

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario
"Dr. José Eleuterio González"



**"ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA TROMBOCITOSIS EN PEDIATRÍA. UN
ESTUDIO DE MÉXICO"**

Por:

DR. MARCO ANTONIO FLORES HEREDIA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

ENERO 2022

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres Marco y Mayra, y a mis hermanos David, Sofía, Gerardo, Paulina y Eduardo, quienes han sido testigos y motor en mi formación como médico especialista. Gracias por su apoyo incondicional.

A todo el equipo de investigación que trabajó con gran compromiso en la elaboración de este proyecto.

Al doctor Óscar, mi mentor y asesor de tesis, y a los médicos pasantes Carlos, Valeria y Wendy, que hicieron este trabajo posible.

Gracias totales.

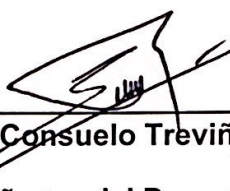
“ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA TROMBOCITOSIS EN PEDIATRÍA. UN ESTUDIO DE MÉXICO.”

Aprobación de la tesis:



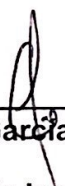
Dr. Med. Oscar González Llano

Director de la tesis



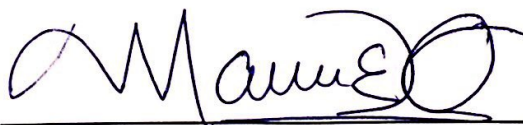
Dr. Med. Consuelo Treviño Garza

Coordinador de Enseñanza del Departamento de Pediatría



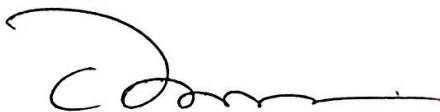
Dr. Fernando García Rodríguez

Coordinador de investigación



Dr. Med. Manuel Enrique de la O Cavazos

Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. Med Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.....	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	18
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	19
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN.....	20
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
Capítulo VII	
7. RESULTADOS.....	25
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN.....	35
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.....	40

Capitulo X

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41
-------------------------------------	----

Capitulo XI

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	46
---------------------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

Tablas	Página
Tabla 1.....	26
Tabla 2.....	26
Tabla 3.....	27
Tabla 4.....	27
Tabla 5.....	28
Tabla 6.....	29
Tabla 7.....	31
Tabla 8.....	32
Tabla 9.....	33

Figuras	Página
Figura 1.....	25
Figura 2.....	34
Figura 3.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS.

TPO: Trombopoyetina.

ARN: Ácido ribonucleico

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

EHI: Encefalopatía hipóxico - isquémica

SNC: Sistema nervioso central

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LNH: Linfoma No Hodgkin

VCM: Volumen corpuscular medio

HCM: Hemoglobina corpuscular media

UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica

IL-6: Interleucina 6

PTI: Púrpura trombocitopénica inmune

PO: Postoperado

CAPÍTULO I.

RESUMEN.

Introducción: La trombocitosis se define como un conteo plaquetario $>400,000/\mu\text{l}$ en sangre periférica. La prevalencia de trombocitosis en niños varía de un 6 – 15 %, y es un hallazgo frecuente en la población infantil. En la población pediátrica, la trombocitosis es en la mayoría de los casos de causa benigna, siendo la trombocitosis secundaria la causa principal, por un proceso reactivo debido a un proceso infeccioso, anemia, malignidad, daño a tejidos blandos, procesos quirúrgicos, entre otros. Actualmente con la mayor precisión del contador de células sanguíneas, su detección ha aumentado de forma importante. Esto plantea preguntas sobre la posible causa y sus implicaciones clínicas; sin embargo, en nuestro país no existen estudios que describan la prevalencia y las principales causas de trombocitosis en niños.

Objetivos: Estimar la incidencia y las principales causas de trombocitosis en pacientes pediátricos del Hospital Universitario, así como describir la asociación entre el curso clínico de los pacientes hospitalizados con el grado de severidad de la trombocitosis.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo y descriptivo en el Hospital “Dr. José E. González” de Monterrey, Nuevo León, Méx, el cual se llevó a cabo desde el mes de agosto 2020 hasta abril 2021. Se analizó el curso clínico de 903 pacientes ingresados al hospital, con edades desde recién nacido hasta 15 años, que contaron con al menos una biometría hemática, indicada por el médico tratante.

Resultados: La incidencia global de trombocitosis en pacientes pediátricos hospitalizados fue de 19.7%, siendo los lactantes el grupo etáreo con mayor incidencia con 29.4 % al momento del ingreso. De forma global el tipo de severidad de la trombocitosis al ingreso, en su mayoría fue leve en un 94% y moderada en 6%. Solo 5 pacientes presentaron trombocitosis severa y/o extrema durante la estancia intrahospitalaria ($>900,000$ plaquetas por mm^3), de los cuales el 100% requirió manejo en unidad de terapia intensiva y falleció el 60%.

La causa más común de trombocitosis fue infecciosa (32%), seguida de eventos que involucran lesión a tejidos blandos (23.6%). No se encontró predominancia de género para esta entidad. La mediana de tiempo de resolución del primer evento de trombocitosis fue de 10 días.

Conclusiones: La trombocitosis secundaria es el tipo más común, presente en 19.7% de los niños ingresados en nuestro hospital, siendo las infecciones la principal causa en pacientes pediátricos hospitalizados.

CAPÍTULO II.

INTRODUCCIÓN

Fisiopatología de la megacariopoyesis, producción de plaquetas y trombocitosis

Las plaquetas son fragmentos de células sanguíneas, con un tamaño de 3.6 x 0.7 μm . Tienen un papel central en los procesos de hemostasia y trombosis. Además, juegan un gran papel en la defensa del sistema inmune innato, como moduladores de la respuesta inflamatoria, y están involucrados en el proceso de cicatrización de heridas y en metástasis hematógicas. Éstas son liberadas a la circulación como fragmentos anucleados de megacariocitos en la médula ósea (1, 36).

Cuando existe un daño en la pared endotelial vascular, se reclutan las plaquetas de la circulación hacia la matriz subendotelial, formando un tapón hemostático para cerrar el derrame de la pared vascular. Las plaquetas forman un trombo en los sitios de ruptura de placa aterosclerótica, y pueden desencadenar infartos cardiacos y eventos vasculares cerebrales. La inmovilización de las plaquetas en los sitios de lesión vascular requiere interacciones específicas de adhesión y agregación (1).

