularmente los compatibles en el HLA derivados de un donador único. Idealmente, al momento del diagnóstico de TG, todos los pacientes debieran ser tipificados para conocer su HLA y saber si ya existen aloanticuerpos. En aquellos pacientes que hayan recibido transfusiones plaquetarias antes de establecer el diagnóstico es importante tratar de establecer la presencia de anticuerpos antiplaquetas específicos. En ambos casos esto debe realizarse entre 2-3 meses luego de la última transfusión. Asimismo, la búsqueda de anticuerpos antiplaquetas específicos debería

hacerse en todo paciente que requiere una cirugía mayor o cualquier evento de riesgo hemorrágico alto. Se sugiere la búsqueda intencionada de estos anticuerpos anualmente y si el paciente es positivo esto debe hacerse saber inmediatamente al paciente y a su familia.

Las dosis de componentes plaquetarios recomendadas en adultos, si se cuenta con una aféresis de donador único, es de una unidad²⁰; si se trata de diferentes donadores, se sugiere indicar entre 4-6 unidades. Para los niños, se sugiere indicar 10-15 ml/kg.

Recomendación M. Con base en todos los problemas mencionados en el párrafo previo, una de las recomendaciones más fuertes de este consenso es desalentar, en la medida de lo posible, el uso de concentrados o aféresis de plaquetas en los pacientes con TG, sobre todo cuando hoy se cuenta con otras alternativas que pudieran considerarse de primera línea para la mayoría de los eventos hemorrágicos de estos enfermos.

Factor VIIa recombinante (rFVIIa) (Tabla 1)

En 2004, el rFVIIa fue aprobado para ser indicado en pacientes con TG con episodios hemorrágicos o antes de un procedimiento invasivo. Posteriormente, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó este tratamiento para los pacientes que no podían recibir concentrados plaquetarios en caso de hemorragia debido a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios o refractariedad plaquetaria.

Aunque el mecanismo de acción de este medicamento no está del todo claro, su uso se basa en la demostración de que, en dosis altas, provoca una explosión de generación de trombina en presencia de factor tisular mediante una activación directa de los factores X y IX e indirecta de los factores VIII, FV y de las plaquetas; se genera una reverberación tal que se logran activar las plaquetas al parecer por vía de la GPIb con el consiguiente depósito de fibrina insoluble tanto en su superficie como en el vecindario, con lo cual se forma un coágulo firme y menos poroso que el habitual en esta patología^{8,66-68}. También se ha documentado *in vitro* la liberación de microvesículas de las plaquetas de pacientes con TG por efecto del rFVIIa. Estas acciones del rFVIIa tienen un efecto dependiente de la dosis, hecho que es relevante al momento de tomar decisiones terapéuticas con este producto en casos de hemorragia incontrolable^{13,67,69}.

Antes de comentar la dosificación del rFVIIa es conveniente destacar una de sus propiedades farmacocinéticas que es toral a la hora de prescribirlo. Su vida media terminal es más corta en los niños que en los adultos (2.3 vs. 3.1 h, respectivamente), aunque esto solo ocurre en condiciones en las que no hay hemorragia, en otras palabras, si el paciente ya tiene un sangrado, la vida media se acorta naturalmente, tanto por consumo como por redistribución en los diferentes espacios de la economía. Por lo tanto, la dosificación deberá tener en cuenta los ajustes correspondientes al alza con el fin de alcanzar la dosis realmente requerida. Tener este concepto claro nos permite prescribir una dosis de ataque suficiente y conseguir una meseta estable para el mantenimiento, sobre todo en situaciones quirúrgicas^{70,71}.

Otro dato muy relevante en la terapéutica de la hemorragia grave es su uso en dosis altas. Se ha documentado que a dosis de 270 µg/kg, el mecanismo de acción es similar al de dosis más bajas, pero con algunas variantes interesantes; por ejemplo, se comporta como enzima activa independiente de su cofactor fisiológico, el factor tisular, con lo cual consigue unirse a los fosfolípidos negativos de la superficie plaquetaria y formar un complejo activo junto a la GP1b/IXa/V que termina con la activación de las plaquetas del paciente con TG.

