



Biomédica

ISSN: 0120-4157

biomedica@ins.gov.co

Instituto Nacional de Salud

Colombia

Montenegro-Medina, Yenny M.; Rey-Caro, Luz Aída; Niederbacher, Jurg; Martínez-Vega, Ruth Aralí;
Díaz-Quijano, Fredi Alexander; Villar-Centeno, Luis Ángel

Papel de los anticuerpos antiplaquetarios en la infección viral: una revisión sistemática de la literatura

Biomédica, vol. 31, núm. 1, marzo, 2011, pp. 35-43

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84322444006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO ORIGINAL

Papel de los anticuerpos antiplaquetarios en la infección viral: una revisión sistemática de la literatura

Yenny M. Montenegro-Medina, Luz Aída Rey-Caro, Jurg Niederbacher, Ruth Aralí Martínez-Vega,
Fredi Alexander Díaz-Quijano, Luis Ángel Villar-Centeno

Grupo de Epidemiología Clínica, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introducción. La trombocitopenia es un fenómeno frecuente en las infecciones virales. Uno de los mecanismos propuesto como posible explicación de su desarrollo es la destrucción plaquetaria periférica mediada por anticuerpos antiplaquetarios.

Objetivo. Revisar los resultados de los trabajos originales que existen en la literatura sobre infección viral y anticuerpos antiplaquetarios en humanos, y su efecto sobre el recuento total de plaquetas.

Materiales y métodos. Se hizo una búsqueda en PubMed empleando la combinación de términos: "viral infection (OR Virus diseases) AND antibody antiplatelet (OR thrombocytopenia); y antibody antiplatelet AND HIV (OR Measles, OR Dengue, OR Chickenpox OR varicella, OR Epstein Barr, OR Mumps, OR Rubella)". Se obtuvieron 218 referencias, de las cuales, 65 correspondían al objetivo de la revisión.

Resultados. En la búsqueda se encontró que la trombocitopenia mediada por anticuerpos antiplaquetarios se ha documentado en infecciones virales por VIH, sarampión, dengue, varicela-zóster, Epstein-Barr, parotiditis y rubéola. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios en infecciones virales por VIH, virus de Epstein-Barr y dengue, se ha asociado con la presencia de la trombocitopenia y con la gravedad de la enfermedad.

Conclusiones. Aunque la aparición de anticuerpos antiplaquetarios no se considera el único mecanismo que explica la trombocitopenia desarrollada en las infecciones virales mencionadas, de acuerdo con la literatura científica disponible, su presencia se asocia con la gravedad de la trombocitopenia y con potenciales implicaciones clínicas en los pacientes.

Palabras clave: virosis, anticuerpos, plaquetas, trombocitopenia, humanos.

Roll of antibodies antiplatelets in viral infection: a systematic review of literature

Introduction. Thrombocytopenia is a frequent phenomenon in viral infections. Peripheral platelet destruction mediated by anti-platelet antibodies has been one of the proposed causal mechanisms.

Objective. Results were collected and analyzed from published studies on associations of human viral infections on anti-platelet antibodies and total platelet counts.

Materials and methods. A PubMed search was conducted using the following terms: Viral infection (OR Virus diseases) AND antiplatelet antibody (OR thrombocytopenia) AND HIV (OR measles OR dengue OR chickenpox OR varicella OR Epstein Barr OR mumps OR rubella). Two hundred eighteen reference hits were obtained, 65 of which were relevant to this review.

Results. Antiplatelet antibody-mediated thrombocytopenia has been documented in cases of HIV, measles, dengue, chickenpox, Epstein-Barr, mumps and rubella. Moreover, the presence of these antibodies has been associated with severity the disease and thrombocytopenia in viral infections.

Conclusions. Although the presence of antiplatelet antibodies was not the only mechanism for explaining the thrombocytopenia developed in these viral infections, their presence was associated with severity of thrombocytopenia and with the clinical presentation of these patients.

Key words: Virus diseases, antibodies, blood platelets, thrombocytopenia, humans.

Correspondencia:

Luis Ángel Villar-Centeno, Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Carrera 32 N° 29-31, oficina 304, La Aurora, Bucaramanga, Colombia.