La trombopoyetina y su receptor tienen un rol importante en la patogenia de la trombocitosis. La trombopoyetina es el regulador de la formación de plaquetas. Actúa en el compromiso de las células troncales hematopoyéticas tempranas y progenitoras hacia una diferenciación específica de linaje. También estimula la proliferación de

células progenitoras de megacariocitos comprometidas y su diferenciación de megacarioblastos a megacariocitos (3,4). Sin embargo, la trombopoyetina parece no ser requerida para la formación de megacariocitos proplaquetarios, en el paso final de la trombopoyesis (5).

La actividad de la trombopoyetina es mediada a través de su unión a su receptor específico. Debido a que el receptor de trombopoyetina fue caracterizado antes de que la trombopoyetina fuera identificada como su ligando, el receptor de la trombopoyetina es aún conocido por su acrónimo c-mpl, por el homólogo celular de un complejo de retrovirus que induce una leucemia mieloproliferativa. C-mpl se expresa en células CD34+, células progenitoras hematopoyéticas pluripotentes, megacariocitos, plaquetas y células endoteliales (6,7).

El conocimiento actual de la regulación de la trombopoyetina es basado en la relación entre los niveles de expresión del gen de la trombopoyetina, concentraciones circulantes de trombopoyetina, y la presencia de células que expresan c-mpl. La trombopoyetina es expresada de forma primaria en el hígado y, en una menor extensión en los riñones, en la médula ósea y otros órganos (8-10). La expresión de ARN mensajero de trombopoyetina hepática no cambia con la presencia de trombocitopenia, implicando que la producción de trombopoyetina es primariamente constitutiva (11). Esto también implica que las células que expresan c-mpl tienen un papel en la regulación de las concentraciones proteicas de trombopoyetina (1).

Los receptores funcionales de trombopoyetina remueven la trombopoyetina por absorción e internalización del complejo de superficie celular. El concepto de una regulación mediada por terminación celular de la trombopoyetina ha sido confirmado por varios estudios acerca de las concentraciones de trombopoyetina, la actividad de megacariocitos y los recuentos plaquetarios en neonatos, niños y adultos. Las concentraciones circulantes de trombopoyetina se elevan si la trombocitopenia resulta de una megacariopoyesis reducida (13). Por otro lado, las concentraciones de trombopoyetina son normales o en el rango superior normal si la trombocitopenia resulta de una destrucción plaquetaria (14,15).

Las células del estroma de la médula ósea son un sitio adicional de producción de trombopoyetina (9). En contraste con el hígado, la expresión del gen de la trombopoyetina es regulado por las células del estroma en respuesta a la trombopoyetina. Aunque no se ha identificado con exactitud los tipos celulares estromales que expresan trombopoyetina, algunos estudios en cultivos de médula ósea primaria han demostrado que algunas proteínas alfa-granulares de plaquetas están involucradas en la regulación del proceso (16).

Algunos estudios han encontrado que la regulación de la trombopoyetina en el hígado es más compleja que lo previamente pensado, particularmente en el caso de la trombocitosis (17). Diferente al modelo aceptado, las concentraciones de trombopoyetina no se correlacionan inversamente con la masa de las plaquetas en la trombocitosis reactiva (18,19).

En algunas mediciones longitudinales de trombopoyetina en lactantes y niños con infección aguda se ha mostrado que la elevación de las concentraciones circulantes de trombopoyetina precede a la trombocitosis (20). También se ha encontrado evidencia de que la citocina proinflamatoria interleucina-6 (IL-6) aumenta la expresión génica de trombopoyetina en hepatocitos humanos y en células endoteliales de hígado murino (21-23). Sin embargo, otras citocinas, como IL-1, IL-11 y el factor de necrosis tumoral alfa no modulan la expresión del gen de la trombopoyetina en células hepáticas (22). En unos estudios se ha confirmado que la trombocitosis reactiva inducida por lipopolisacáridos bacterianos ocasiona un aumento en la producción hepática de trombopoyetina (24).

Trombocitosis: definición y clasificaciones

La trombocitosis se define como una elevación de la cuenta plaquetaria. En los niños la cifra normal de plaquetas no varía según la edad, considerándose dentro de los rangos adecuados las mismas cifras que en la población adulta (3) (13).

La definición de una cuenta plaquetaria normal va de 150 a 450 mil células por mm^3 . Este rango es aceptado para neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes sanos (33, 35).

Para considerar las características e implicaciones clínicas de la trombocitosis y compararla con los datos publicados, se ha considerado una clasificación de trombocitosis arbitraria. Se define a la trombocitosis leve a una cuenta plaquetaria entre 400 y 700 mil/ mm^3 , trombocitosis moderada a la cuenta entre 700 y 900 mil/ mm^3 ,

trombocitosis severa arriba de 900 mil/mm³ y trombocitosis extrema arriba de 1000 mil plaquetas/mm³ (33, 35).

De acuerdo con su etiología, la trombocitosis puede ser dividida en primaria o esencial y en secundaria o reactiva. La trombocitosis primaria es una enfermedad causada por anomalías policlonales de células de tipo hematopoyéticas o debido a defectos en la producción y fisiología de la trombopoyetina. El tratamiento para los pacientes con trombocitosis primaria es el manejo con citorreductores, por ejemplo la hidroxiurea. En este tipo de trombocitosis los eventos trombóticos y el sangrado son las complicaciones más graves (32). Afortunadamente, en Pediatría, esta entidad es un fenómeno extremadamente raro (1 en 1 millón) (31,32).

La trombocitosis secundaria es la forma más común tanto en adultos como en niños, causada por una megacariopoyesis estimulada debido a diversos trastornos hematológicos y no hematológicos (1). Este tipo de trombocitosis es resultado de un incremento en la trombopoyesis por un proceso reactivo debido a una infección, procesos inflamatorios agudos o crónicos, anemia, enfermedades malignas, daño a tejidos blandos, procesos quirúrgicos, entre otros (30). Se cree que los mecanismos subyacentes de la trombocitosis secundaria pueden explicarse por la regulación positiva de la expresión de trombopoyetina (TPO), el regulador clave de la producción de plaquetas en los seres humanos, ya que la expresión hepática de ARN mensajero de TPO aumenta en los procesos inflamatorios (8).

De las trombocitosis secundarias, las principales causas reportadas en otros países son las infecciones de origen viral y bacteriano, siendo las infecciones del sistema respiratorio la causa más común, que representan un 60-80 % (33). Los pacientes con trombocitosis secundaria no requieren tratamiento antiplaquetario ya que ésta se resolverá una vez que se trate la patología de base (35).