El Registro Internacional de TG colectó los datos de 218 pacientes que requirieron 829 admisiones por hemorragia entre 2007 y 2011⁷². Un 38% de las hemorragias fueron tratadas con concentrados plaquetarios y antifibrinolíticos, un 26% únicamente con fibrinolíticos, un 13% con rFVIIa y fibrinolíticos y un 8% con rFVIIa en combinación con concentrados plaquetarios y antifibrinolíticos. En solo el 2.2% de los casos el tratamiento no fue exitoso, sin que se encontraran diferencias significativas en cuanto a los regímenes terapéuticos empleados. Además, el 38% de los pacientes tenían anticuerpos antiplaquetas o refractariedad a las transfusiones. La mayoría fue tratada con concentrados plaquetarios (45%) vs. rFVIIa (29%), o ambos (11%).

Por otra parte, una encuesta internacional que evaluó el uso de este producto en 59 pacientes con TG⁶⁴ encontró que el éxito de los bolos fue mayor cuando se indicaba en las dosis óptimas, las cuales se definieron como ≥ 80 µg/kg en intervalos de menos de 2.5 h por al menos 3 dosis. Asimismo, este mismo estudio demostró que entre más temprano se indica el tratamiento, los resultados son

mejores. Otro estudio prospectivo analizó los resultados obtenidos con este producto en 184 pacientes con TG que tuvieron 829 episodios hemorrágicos y 96 pacientes que fueron sometidos a 206 intervenciones quirúrgicas^{10,11}. Los autores encontraron que el rFVIIa en dosis ≥ 80 µg/kg en periodos menores a 2.5 h fueron efectivas y seguras en las hemorragias no quirúrgicas, en los procedimientos quirúrgicos mayores y menores, en pacientes con o sin autoanticuerpos y con o sin refractariedad plaquetaria. Cabe mencionar que el rFVIIa fue empleado más frecuentemente que los concentrados plaquetarios.

Con base en los datos anteriores, las dosis convencionales sugeridas de rFVIIa son ≥ 80 µg/kg para repetirse en no más de 2.5 h; sin embargo, se han descrito dosis de hasta 270 µg/kg. A este respecto, estas dosis altas han sido empleadas exitosamente si se indican tempranamente y se mantienen^{20,72,73}. Incluso, en los pacientes con hemorragias graves frecuentes, puede indicarse la profilaxis con este producto aplicándolo cada 48 h por hasta tres dosis⁷². La infusión continua de este medicamento no parece ser más efectiva en este escenario¹³.

Tanto la guía de la *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation* (UKHCDO) para pacientes con trastornos plaquetarios, incluyendo la TG²⁰ como la guía para transfusión de plaquetas de la *British Society of Haematology* (BSH)⁷⁴ recomiendan el uso de medidas locales y antifibrinolíticos para las hemorragias menos graves mientras que prefieren que el rFVIIa se indique preferentemente a las transfusiones plaquetarias en las hemorragias que no ponen en riesgo la vida o cuando la hemorragia es de fácil acceso para contenerla. Sugieren también que el uso de concentrados plaquetarios no seleccionados debe indicarse solo si la hemorragia pone en riesgo la vida y todo retraso del tratamiento se vuelve muy riesgoso.

Recomendación N. Sobre la base de todos los problemas con el uso a plazo largo de plaquetas, el uso terapéutico y profiláctico de rFVIIa se sugiere como la primera opción terapéutica para las hemorragias leves (cuando no se tiene éxito con las medidas locales o generales) o moderadas. Es factible que, incluso, en algunos casos graves pueda sugerirse su uso (casi siempre en combinación con plaquetas para limitar en la medida de lo posible una exposición mayor a estas últimas), siempre bajo una óptica personalizada del problema hemostático del paciente.

Tratamiento de la trombostenia de Glanzmann en situaciones especiales

Conseguir la hemostasia en pacientes con alteraciones plaquetarias como la TG siempre representa un reto para el equipo de salud, especialmente cuando se trata de cirugías, hemorragias asociadas a traumatismo o neoplasias, más aún si los pacientes no responden a los tratamientos habituales. Debemos resaltar que el cuidado de estos enfermos requiere, casi siempre, una infraestructura de un servicio hematológico ya que, bajo esta condición, aumenta la posibilidad de éxito hemostático. Otras variables que tomar en cuenta son la gravedad del traumatismo, la presencia de fiebre o infección, el tipo de cirugía y, sobre todo, el estatus de los anticuerpos antiplaquetas dirigidos contra los antígenos HLA o bien a las GPIIb/IIIa. La presencia de estos aloanticuerpos condiciona refractariedad a la transfusión de plaquetas, la cual continúa siendo el tratamiento hemostático de primera elección en pacientes con TG²⁷. A diferencia de las hemorragias locales y leves, las cuales generalmente se resuelven con presión local, aplicación de láser, gomas de fibrina o trombina o antifibrinolíticos, las hemorragias grandes y/o asociadas a refractariedad plaquetaria deben atenderse en un ambiente hospitalario con agentes hemostáticos específicos y adyuvantes, los cuales deben ser del dominio del hematólogo^{10,11}.