Teléfono: (057) 634 4000, extensión 3204; fax: (057) 634 5781
luisangelvillarc@yahoo.com

Recibido: 28/04/10; aceptado: 25/09/10

La trombocitopenia es un fenómeno común en las infecciones virales. Sin embargo, su frecuencia real en estas enfermedades aún no se ha establecido, debido a que habitualmente es de grado moderado y no presenta rasgos clínicos relevantes. De hecho, puede aparecer inesperadamente durante el estudio de un hemograma. Por todo esto, su presentación puede ser impredecible y su incidencia difícil de

estimar. Sin embargo, en algunas enfermedades, como el dengue, la trombocitopenia es un signo de importancia clínica y un criterio para clasificar la gravedad de la enfermedad (1-4).

Varios son los mecanismos patogénicos que se han propuesto con el fin de explicar la trombocitopenia en la infección viral; entre ellos están:

- 1) la supresión de los precursores megacariocíticos por acción directa del virus,
- 2) el excesivo consumo de plaquetas por daño de las células endoteliales, que favorece su adhesión y agregación,
- 3) la disminución o ausencia de producción de trombopoyetina como resultado del compromiso hepático ocasionado por virus hepatotrópicos, y
- 4) la destrucción plaquetaria periférica.

Este último mecanismo puede originarse, ya sea, por daño de las plaquetas debido a la acción directa del virus, por depósito inespecífico de complejos inmunes sobre la superficie de las plaquetas circulantes, que conduce a su opsonización y lisis por el sistema reticuloendotelial, o por destrucción mediada por anticuerpos antiplaquetarios (1-5).

Aunque existen hallazgos que respaldan cada una de estas hipótesis, es de nuestro interés revisar y evaluar la información disponible sobre la presencia de anticuerpos específicos contra las plaquetas en la infección viral, y su efecto sobre el recuento plaquetario, con el fin de tratar de esclarecer su implicación en el desarrollo de estas trombocitopenias y de considerar su potencial uso como marcador pronóstico en enfermedades como el dengue.

Los primeros antígenos plaquetarios se identificaron en la década de 1950. Desde entonces, los avances en el campo de la biología molecular y en las técnicas de obtención de anticuerpos monoclonales han mejorado la caracterización de los mismos, permitiendo clasificarlos en aloantígenos o antígenos comunes, antígenos específicos y criptoantígenos (6-8).

Los aloantígenos son moléculas que se encuentran tanto en las plaquetas como en otras células y fluidos humanos. Entre estos se destacan el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), los receptores de la fracción constante (Fc) de las inmunoglobulinas, los antígenos del sistema ABO/H y el sistema Lewis, entre otros (8-11). Los antígenos

específicos, conocidos también como antígenos plaquetarios humanos, como su nombre lo indica, son exclusivos de las plaquetas y se agrupan en 13 sistemas enumerados por orden de aparición (APH1-APH13). La mayoría se encuentran localizados en las glucoproteínas IIb/IIIa, Ib/IX/V y la/IIa, y por lo general, son bialélicos (9-11).

Los criptoantígenos o antígenos crípticos son determinantes antigenicos que habitualmente no están en contacto con el espacio extracelular; sin embargo, cuando ocurren cambios en la configuración de la membrana plaquetaria, estos antígenos quedan al descubierto y pueden ser reconocidos por sus anticuerpos específicos. Algunos estímulos asociados con la exposición de estos antígenos son: la respuesta inflamatoria local, al estimular la respuesta por los linfocitos T, y el contacto con algunas sustancias exógenas, como el EDTA; esta sustancia, al secuestrar el calcio, produce modificaciones en la configuración de la glucoproteína IIb/IIIa, lo que permite la expresión en la superficie de epitopos escondidos, los cuales son reconocidos por anticuerpos específicos, conocidos, en este caso, como anticuerpos dependientes de EDTA (8-10).

Junto con el descubrimiento de los antígenos plaquetarios, surge el estudio de los mecanismos involucrados en el desarrollo de la trombocitopenia. Es, entonces, cuando se reconoce y se documenta la naturaleza autoinmune de esta alteración, en la que se observa destrucción excesiva de las plaquetas mediada por autoanticuerpos contra antígenos presentes en la superficie plaquetaria, que inducen la eliminación de las plaquetas por los macrófagos del hígado y del bazo, contribuyendo así a la trombocitopenia (2,6,10).

Existen dos tipos de anticuerpos antiplaquetarios: los aloanticuerpos y los autoanticuerpos.