Relevancia de la trombocitosis

La incidencia de trombocitosis reactiva se ha estimado en 6-15% en niños hospitalizados y es un hallazgo frecuente en la población infantil, siendo más común en los niños menores de 2 años, quienes representan hasta un 60% de todos los casos (29-31). La variación en la incidencia puede ser debido a las diferencias en la definición de trombocitosis, el ambiente del estudio donde se incluyen pacientes ambulatorios, hospitalizados o ambos, la aparición epidémica de infecciones y otros factores (2,25).

En la mayoría de los niños con trombocitosis reactiva, alrededor de 72-86% de ellos, se presenta una trombocitosis leve. La trombocitosis moderada se presenta en 6-8% de los niños con trombocitosis reactiva, mientras que solo 0.5-3% presentan trombocitosis severa (2,25-28).

El perfeccionamiento de las técnicas analíticas ha permitido una mayor detección de trombocitosis, y tomando en consideración el rol tan importante de las plaquetas en el sistema de coagulación y en la defensa antimicrobiana del huésped, se han planteado interrogantes acerca de posibles etiologías e implicaciones clínicas (33, 38).

Se han realizado pocos estudios de investigación sobre las circunstancias clínicas que rodean a la trombocitosis en niños en otros países, reportando diferentes etiologías en cada país (33). Parece haber variaciones geográficas en las causas de trombocitosis. Por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki se informó como una causa común de trombocitosis en un estudio en Japón (34), aunque no se reportó lo mismo, por ejemplo en India, en donde reportan infecciones virales del tracto respiratorio como la causa principal (30). Por lo tanto, es probable que el espectro de causas sea diferente en México. Existe poca literatura en nuestro país sobre trombocitosis y no hay ningún estudio que describa esta entidad en la población pediátrica.

Por otro lado, algunos estudios han encontrado una asociación entre la severidad de la trombocitosis con la severidad de ciertas enfermedades, mientras que otros reportes no encuentran relación alguna. Además, se han encontrado reactantes de fase aguda elevados en pacientes con trombocitosis reactiva, por lo que hace falta determinar el rol de la trombocitosis secundaria en enfermedades pediátricas.

La biometría hemática es una herramienta diagnóstica ampliamente utilizada durante el abordaje inicial del paciente, por lo tanto sería factible el estudio del perfil plaquetario del niño enfermo para conocer la epidemiología, etiologías asociadas y variaciones por edad de la trombocitosis en pediatría.

En base a lo anteriormente mencionado se plantea la posibilidad de que la trombocitosis podría ser un factor que pueda indicar la gravedad de la enfermedad que presenten los pacientes, así como un marcador de utilidad para predecir la duración de la estancia intrahospitalaria.

CAPÍTULO III.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

La incidencia global de trombocitosis en niños de cualquier edad al ingreso y durante el internamiento hospitalario es mayor al 15%

Hipótesis nula

La incidencia global de trombocitosis en niños de cualquier edad al ingreso y durante el internamiento hospitalario es igual o menor al 15%

CAPÍTULO IV.

OBJETIVOS

Objetivo principal.

Estimar la incidencia y las principales causas de trombocitosis en pacientes pediátricos del Hospital Universitario

Objetivos secundarios

1.Describir la asociación entre el curso clínico de los pacientes hospitalizados con el grado de severidad de la trombocitosis.

2.Evaluar la epidemiología de la trombocitosis de acuerdo con la edad, sexo y etapa de crecimiento y desarrollo.

3.Estimar el tiempo de resolución del primer evento de trombocitosis identificado.

CAPÍTULO V.

JUSTIFICACIÓN

RAZÓN: La trombocitosis es un hallazgo común en la población pediátrica, con una prevalencia reportada en otros países que va de un 6 a 15 %

BENEFICIO: Conocer el curso clínico y las principales etiologías de la trombocitosis en nuestra población pediátrica, para orientar el abordaje médico de manera más eficiente y costo-efectiva, tomando en cuenta las características epidemiológicas de nuestra población. Además, la trombocitosis podría ser un factor de gravedad de la enfermedad que presenten los pacientes, así como un factor predictor de la duración de la estancia intrahospitalaria o el pronóstico médico.

RELEVANCIA: No existen estudios que reporten la prevalencia ni caracterización etiológica de la trombocitosis en niños mexicanos.

CAPÍTULO VI.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal. Se llevó a cabo en el servicio de Pediatría del Hospital “Dr. José Eleuterio González”, en Monterrey, Nuevo León, México. Se recabaron los datos de la biometría hemática de 903 pacientes entre 0 y 15 años, durante el periodo de agosto del 2020 a abril del 2021.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes entre 0 y 15 años que se encontraran en las diferentes áreas del servicio de Pediatría: urgencias, sala de cuneros, pisos de internamiento de preescolares y terapia quirúrgica, así como a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica y Neonatal (UTIP y UCIN).
- Contar con al menos una biometría hemática por indicación del médico tratante.

- **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que no contarán con consentimiento y/o asentimiento informado.

METODOLOGÍA

La descripción del diseño de este estudio consistió empezando por un análisis de las variables obtenidas, como son la edad, sexo y diagnóstico de los pacientes que ingresaban al estudio. Se recabaron los datos de las biometrías hemáticas de cada paciente, y se estudiaron los siguientes parámetros: hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), leucocitos (WBC) y plaquetas.

Se clasificó el estado plaquetario de la siguiente manera: cuenta plaquetaria normal entre 150 y 400 mil/mm³, trombocitosis leve a la cuenta plaquetaria entre 400 y 700 mil/mm³, trombocitosis moderada a la cuenta entre 700 y 900 mil/mm³, trombocitosis severa entre 900 y 1000 mil/mm³, y trombocitosis extrema por encima de 1000 mil plaquetas/mm³.

Se clasificó a los pacientes por edad en los siguientes grupos etáreos: recién nacidos desde el primer día de vida hasta los 28 días de nacido, lactantes desde el primer mes hasta los 2 años, preescolares entre 2 y 5 años, escolares entre 6 y 11 años, y adolescentes entre 12 a 15 años.

Se identificó a aquellos pacientes que presentaban rangos de anemia según los rangos de hemoglobina para la edad, y a su vez se clasificó el tipo de anemia, según el VCM y HCM, en los tipos microcítica, normocítica o macrocítica.