La transfusión de plaquetas ha sido por años el tratamiento hemostático de elección para la TG. Como ya se mencionó, con cada transfusión se eleva el riesgo de aloinmunización HLA y, consecuentemente, de la refractariedad plaquetaria, lo cual afecta el tratamiento de hemorragias posteriores. Los pacientes con TG tipo 1 son particularmente propensos para la aloinmunización contra las integrinas α IIb y β 3, lo cual resulta en la misma problemática antes mencionada, es decir, condiciona refractariedad al tratamiento con concentrados plaquetarios para situaciones mayores como la cirugía^{69,75}. Justo por esta razón, la transfusión de plaquetas se recomienda preferentemente solo para las situaciones hemorrágicas que ponen en peligro la vida; se sugiere evitar esta terapéutica para hemorragias menores que pueden manejarse perfectamente con agentes y maniobras locales.

Existen otras razones de mucho peso para evitar el uso de los concentrados plaquetarios, por ejemplo, la posibilidad de que, en una mujer embarazada, se

transfieran al feto aloanticuerpos que pueden provocarle al producto trombocitopenia aloinmune⁶⁹. Por lo tanto, se sugiere evitar el uso de concentrados plaquetarios en las mujeres con TG en edad fértil o antes para evitar el desarrollo de estos aloanticuerpos^{76,77}. Afortunadamente para los pacientes con TG ahora existen alternativas terapéuticas efectivas como el rFVIIa aprobado ya por las principales agencias regulatorias internacionales para tratar o prevenir hemorragias en pacientes con TG que son refractarias al tratamiento con concentrados plaquetarios. Este producto también tiene autorizadas otras indicaciones hemostáticas en casos con hemofilia adquirida, hemofilia heredada complicada con inhibidores contra el tratamiento de reemplazo y desde luego en casos de deficiencia del FVII. De acuerdo con los reportes en los registros actuales de la TG, la efectividad del rFVIIa oscila entre el 67 y 93%, pero cuando se utiliza concomitantemente con adyuvantes como el AcTx y la DDAVP, la efectividad mejora y en algunos reportes lo cuantifican en un 100% de efectividad hemostática^{10,78}.

Recomendación O. Considerando todos los aspectos asociados a la transfusión de plaquetas y al deseo de algunas pacientes con TG de concebir, se sugiere que el rFVIIa sea la primera línea de tratamiento para evitar el uso de productos plaquetarios, los cuales podrían emplearse en los casos más graves o en pacientes que no respondieran incluso a las dosis más altas de rFVIIa.

En los pacientes ya aloinmunizados y que requieren transfusiones de plaquetas en caso de hemorragia grave, deben administrarse dosis muy altas de concentrados plaquetarios a la par con rFVIIa. Se ha descrito la depuración exitosa de aloanticuerpos utilizando recambio plasmático o inmunoadsorción pero, en general, estas opciones están fuera del alcance de los centros de nuestro país⁷⁹. Para el tratamiento de los procedimientos invasivos el rFVIIa también ha sido exitoso. Generalmente, las extracciones dentales se tratan apropiadamente utilizando una dosis preoperatoria de 90 μ g/kg seguidos de dos dosis ulteriores en intervalos de 2 h e indicando un antifibrinolítico. Los procedimientos más invasivos pueden ser manejados con al menos tres dosis postoperatorias en intervalos de 2 h. En contraste con el tratamiento de una hemorragia grave, la infusión continua de este producto no parece ser más efectiva que el tratamiento en bolos, además de que se requieren dosis totales más altas^{11,13,64}. Por supuesto, la transfusión de plaquetas para prevenir

Tabla 2. Tratamiento de la hemorragia grave

- Medidas locales y uso temprano de antifibrinolíticos
- Uso temprano de rFVIIa a dosis de 80-90 µg/kg cada 2.5 h por tres dosis o hasta lograr la hemostasia
- Si no hay respuesta, transfundir plaquetas por aféresis y continuar con el rFVIIa
- Si la hemorragia continúa, evaluar el uso de rFVIIa en altas dosis (270 µg/kg) como dosis de ataque y continuar con las dosis habituales más plaquetas por aféresis

rFVIIa: factor VIIa recombinante.