Los aloanticuerpos se producen contra aloantígenos específicos después de un estímulo antigenico extraño, ya sea por transfusión, trasplante o embarazo; suelen ser de tipo IgG y son los responsables de enfermedades como la púrpura posterior a una transfusión, la trombocitopenia aloinmunitaria pasiva posterior a una transfusión, la trombocitopenia aloinmune asociada con trasplantes, la falta de respuesta a la transfusión de plaquetas y la trombocitopenia neonatal aloinmune, entre otras (12-14).

Los autoanticuerpos se producen como consecuencia de la alteración de la regulación del sistema

inmunológico, debida a la pérdida de tolerancia inmunológica, por predisposición genética del individuo, por ciertos factores ambientales como las infecciones o por ambas cosas. Este tipo de anticuerpos son los responsables de la púrpura trombocitopénica inmunitaria o púrpura trombocitopénica idiopática. Sin embargo, contrario a los aloanticuerpos, los autoanticuerpos suelen estar dirigidos contra las glucoproteínas completas y no contra aloantígenos específicos. Estos anticuerpos pueden ser tanto de tipo IgM como IgG, dependiendo de la enfermedad con la cual se encuentren asociados (12-14).

A continuación, presentamos los hallazgos de estudios en infecciones virales que evalúan la asociación entre la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en humanos y su efecto sobre el recuento total de plaquetas, ya que éste es uno de los principales marcadores de gravedad de muchas enfermedades originadas por virus y en la mayoría de ellas aún no se ha definido la causa de la trombocitopenia.

Materiales y métodos

Búsqueda

Para la revisión se realizó una búsqueda en PubMed (actualizada hasta el 30 de agosto de 2010), empleando la siguiente combinación de términos: viral infection AND antibody antiplatelet

(OR thrombocytopenia); y antibody antiplatelet AND HIV (OR Measles, OR Dengue, OR Chickenpox OR Varicella, OR Epstein Barr, OR Mumps, OR Rubella). Se obtuvieron 218 referencias, de las cuales, 117 no correspondían al objetivo de la revisión (32 de tratamiento, 18 de estandarización o desarrollo de técnicas de laboratorio, 56 por énfasis en otro tipo de enfermedades y 11 sobre expresiones de un gen u homología genética).

Se excluyeron los artículos que no hacían referencia al papel de los anticuerpos antiplaquetarios en el desarrollo de la trombocitopenia, no presentaban datos originales, estudios sobre infecciones virales poco frecuentes en los cuales no se encontró información suficiente para establecer un criterio sobre la implicación del agente con el desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios o presencia de trombocitopenia, y los estudios que evaluaban el papel de las vacunas virales y su relación con trombocitopenia asociada a anticuerpos antiplaquetarios. Luego de estas exclusiones, quedaron 65 referencias cuyos principales resultados son presentados a continuación.

Resultados

Múltiples infecciones de tipo viral se han asociado a trombocitopenia mediada por anticuerpos, como se mencionó anteriormente. A continuación se aborda el tema, agrupando los artículos encontrados de

Cuadro 1. Virus asociados con trombocitopenia en humanos, características y proteínas blanco.

Virus	Características del virus				Anticuerpo antiplaquetario			Referencia
	Familia	Ácido nucleico	Proteínas de envoltura	Receptor celular	Tipo	Blanco		
VEB	Herpesvirus	ADN	gB, gC, gD, gH , gL	CR2 CD21	IgM IgG	GP IIb/IIIa GP Ib/IX		15-18
VHC	Flavivirus	ARN	glicoproteína E1 y E2	CD81	IgA IgM IgG	GP IIb/IIIa GP IIb GP IIa		25, 28
VIH	Retrovirus	ARN	gp120, gp41	CD4	IgM IgG	GP IIIa		34, 36-38
VVZ	Herpesvirus	ADN	gB, gC, gH , gL	Desconocido	IgM IgG	GP Ib GP IIb GP V GP IIa		46-50
Dengue	Flavivirus	ARN	Proteína E	ICAM3 DC-SIGN o CD209	IgM IgG	GP Ib GP IIb/IIIa GP V GP Ia/IIa		58, 61, 62

VEB: virus de Ebstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ: virus varicela-zóster; GP: glucoproteína

acuerdo con el agente causal en: virus de Epstein-Barr, hepatitis viral, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la varicela-zóster, virus del sarampión y la rubéola, y virus del dengue (cuadro 1).