Se clasificó a las cifras de leucocitos totales, en tres estados: leucopenia, normal o leucocitosis, según los rangos de leucocitos para la edad.

Se recabaron los datos en la base creada y se determinó la incidencia de pacientes con trombocitosis de forma global y por grupos etáreos. Se resguardaron los números de expedientes y no se utilizó el nombre o número de registro de los pacientes para el manejo de datos. Los datos se vaciaron en una base de datos a la cual solo el investigador principal tenía acceso, cumpliendo cabalmente con las leyes de protección de datos de los participantes.

La participación de los pacientes fue completamente voluntaria, otorgándole el derecho a los padres o tutores de los pacientes sobre la decisión de ser incluidos en el proyecto de investigación. Así mismo, se respondieron y aclararon todo tipo de dudas a los participantes y sus familiares.

El estudio fue sometido, evaluado y aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el nombre de “Análisis prospectivo de la trombocitosis en Pediatría. Un estudio de México” y con clave de registro: PE20-00016.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de la muestra: Utilizando una fórmula para una población estratificada por grupo y considerando la prevalencia de trombocitosis por grupo de edad, con una confianza del 95% y una precisión de 5%, se requiere una muestra mínima de 888 pacientes con biometría hemática.

Se reportaron frecuencias y porcentajes para variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas.

En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se analizaron las variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrada de Pearson. Para comparar variables cuantitativas se utilizó la prueba de ANOVA/ Kruskal-Wallis.

Se estimó la mediana de tiempo de resolución de trombocitosis por medio de curvas de Kaplan-Meier. La comparación de tiempo de resolución entre grupos se realizó con la prueba de log-rank.

Se considerarán significativos los valores de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.

CAPÍTULO VII.

RESULTADOS

Se incluyeron 903 pacientes que cumplieron los criterios de selección, 522 (57.8%) varones y 381 (42.2%) mujeres. Del total, 285 (31.6%) fueron neonatos, 143 (15.8%) lactantes, 191 (21.2%) preescolares, 192 (21.3%) escolares y 92 (10.2%) adolescentes (Figura 1).

Del total de pacientes del estudio, 178 (19.7%) presentaron trombocitosis en algún momento de su estancia hospitalaria, ya sea desde el momento del ingreso y/o durante el internamiento.



Figura 1. Distribución de pacientes ingresados al estudio por grupos de edad.

De los 903 pacientes que ingresaron al estudio, 98 (10.8%) ingresaron con trombocitosis. En la tabla 1 se reportan las prevalencias del estado plaquetario al ingreso por grupo de edad. Al ingreso, la prevalencia de trombocitosis fue mayor en lactantes (29.4%), seguido de preescolares (11.5%).

Tabla 1. Incidencia de trombocitosis al ingreso por grupos de edad.

Grupo	Total de pacientes	Trombocitosis al ingreso
Neonatos	285	16 (5.6%)
Lactantes	143	42 (29.4%)
Preescolares	191	22 (11.5%)
Escolares	192	14 (7.3%)
Adolescentes	92	4 (4.3%)
Total	903	98 (10.9%)

Se seleccionaron los 178 pacientes que presentaron trombocitosis, ya sea desde el momento del ingreso y/o durante su estancia intrahospitalaria, que representan el 19.7% de la población del estudio. De forma global, el grupo etáreo con mayor incidencia de trombocitosis fue el de los lactantes, representando un 33.7% de la población; es decir, 1 de cada 3 pacientes con elevación plaquetaria fueron niños con edades comprendidas entre 2 y 5 años (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de trombocitosis al ingreso y durante el internamiento por edad.

Grupo	Total de trombocitosis
Neonatos	42 (23.6%)
Lactantes	60 (33.7%)
Preescolares	35 (19.7%)
Escolares	29 (16.3%)
Adolescentes	12 (6.7%)
Total	178 (19.7%)

De éstos, 59% fueron hombres y 41% mujeres. No encontramos predominancia de género de trombocitosis por grupo de edad. La mediana de estancia hospitalaria global fue de 9 (1-19) días, y fue mayor en neonatos (14.5 [8-30] días) y en adolescentes (14.5 [1-25.2] días) ($P = 0.004$) (Tabla 3).

Tabla 3. Aparición de eventos de trombocitosis por grupo de edad.

Variable	Global	Neonatos	Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes	P
Sexo							0.196
<i>Femenino</i>	73 (41%)	17 (40.5%)	31 (51.7%)	12 (34.2%)	8 (27.6%)	5 (41.7%)	
<i>Masculino</i>	105 (59%)	25 (59.5%)	29 (48.3%)	23 (65.8%)	21 (72.4%)	7 (58.3%)	
Días de estancia	9 (1-19)	14.5 (8-30)	3.5 (0-13)	6 (1-21)	10 (2.5-16)	14.5 (1-25.2)	0.004

En 98 pacientes (55.1%) se identificó trombocitosis al ingreso, y en 111 (62.4%) se identificó algún evento de trombocitosis durante su estancia hospitalaria, de los cuales 80 (79.1%) pacientes no ingresaron con trombocitosis (Tabla 4).

Tabla 4. Aparición de eventos de trombocitosis por grupo de edad.

Variable	Global	Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente	P
Aparición de trombocitosis							
<i>Al ingreso</i>	98 (55.1%)	16 (38.1%)	42 (70%)	22 (62.9%)	14 (48.3%)	4 (33.3%)	0.007
<i>Posterior al ingreso</i>	111 (62.4%)	33 (78.6%)	30 (50%)	19 (54.3%)	20 (69%)	9 (75%)	0.027

El primer evento de trombocitosis fue más frecuentemente de tipo leve (94.4%). Además, 109 (61.2%) pacientes egresaron con trombocitosis sin resolución. Los lactantes fueron el grupo de edad con mayor proporción de egresos sin resolución del evento ($P = 0.003$) (Tabla 5).

Tabla 5. Aparición de eventos de trombocitosis por grupo de edad.