Tabla 3. Manejo de la trombostenia de Glanzmann durante el embarazo

- Siempre debe atenderse en medio hospitalario con recursos para manejo de hemorragia
- La anestesia regional está contraindicada
- También el uso de fórceps y parto instrumentado
- Evitar muestrear al producto por el riesgo alto de hemorragia
- La solución del embarazo debe ser preferentemente por vía vaginal a menos que haya una contraindicación obstétrica
- Evitar la transfusión de plaquetas con el fin de reducir el riesgo de trombocitopenia aloimmune en el feto y neonato
- Tener disponibles 3 unidades de plaquetas por aféresis por si se requiere en el parto y posparto
- Indicar antifibrinolíticos cada 6 h desde el inicio del trabajo de parto
- Iniciar con rFVIIa a dosis de 80-90 µg/kg cada 2.5 h iniciando desde el inicio del trabajo de parto o ante una hemorragia evidente
- Puede ocurrir hemorragia posparto a la primera o segunda semana
- Mantener el antifibrinolítico por lo menos los primeros 15 días posparto
- En caso de hemorragia seguir las indicaciones del párrafo anterior
- En caso de cesárea el manejo es idéntico al explicado en cirugía mayor

rFVIIa: factor VIIa recombinante.

la hemorragia en los procedimientos quirúrgicos mayores es también útil. La combinación concentrados plaquetarios/rFVIIa ofrece tasas de éxito hemostático superiores a las que se alcanzan con cada una de estas dos alternativas por separado, por lo que puede considerarse como una muy buena alternativa en los pacientes de muy alto riesgo hemorrágico⁷⁹.

Recomendación P. Se recomienda que el uso combinado de concentrados plaquetarios y rFVIIa se lleve a cabo siempre solo en pacientes con TG con un riesgo alto de muerte por hemorragia. Su uso inapropiado, tanto en términos de subdosificación como sobredosificación, puede provocar tanto fracasos terapéuticos como complicaciones trombóticas desastrosas en los enfermos con TG.

Las tablas 1 a 3 exponen nuestras recomendaciones terapéuticas para tratar las hemorragias de los pacientes con TG en situaciones especiales.

Financiamiento

Este trabajo fue realizado con un financiamiento irrestricto de Novo Nordisk México, S.A. de C.V.

Conflicto de intereses

Los autores de este consenso declaran que no existe conflicto de intereses que hayan afectado los conceptos y sugerencias que en este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Nurden AT, Pillois X, Wilcox DA. Glanzmann thrombasthenia: state of the art and future directions. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:642-55.
2. Glanzmann E. Hereditary hemorrhagic thrombasthenia: A contribution on the pathology of blood platelets. *J Kinderkranken.* 1918;88:113.
3. Caen JP, Castaldi PA, Leclerc JC, Inceman MS, Larrieu MJ, Probst M, et al. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count. 1. Glanzmann's thrombasthenia. *Am J Med.* 1996;41:4-18.
4. Nurden AT, Caen JP. An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haematol.* 1974;28:253-60.
5. Di Minno G, Thiagarajan P, Perussia B, Martinez J, Shapiro S, Trinchieri G, et al. Exposure of platelet fibrinogen-binding sites by collagen, arachidonic acid, and ADP: Inhibition by a monoclonal antibody to the glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood.* 1983;61:140-8.
6. Wilcox DA, Wautier JL, Pidard D, Newman PJ. A single amino acid substitution flanking the fourth calcium binding domain of alpha IIb prevents maturation of the alpha IIb beta 3 integrin complex. *J Biol Chem.* 1994;269:4450-7.
7. Ruiz C, Liu CY, Sun QH, Sigaud-Fiks M, Fressinaud E, Muller JY, et al. A point mutation in the cysteine-rich domain of glycoprotein (GP) IIIa results in the expression of a GPIIb-IIIa (alphaIIb beta3) integrin receptor locked in a high-affinity state and a glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Blood.* 2001;98:2432-41.
8. Poon MC, Di Minno G, d'Oiron R, Zotz R. New insights into the treatment of Glanzmann thrombasthenia. *Transfus Med Rev.* 2016;30:92-9.
9. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. Título página [Internet]. Sinai Central, Icahn School of Medicine at Mount Sinai [fecha de último acceso: 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.sinaicentral.mssm.edu/intranet/research/glanzmann/menu>.
10. Di Minno G, Zotz RB, d'Oiron R, Bindslev N, Di Minno MN, Poon MC, et al. The international, prospective Glanzmann thrombasthenia registry: Treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Haematologica.* 2015; 100:1031-7.
11. Poon MC, d'Oiron R, Zotz RB, Bindslev N, Di Minno MN, Di Minno G, et al. The international, prospective Glanzmann thrombasthenia registry: Treatment and outcomes in surgical intervention. *Haematologica.* 2015; 100:1038-44.

12. Tarawah A, Owaidah T, Al-Mulla N, Faisal Khanani M, Elhazmi J, Albagshi M, et al. Management of Glanzmann's Thrombasthenia - Guidelines Based on an Expert Panel Consensus from Gulf Cooperation Council Countries. *J Appl Hematol*. 2019;10:1-9.
13. Poon MC. Clinical use of recombinant human activated factor VII (rFVIIa) in the prevention and treatment of bleeding episodes in patients with glanzmann's thrombasthenia. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3:655-64.
14. Albalushi TM, Alzadjali S, Shanmugaonkar M, Alhaddabi H, Pathare A, Raeburn S, et al. Clinical profile and molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia [GT] in the sultanate of Oman. *J Thromb Haemost*. 2007;5 Suppl 2:728-9.
15. Ahmed MA, Al-Sohaibani MO, Al-Mohaya SA, Sumer T, Al-Sheikh EH, Knox-Macaulay H, et al. Inherited bleeding disorders in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Acta Haematol*. 1988;79:202-6.
16. Bashawri L, Qatary A, Fawaz N, Al-Attass RA, Ahmed M. Glanzmann's thrombasthenia. *Bahrain Med Bull* 2005;27:123-8.
17. Bashawri L, Qatary A, Fawaz N, Al-Attass RA, Ahmed M. Glanzmann's thrombasthenia. *Bahrain Med Bull*. 2005;27:123-8.
18. Ai-Barghouthi SK, Ai-Othman A, Lardhi A. Glanzmann's thrombasthenia-spectrum of clinical presentation on Saudi patients in the Eastern Province. *J Family Community Med*. 1997;4:57-61.
19. Nurden AT, Ruan J, Pasquet JM, Gauthier B, Combríe R, Kunicki T, et al. A novel 196Leu to Pro substitution in the beta3 subunit of the alphaIIb beta3 integrin in a patient with a variant form of Glanzmann thrombasthenia. *Platelets*. 2002;13:101-11.
20. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, et al. A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*. 2006;135:603-33.
21. Hayward CP, Rao AK, Cattaneo M. Congenital platelet disorders: Overview of their mechanisms, diagnostic evaluation and treatment. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):128-36.
22. Italian Society for the Study of Hemostasis and Thrombosis. Treatment of bleeding and preparation for maneuvers Invasive In Patients with Platelet Disease and/or Platelet Hereditary or Acquired. [Consultado: 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.siset.org/lineguida/LG4.pdf>
23. Nurden P, Nurden AT. Congenital disorders associated with platelet dysfunctions. *Thromb Haemost*. 2008;99:253-63.
24. Levy JM, Mayer G, Sacrez R, Ruff R, Francfort JJ, Rodier L. Glanzmann-Naegeli thrombasthenia. Study of a strongly endogamous ethnic group. *Ann Pediatr (Paris)*. 1971;18:129-37.
25. Fiore M, Nurden AT, Nurden P, Seligsohn U. Clinical utility gene card for: Glanzmann thrombasthenia. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(10).
26. Bennett JS. Structure and function of the platelet integrin alphaIIb beta3. *J Clin Invest*. 2005;115:3363-9.
27. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood*. 1990;75:1383-95.
28. Nurden AT, Fiore M, Nurden P, Pillois X. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood*. 2011;118:5996-6005.
29. Collier BS, Seligsohn U, Peretz H, Newman PJ. Glanzmann thrombasthenia: new insights from an historical perspective. *Semin Hematol*. 1994;31:301-11.
30. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
31. Kashiwagi H, Kunishima S, Kiyomizu K, Amano Y, Shimada H, Morishita M, et al. Demonstration of novel gain-of-function mutations of alphaIIb beta3: association with macrothrombocytopenia and glanzmann thrombasthenia-like phenotype. *Mol Genet Genomic Med*. 2013;1:77-86.
32. Bury L, Malara A, Gresole P, Balduini A. Outside-in signalling generated by a constitutively activated integrin alphaIIb beta3 impairs proplatelet formation in human megakaryocytes. *PLoS One*. 2012;7:e34449.
33. Lowe GC, Lordkipanidze M, Watson SP; UK GAPP study group. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1663-8.
34. McCraw A, Hillarp A, Echenagucia M. Considerations in the laboratory assessment of haemostasis. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):74-8.
35. Kershaw G, Favaloro EJ. Laboratory identification of factor inhibitors: an update. *Pathology*. 2012;44:293-302.
36. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. *Lab Med*. 2017;48:295-313.
37. Haling JR, Monkley SJ, Critchley DR, Petrich BG. Talin-dependent integrin activation is required for fibrin clot retraction by platelets. *Blood*. 2011;117:1719-22.
38. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of hemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. 2nd Ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010.