Variable	Global	Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente	P
Primer evento de trombocitosis	-						0.699
<i>Leve</i>	168 (94.4%)	39 (92.9%)	56 (93.3%)	33 (94.3%)	29 (100%)	11 (91.7%)	
<i>Moderado</i>	10 (5.6%)	3 (7.1%)	4 (6.7%)	2 (5.7%)	0 (0%)	1 (8.3%)	
<i>Severa</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trombocitosis al egreso	109 (61.2%)	20 (47.6%)	48 (80%)	21 (60%)	13 (44.8%)	7 (58.3%)	0.003

En nuestro estudio encontramos que 5 pacientes (2.8%) presentaron durante su estancia intrahospitalaria trombocitosis de tipo severa y/o extrema, y el 100% requirió ingreso a terapia intensiva, estando bajo ventilación mecánica y con apoyo aminérgico. Tres de éstos (60%) fallecieron. Los 5 pacientes ingresaron con niveles plaquetarios que iban desde trombocitopenia hasta trombocitosis leve y durante su estancia intrahospitalaria presentaron cifras plaquetarias $>900,000$ y posteriormente requirieron ingreso a UTIP. Los diagnósticos fueron: PTI crónica + PO esplenectomía, Linfocitosis hemofagocítica, miocardiopatía no compacta, ameloblastoma + PO hemimandibulectomía y hemofilia + hemorragia intracraneal.

Sesenta y dos (34.8%) pacientes presentaron anemia asociada a su primer evento de trombocitosis, y la anemia asociada fue más frecuente en neonatos (52.3%, $P = 0.023$). De forma global el tipo de anemia asociada más frecuente fue normocítica (61.3%), sin embargo, en neonatos la anemia asociada más frecuente fue de tipo microcítica (54.5%), siendo ésta la menos frecuente en el resto de los grupos de edad ($P < 0.001$).

Por otro lado, 31 (17.4%) pacientes presentaron una alteración leucocitaria asociada a su primer evento de trombocitosis. En neonatos se presentó más frecuentemente una alteración leucocitaria, predominantemente leucopenia en el 50% (Tabla 6).

Tabla 6. Presencia de anemia y alteraciones leucocitarias con el primer evento de trombocitosis

Variable	Global	Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente	P
Anemia	62 (34.8%)	22 (52.3%)	15 (25%)	15 (42.8%)	8 (27.6%)	2 (16.7%)	0.023
Tipo de anemia							<0.001
<i>Microcítica</i>	14 (22.6%)	12 (54.5%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Macrocítica</i>	10 (16.1%)	2 (9.1%)	6 (40%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Normocítica</i>	38 (61.3%)	8 (36.4%)	8 (53.3%)	12 (80%)	8 (100%)	2 (100%)	
Alteración leucocitaria							<0.001
<i>Leucocitosis</i>	7 (3.9%)	5 (11.9%)	2 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Leucopenia</i>	24 (13.5%)	21 (50%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<i>Sin alteración</i>	147 (82.6%)	16 (38.1%)	55 (91.6%)	35 (100%)	29 (100%)	12 (100%)	

Las principales etiologías de trombocitosis de forma general fueron infecciosas (32%), lesión a tejidos (23.6%), idiopática (14.6%) y perinatal (12.4%). De las causas infecciosas, predominaron las respiratorias (22.8%) y sepsis (22.8%). En pacientes con lesión a tejidos, fueron más predominantes las causas traumáticas (50%) y quemaduras (21.4%). Por otro lado, de las causas perinatales, predominó el síndrome de dificultad respiratoria (63.6%). En 8.4%, las trombocitosis se relacionaron con crisis convulsivas, y las causas hemato-oncológicas fueron las menos frecuentes, en 6.2% (Tabla 7).

Tabla 7. Causas relacionadas con el evento de trombocitosis

Etiología	N (%)
1. Infeccioso	57 (32%)
<i>respiratorio</i>	13 (22.8%)
<i>sepsis</i>	12 (22.8%)
<i>tejidos blandos</i>	8 (14%)
<i>urológico</i>	8 (14%)
<i>otros</i>	8 (14%)
<i>gastrointestinal</i>	3 (5.3%)
<i>exantemáticas</i>	2 (3.5%)
<i>neurológica</i>	2 (3.5%)
2. Lesión a tejidos	42 (23.6%)
<i>trauma</i>	21 (50%)
<i>quemaduras</i>	9 (21.4%)
<i>Ingesta de tóxicos</i>	6 (14.3%)
<i>posquirúrgico</i>	3 (7.1%)
<i>pancreatitis</i>	2 (4.8%)
<i>Otras</i>	1 (2.4%)
3. Idiopática	26 (14.6%)
4. Perinatal	22 (12.4%)
<i>SDR</i>	14 (63.7%)
<i>Metabólica</i>	5 (22.8%)
<i>EHI</i>	1 (4.5%)
<i>Ictericia</i>	1 (4.5%)
<i>otras</i>	1 (4.5%)
5. Convulsiones	15 (8.4%)
6. Hemato - oncológicas	11 (6.2%)
<i>Tumor SNC</i>	3 (27.3%)
<i>Tumor musculoesquelético</i>	3 (27.3%)
<i>Leucemia aguda</i>	2 (18.1%)
<i>Linfomatosis</i>	1 (9.1%)
<i>Anemia</i>	1 (9.1%)
<i>LNH</i>	1 (9.1%)
7. Síndrome nefrótico	4 (2.2%)
8. Postesplenectomía	1 (0.6%)

Las causas de trombocitosis por grupo etáreo fueron las siguientes:

En los neonatos predominaron las causas perinatales (51.2%) e infecciosas (41.9%). En lactantes, la etiología más frecuente fue de tipo idiopática (31.7%). En preescolares, la etiología más frecuente fue infecciosa (44.1%), mientras que en escolares y adolescentes, fue más frecuentemente relacionada a lesión a tejidos (48.3% y 41.7%, respectivamente) (Tabla 8).

Tabla 8. Etiologías relacionadas al primer evento de trombocitosis por edades

Etiología	Neonatos	Lactantes	Preescolares	Escolares	Adolescentes
Infeccioso	18 (41.9%)	14 (23.3%)	15 (44.1%)	8 (27.6%)	2 (16.7%)
Lesión a tejido	0 (0%)	12 (20%)	11 (32.4%)	14 (48.3%)	5 (41.7%)
Idiopática	2 (4.7%)	19 (31.7%)	1 (2.9%)	2 (6.9%)	2 (16.7%)
Perinatal	22 (51.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Convulsiones	0 (0%)	12 (20%)	2 (5.9%)	1 (3.4%)	0 (0%)
Hemato-oncológico	0 (0%)	3 (5%)	3 (8.8%)	3 (10.3%)	2 (16.7%)
Síndrome nefrótico	1 (2.3%)	0 (0%)	2 (5.9%)	1 (3.4%)	0 (0%)
postesplenectomía	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8.3%)

La mediana de tiempo de resolución del primer evento de trombocitosis fue 10 (IC 95%, 8.2-11.7) días (Figura 2). No encontramos diferencias en la mediana estimada de tiempo de resolución del primer evento de trombocitosis por grupo de edad (P=0.721, figura 3). En 12 (6.7%) pacientes, identificamos una reaparición de la trombocitosis posterior a su resolución durante su estancia hospitalaria. Además, en 46 (25.8%) pacientes del total de los pacientes que tuvieron un evento de trombocitosis durante su estancia identificamos algún reintegro posterior, siendo más

frecuente en el grupo de preescolares ($P=0.007$) (tabla 6). De los 98 pacientes que ingresaron con trombocitosis, 68 (69.4%) fueron egresados con trombocitosis, y 14 (14.2%) tuvieron un reingreso posterior. Diecinueve (41.3%) de los pacientes que reingresaron fueron egresados con trombocitosis (Tabla 9).

Tabla 9. Resolución, reaparición y reingresos asociados al primer evento de trombocitosis

Variable	Global	Neonato	Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescen	P
Mediana de tiempo en resolución de trombocitosis (primer evento)	10 (IC 95%, 8.2-11.7)	8 (IC 95%, 3.2-12.7)	10 (IC 95%, 2.1-17.8%)	8 (IC95%, 2.4-13.5)	11 (IC 95%, 9.0-12.9%)	11 (IC 95%, 7.6-14.3)	0.721
Reaparición de trombocitosis	12 (6.7%)	3 (7.1%)	3 (5%)	5 (14.3%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0.209
Reingreso	46 (25.8%)	11 (26.2%)	14 (23.3%)	18 (51.4%)	2 (6.9%)	1 (8.3%)	0.007

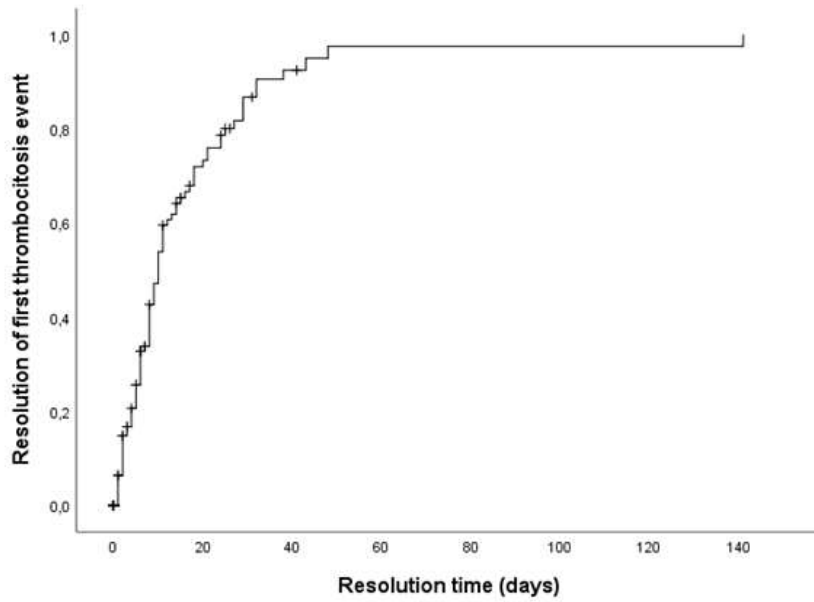


Figura 2. Tiempo estimado de resolución del primer evento de trombocitosis.

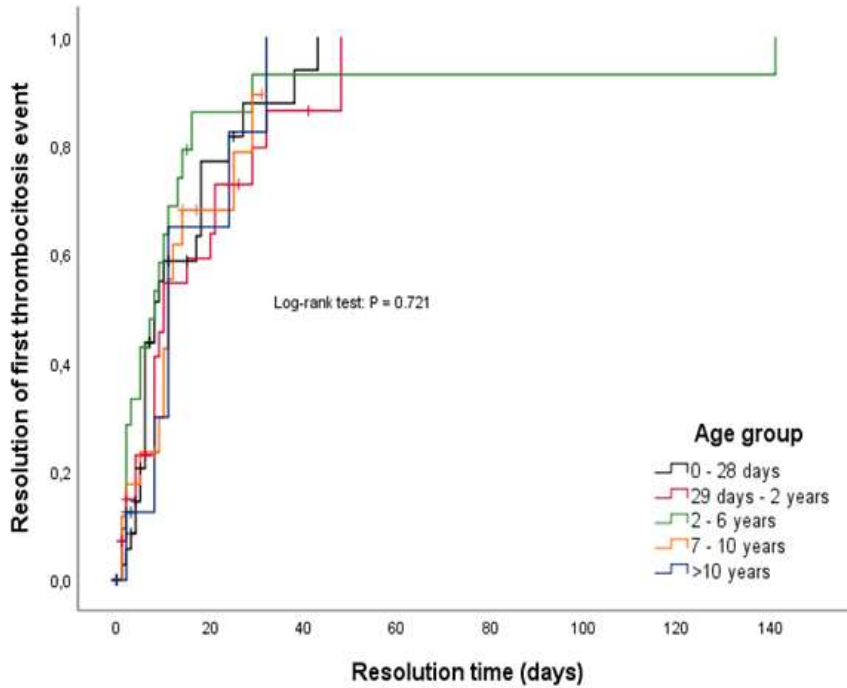


Figura 3. Tiempo estimado de resolución del primer evento de trombocitosis por grupos de edad.

CAPÍTULO VIII.

DISCUSIÓN

La trombocitosis se ha manejado por mucho tiempo como un hallazgo de laboratorio incidental, sin ser considerado como un factor pronóstico de la enfermedad, sobre todo en pacientes pediátricos. La evidencia es que no hay muchos estudios científicos a larga escala que se enfoquen en la significancia clínica de la trombocitosis en pacientes pediátricos (33).

Según las investigaciones en diferentes países, la incidencia de trombocitosis reactiva se ha estimado en 6-15% en los niños hospitalizados y es un hallazgo frecuente en la población infantil (29-31). En nuestro estudio prospectivo se encontró que la incidencia de trombocitosis de pacientes pediátricos es de 19.7%. Esto representa 1 de cada 5 niños hospitalizados, siendo un porcentaje superior a lo que se reporta en otros países del mundo (1, 6, 14).