39. Tucker KL, Sage T, Gibbins JM. Clot retraction. *Methods Mol Biol*. 2012;788:101-7.
40. Hayward CP, Harrison P, Cattaneo M, Ortel TL, Rao AK. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J Thromb Haemost*. 2006;4:312-9.
41. Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-48.
42. Botero JP, Lee K, Branchford BR, Bray PF, Freson K, Lambert MP, et al. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020;105:888-94.
43. Tsoupras A, Zabetakis I, Lordan R. Platelet aggregometry assay for evaluating the effects of platelet agonists and antiplatelet compounds on platelet function in vitro. *MethodsX*. 2018;6:63-70.
44. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet aggregometry testing: Molecular mechanisms, techniques and clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2017;18:1803.
45. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. *J Thromb Haemost*. 2013;11:183-9.
46. Goodall AH, Appleby J. Flow-cytometric analysis of platelet-membrane glycoprotein expression and platelet activation. *Methods Mol Biol*. 2004;272:225-53.
47. Miller JL. Glycoprotein analysis for the diagnostic evaluation of platelet disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:224-32.
48. Rubak P, Nissen PH, Kristensen SD, Hvas AM. Investigation of platelet function and platelet disorders using flow cytometry. *Platelets*. 2016;27:66-74.
49. Kannan M, Saxena R. Glanzmann's thrombasthenia: an overview. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15:152-65.
50. George JN, Shattil SJ. The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function. *N Engl J Med*. 1991;324:27-39.
51. Coppola A, Di Minno G. Desmopressin in inherited disorders of platelet function. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):31-9.
52. Lozano M, Escolar G, Bellucci S, Monteagudo J, Pico M, Ordinas A, et al. 1-Deamino (8-D-arginine) vasopressin infusion partially corrects platelet deposition on subendothelium in Bernard-Soulier syndrome: the role of factor VIII. *Platelets*. 1999;10:141-5.
53. Nurden AT, Freson K, Seligsohn U. Inherited platelet disorders. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):154-60.
54. Lombardo VT, Sottolotta G. Recombinant activated factor VII combined with desmopressin in preventing bleeding from dental extraction in a patient with glanzmann's thrombasthenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:115-6.
55. Blajchman MA, Beckers EA, Dickmeis E, Lin L, Moore G, Muylle L. Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions. *Transf Med Rev*. 2005;19:259-72.
56. Hong H, Xiao W, Lazarus HM, Good CE, Mailla RW, Jacobs MR. Detection of septic transfusion reactions to platelet transfusions by active and passive surveillance. *Blood*. 2016;127:496-501.
57. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC, et al. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian blood services. *Transfusion*. 2007;47:316-25.
58. Katus MC, Szczepiorkowski ZM, Dumont LJ, Dunbar NM. Safety of platelet transfusion: Past, present and future. *Vox Sang*. 2014;107:103-13.
59. MacLennan S, Williamson LM. Risks of fresh frozen plasma and platelets. *J Trauma*. 2006;60:S46-S50.
60. Santoro C, Rago A, Biondo F, Conti L, Pulcinelli F, Laurenti L, et al. Prevalence of allo-immunization anti-HLA and anti-integrin alphaIIb beta3 in glanzmann thromboasthenia patients. *Haemophilia*. 2010;16:805-12.
61. Fiore M, Firah N, Pillois X, Nurden P, Heilig R, Nurden AT, et al. Natural history of platelet antibody formation against alphaIIb beta3 in a French cohort of glanzmann thrombasthenia patients. *Haemophilia*. 2012;18:e201-9.
62. Williamson LM, Wimperis JZ, Williamson P, Copplestone JA, Gooi HC, Morgenstern GR, et al. Bedside filtration of blood products in the prevention of HLA alloimmunization - a prospective randomized study. *Blood*. 1994;83:3028-35.
63. Slichter SJ. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1861-9.
64. Poon MC, D'Oiron R, Von Depka M, Khair K, Négrier C, Karafoulidou A, et al. Prophylactic and therapeutic recombinant factor VIIa administration to patients with glanzmann's thrombasthenia: Results of an international survey. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1096-103.
65. Male C, Koren D, Eichelberger B, Kaufmann K, Panzer S. Monitoring survival and function of transfused platelets in Glanzmann thrombasthenia by flow cytometry and thrombelastography. *Vox Sang*. 2006;91:174-7.