Diversos estudios reportan que hasta el 60% de los niños con trombocitosis se encuentran en el rango de edades desde recién nacidos hasta los 2 años (1, 6), lo cual coincide con este estudio, donde encontramos que los grupos de recién nacidos y lactantes representan un 57.3% de los pacientes con trombocitosis. Se piensa que este fenómeno es debido a que se encuentran mayores niveles de trombopoyetina (TPO) en suero en la edad neonatal, que van disminuyendo gradualmente conforme pasan los años, siendo menos frecuentes en los niños con mayor edad (25, 38).

Los lactantes fueron el grupo etario con mayor incidencia de trombocitosis con un 33.7% de los casos; es decir, 1 de cada 3 niños entre 0 y 2 años presentó cifras plaquetarias por arriba de los valores normales.

En este estudio ningún paciente presentó trombocitosis de tipo primaria y todos los casos de trombocitosis fueron de tipo secundaria o reactiva. La primera causa asociada a trombocitosis fue de origen infeccioso, presentándose en aproximadamente 1 de cada 3 pacientes. Dentro de esta etiología encabezan la lista las infecciones del tracto respiratorio y los procesos de bacteriemia. La segunda causa más frecuente asociada a trombocitosis fue por lesiones a tejidos, en aproximadamente 1 de cada 4 pacientes. Dentro de este rubro, los principales eventos que figuran son los accidentes tipo politrauma en el 50% de los casos, seguido por quemaduras.

Las causas más frecuentes asociadas a eventos de trombocitosis por grupos de edad fueron: en neonatos el síndrome de dificultad respiratoria (2 de cada 3 pacientes), seguido de causas infecciosas; en lactantes la causa más frecuente relacionada fue de origen idiopático, en preescolares causas infecciosas y en escolares y adolescentes lesión a tejidos.

No se encontró predominancia de género en los pacientes que presentaron esta entidad. La severidad de la trombocitosis no es mayor en ningún grupo de edad y no se correlaciona con la duración de la estancia intrahospitalaria, lo cual concuerda con la literatura encontrada (37).

El 94% de los pacientes presentó trombocitosis leve, similar a lo que reportan otros estudios de diferentes países (1, 6, 14).

Encontramos que los lactantes son el grupo etéreo que mayormente presenta trombocitosis desde su ingreso al hospital (29.4%), mientras que en el resto de los grupos la trombocitosis se desarrolla en la mayoría de los casos durante el transcurso de la estancia intrahospitalaria.

La mediana de estancia hospitalaria de los pacientes que presentaron evento de trombocitosis fue de 9 días, siendo mayor en neonatos y adolescentes (14.5 días) ($P=0.004$), y el tiempo estimado de resolución de un evento de trombocitosis fue de 10 días, sin haber diferencias entre grupos etarios. De los pacientes que resolvieron el evento de trombocitosis durante su internamiento, el 6.7% presentó un nuevo evento de trombocitosis.

En 34.8%, es decir, en 1 de cada 3 pacientes, se asoció algún tipo de anemia en el primer evento de trombocitosis, siendo más frecuente en el grupo de los neonatos en poco más de la mitad de los casos ($P=0.023$). En los recién nacidos la anemia más frecuente relacionada fue de tipo microcítica y en el resto de los grupos etéreos fue de tipo normocítica ($P= <0.001$).

En 17.4% de los pacientes se asoció una alteración en la cuenta de leucocitaria en el primer evento de trombocitosis, encontrando que en los neonatos se asoció leucopenia en la mitad de los casos ($P= <0.001$).

Encontramos que los neonatos presentaron en menor frecuencia elevación de plaquetas en su primera biometría hemática y el 62% presentaron trombocitosis durante su estancia intrahospitalaria. Esto se puede relacionar con que la mayoría de los recién nacidos con larga estancia hospitalaria desarrollaron infecciones asociadas a los cuidados de la salud, y secundariamente presentaron trombocitosis reactiva.

De los pacientes que tuvieron trombocitosis, el 25% tuvo un reingreso posterior, siendo más frecuente en el grupo de los preescolares con un 50%. Esto podría ser importante a considerar como un factor predictivo para reingreso hospitalario en este grupo etario.

El 61.2% de los pacientes con trombocitosis se egresaron del hospital sin resolución de ésta, encontrando que el grupo de lactantes es el que mayormente se egresa con cifras plaquetarias elevadas hasta en un 80% de los casos ($P= 0.003$)

En nuestro estudio, encontramos que 5 pacientes presentaron durante su estancia intrahospitalaria trombocitosis de tipo severa y/o extrema ($>900,000 /\mu\text{L}$), de los cuales el 100% requirió ingreso a terapia intensiva pediátrica, estando bajo ventilación mecánica y con apoyo aminérgico. Tres de éstos (60%) fallecieron. Esta relación, de la severidad de la trombocitosis con el curso clínico de los pacientes, plantea la posibilidad de que la trombocitosis de tipo severa y/o extrema pudiera ser un factor de riesgo para incrementar la morbimortalidad, que conlleve a un potencial deterioro clínico en aquellos niños hospitalizados que la presenten.

Aterrizando este dato en la práctica médica, consideramos que la trombocitosis en este rango de severidad debería ser considerado como un hallazgo que obligue al médico tratante a agudizar en la exploración física y el análisis de los estudios de laboratorio solicitados, con la finalidad de disminuir la posibilidad de complicaciones y evitar ingresos a terapia intensiva pediátrica.

CAPÍTULO IX.

CONCLUSIONES

La trombocitosis esencial es extremadamente rara en los niños. En la mayoría de los casos, la trombocitosis es de naturaleza reactiva y de tipo leve y es más frecuente en los niños menores de dos años. Las infecciones y las lesiones a tejidos blandos son las causas más comunes.

Faltan estudios en nuestro país y en diferentes lugares del mundo para poder determinar a las trombocitosis de tipo grave y extrema como factor pronóstico de morbimortalidad en los pacientes pediátricos hospitalizados.

CAPÍTULO X.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *British Journal of Haematology* 2005;129:165–177.
2. Sutor AH. Thrombocytosis. In: *Pediatric Hematology* (ed. by J.S. Lilleyman, I.M. Hann & V.S. Blanchette), 455–464. Churchill Livingstone, London, Edinburgh, New York, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1999.
3. Kaushansky K, Lok S, Holly RD, et al. Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 1994; 369:568–571.
4. de Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD, et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 1994; 369: 533–538.
5. Choi ES, Hokom M, Bartley T, et al. Recombinant human megakaryocyte growth and development factor (rHuMGDF), a ligand for c-Mpl, produces functional human platelets in vitro. *Stem Cells* 1995; 13: 317–322
6. Debili N, Wendling F, Cosman D, et al. The Mpl receptor is expressed in the megakaryocytic lineage from late progenitors to platelets. *Blood* 1995; 85: 391–401.
7. Cardier JE, Dempsey J. Thrombopoietin and its receptor, c-mpl, are constitutively expressed by mouse liver endothelial cells: evidence of thrombopoietin as a growth factor for liver endothelial cells. *Blood* 1998; 91: 923–929.

8. Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P, et al. Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 1994; 77: 1117–1124.
9. Sungaran R, Markovic B, Chong BH. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood* 1997; 89: 101–107.
10. Wolber EM, Dame C, Fahnenstich H, et al. Expression of the thrombopoietin gene in human fetal and neonatal tissues. *Blood* 1999; 94: 97–105
11. Cohen-Solal K, Villeval JL, Titeux M, et al. Constitutive expression of Mpl ligand transcripts during thrombocytopenia or thrombocytosis. *Blood* 1996; 88: 2578–2584.
12. Fielder PJ, Gurney AL, Stefanich E, et al. Regulation of thrombopoietin levels by c-mpl-mediated binding to platelets. *Blood* 1996; 87: 2154–2161.
13. Kuter DJ, Rosenberg RD. The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* 1995; 85: 2720–2730.
14. Ichikawa N, Ishida F, Shimodaira S et al. Regulation of serum thrombopoietin levels by platelets and megakaryocytes in patients with aplastic anaemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thrombosis and Haemostasis* 1996; 76: 156–160.
15. Cremer M, Dame C, Schaeffer HJ, et al. Longitudinal thrombopoietin plasma concentrations in fetuses with alloimmune thrombocytopenia treated with intrauterine PLT transfusions. *Transfusion* 2003; 43: 1216–1222.
16. Sungaran R, Chisholm OT, Markovic B, et al. The role of platelet alpha-granular proteins in the regulation of thrombopoietin messenger RNA

- expression in human bone marrow stromal cells. *Blood* 2000;95: 3094–3101.
17. Dame C. Thrombopoietin in thrombocytopenias of childhood. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000; 27:215–228.
 18. Cerutti A, Custodi P, Duranti M, et al. Circulating thrombopoietin in reactive conditions behaves like an acute phase reactant. *Clinical and Laboratory Haematology* 1999; 21: 271–275.
 19. Hsu HC, Tsai WH, Jiang ML, et al. Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1999; 134: 392–397
 20. Ishiguro A, Suzuki Y, Mito M, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. *British Journal of Haematology* 2000; 116: 612–618.
 21. Cardier JE. Effects of megakaryocyte growth and development factor (thrombopoietin) on liver endothelial cells in vitro. *Microvascular Research* 2000;58: 108–113.
 22. Wolber EM, Jelkmann W. Interleukin-6 increases thrombopoietin production in human hepatoma cells HepG2 and Hep3B. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2000; 20: 499–506.
 23. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001; 98:2720–2725.
 24. Wolber EM, Fandrey J, Frackowski U, Jelkmann W. Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. *Thrombosis and Haemostasis* 2001;86:1421–1424.

25. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H, et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematologica* 2004;111:132–137.
26. Vora AJ, Lilleyman JS. Secondary thrombocytosis. *Archives of Disease in Childhood* 1993; 68: 88–90.
27. Yohannan MD, Higgy KE, al-Mashhadani SA, Santhosh-Kumar CR. Thrombocytosis. Etiologic analysis of 663 patients. *Clinical Pediatrics* 1994;33: 340–343.
28. Heng JT, Tan AM. Thrombocytosis in childhood. *Singapore Medical Journal* 1998; 39: 485–487.
29. Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clinicohematological Study of Thrombocytosis. *Indian J Pediatr.* 2010;77(6):643 - 647. doi: 10.1007/s12098-010-0091-4.
30. Mantadakis E, Tsalkidis A, Chatzimichael A. Thrombocytosis in Childhood. *Indian Pediatrics.* 2008; 45:669 - 677.
31. Sarangi R, Pradhan S, Dhanawat A, Patanayak R, Benia G. Thrombocytosis in children: Clinico-hematological profile from a single centre in Eastern India. *J Lab Physicians.* 2018;10(1):34–37. doi: 10.4103/JLP.JLP_90_17.
32. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica.* 2014;99(4):620–628. doi: 10.3324/haematol.2013.092684
33. Subramaniam N, Mundkur S, Kini P, Bhaskaranand N, Aroor S. Clinicohematological Study of Thrombocytosis in Children. *Hindawi.* 2014; 1-2. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/389257>

34. Shin J, Lee DH, Jung N, Choi HJ, Shim YJ. A cross-sectional retrospective study to analyze the underlying causes and clinical characteristics of children with reactive thrombocytosis at a Korean tertiary medical center. *Blood Res.* 2018 Sep;53(3):233-239.
35. Rivarola C, Samudio-D GC, Franco FO, Quenhan N, Martínez F, Mendoza GS. Trombocitosis en Pediatría: posibles causas en una población internada. [Thrombocytosis in Pediatrics: possible causes in a hospitalized population]. *Pediatr. (Asunción)*. 2009; 36(1):16-20
36. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: Physiology and Biochemistry. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(4):381-92.
37. Wang JL, Huang LT, Wu KH, Lin HW, Ho MY, Liu HE. Associations of Reactive Thrombocytosis With Clinical Characteristics in Pediatric Diseases. *Pediatrics & Neonatology.* 2011; 52(5):261-266.
38. Özcan C, Şaylı TR, Koşan-Çulha V. Reactive thrombocytosis in children. *Turk J Pediatr.* 2013 Jul-Aug;55(4):411-6. PMID: 24292035.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Marco Antonio Flores Heredia

Candidato para el grado de especialidad en Pediatría

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Biografía:

Nacido en Monclova, Coahuila, México, el 12 de diciembre de 1992.

Hijo del Sr. Marco Antonio Flores Cobas y Sra. Mayra Nery Heredia Alarcón

Educación:

Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. 2011 – 2017

Reconocimientos:

- Alumno distinguido en el Programa de Talentos Universitarios de la Facultad de Medicina de la UANL (2015 – 2017)
- Reconocimiento de Desempeño Sobresaliente en el Examen General de Egreso de la Licenciatura en Medicina General CENEVAL (2018)
- Mención Honorífica de la Carrera de Médico Cirujano y Partero de la UANL (2018)
- Jefe de Residentes de la especialidad de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José E. González” (2021)