66. Weeterings C, De Groot PG, Adelmeijer J, Lisman T. The glycoprotein Ib-IX-V complex contributes to tissue factor-independent thrombin generation by recombinant factor VIIa on the activated platelet surface. *Blood*. 2008;112:3227-33.
67. Lisman T, Moschatsis S, Adelmeijer J, Nieuwenhuis HK, De Groot PG. Recombinant factor VIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired alpha IIb beta 3 deficiency to endothelial cell matrix and collagen under conditions of flow via tissue factor-independent thrombin generation. *Blood*. 2003;101:1864-70.
68. Lisman T, Adelmeijer J, Heijnen HF, De Groot PG. Recombinant factor VIIa restores aggregation of alphaIIb beta3-deficient platelets via tissue factor-independent fibrin generation. *Blood*. 2004;103:1720-7.
69. Fiore M, d'Oiron R, Pillois X, Alessi MC. Anti- α IIb β 3 immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations. *Br J Haematol*. 2018;181:173-82.
70. Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF, et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia*. 2004;10:352-9.
71. Berrettini M, Mariani G, Schiavoni M, Rocino A, Di Paolantonio T, Longo G, et al. Pharmacokinetic evaluation of recombinant, activated factor VII in patients with inherited factor VII deficiency. *Haematologica*. 2001;86:640-5.
72. Tarawah A, Owaidah T, Al-Mulla N, Khanani MF, Elhazmi J, Albagshi M, et al. Management of Glanzmann's Thrombasthenia – Guidelines based on an expert panel consensus from gulf cooperation council countries. *Appl Hematol J*. 2019;10(1):1-9.
73. Tarawah AM, Al-Hawsawi ZM, Zolaly MA. Glanzmann thrombasthenia in children; at Al-Madinah, Saudi Arabia; a Single Center Experience. Abstract No. 110. Cairo, Egypt: Presented to 20th Congress of International Society of Haematology (ISH) European and African Division (EAD); 2009.
74. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2016;176:365-94.
75. Nurden AT, Pillois X, Fiore M, Alessi MC, Bonduel M, Dreyfus M, et al. Expanding the mutation spectrum affecting α IIb β 3 integrin in Glanzmann thrombasthenia: screening of the ITGA2B and ITGB3 genes in a large international cohort. *Hum Mutat*. 2015;36:548-61.
76. Siddiq S, Clark A, Mumford A. A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia*. 2011;17:e858-e69.
77. Stevens RF, Meyer S. Fanconi and Glanzmann: the men and their works. *Br J Haematol*. 2002;119:901-4.
78. Lak M, Scharling B, Blemings A, Sharifian R, Daraee A, et al. Evaluation of rFVIIa (NovoSeven) in Glanzmann patients with thromboelastogram. *Haemophilia*. 2008;14:103-10.
79. Ito K, Yoshida H, Hatoyama H, Matsumoto H, Ban C, Mori T, et al. Antibody removal therapy used successfully at delivery of a pregnant patient with Glanzmann's thrombasthenia and multiple anti-platelet antibodies. *Vox Sanguinis*. 1991;61:40-6.