Virus de Epstein-Barr

Aunque la infección aguda por el virus de Epstein-Barr (VEB) es generalmente benigna y autolimitada, la trombocitopenia leve ($100.000-150.000$ plaquetas/ mm^3) se ha convertido en una complicación frecuente (50 % de los casos) que puede progresar hasta el desarrollo de trombocitopenia grave ($\leq 25.000/mm^3$) acompañada de cuadros de púrpura potencialmente serios en 3 a 5 % de los pacientes (15-17). Varios estudios han evaluado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con infección por VEB y trombocitopenia grave, y han hallado una frecuencia entre 33,3 % y 41,2 % de anticuerpos IgM e IgG, los cuales se dirigen especialmente contra las glucoproteínas plaquetarias IIb/IIIa, Ib/IX o ambas (15-18).

Debido a que la mayoría de pacientes con infección por VEB y trombocitopenia grave no tienen esplenomegalia (un signo secundario al aumento de la fagocitosis mediada por los macrófagos del bazo que busca la eliminación del virus), y presentan un número normal de células en la médula ósea (que descarta una acción del virus sobre los precursores megacariocíticos), es factible considerar que la trombocitopenia desarrollada en estos pacientes es de tipo periférico.

Además, la presencia de anticuerpos antiplaquetarios específicos en casos de infección por VEB, sugiere que la trombocitopenia observada está relacionada principalmente con la presencia de los mismos, más que con la acción directa del virus. Un mecanismo que podría explicar el desarrollo de estos autoanticuerpos, es la pérdida transitoria de tolerancia inmunológica periférica, que conduciría a la formación de anticuerpos autorreactivos, los cuales reaccionarían contra las plaquetas de estos individuos. Esta teoría explicaría los hallazgos mencionados anteriormente (15-18).

Hepatitis viral

Las hepatitis virales conforman un grupo de enfermedades causadas por un amplio espectro de agentes etiológicos. Entre ellos se encuentran los virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE), los cuales se han asociado con manifestaciones de carácter autoinmunitario,

como la púrpura trombocitopénica en 6 a 8 % de los casos y algunos autores postulan como posible causa de esta púrpura trombocitopénica, la presencia de anticuerpos antiplaquetarios (19-30).

En un estudio realizado por Nagamine *et al.* (25), se detectaron títulos elevados de anticuerpos anti-APH tipo IgG, en 88,1 % y 47,1 % de los pacientes con hepatitis C y hepatitis B crónica, respectivamente, existiendo una relación inversa entre los títulos de estos anticuerpos y el recuento de plaquetas. Estos hallazgos fueron ratificados por Aref *et al.* (28), quienes encontraron una alta frecuencia de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) asociadas a plaquetas (86,7 %) en pacientes trombocitopénicos positivos para el VHC y con compromiso hepático. Además, estos investigadores lograron determinar que la adherencia de estos anticuerpos a las plaquetas era de tipo específico en el 86,7 % de los casos, y los blancos hacia los que se dirigía la respuesta eran principalmente las glucoproteínas de membrana plaquetaria IIb/IIIa (30 % de los casos), glucoproteína IIIa (20,5 %), glucoproteína Ib (13,3 %) y glucoproteína Ia (10 %). Esto indicaría que los anticuerpos antiplaquetarios tendrían un papel importante en el desarrollo de los procesos trombocitopénicos en los pacientes con infección por el VHC y el VHB.

Aunque no se conocen los mecanismos involucrados en el desarrollo de estos anticuerpos antiplaquetarios, se ha observado que el VHC tiene capacidad de unión a las plaquetas, al igual que el VIH (24-27); esta característica del virus favorecería el desarrollo de nuevos antígenos sobre la superficie de las plaquetas mediante la modificación en la conformación de las glucoproteínas plaquetarias, lo cual propiciaría el desarrollo de anticuerpos autorreactivos (25,26). Otros mecanismos inmunológicos que podrían estar involucrados en el desarrollo de esta púrpura trombocitopénica, son el depósito de complejos inmunes inespecíficos en la superficie plaquetaria (19,31) o la presencia de anticuerpos anticalicardiolipina (32), lo cual nos demuestra el carácter complejo de esta etiología.

Virus de la inmunodeficiencia humana

La trombocitopenia moderada ($30.000-100.000/mm^3$) es uno de los primeros trastornos hematológicos que aparece en la evolución de la infección con VIH-1 (33) y su prevalencia es de 2,8 a 15,5 %. Según algunos estudios, esta trombocitopenia puede ser producida por la combinación de todos

los mecanismos patogénicos de destrucción plaquetaria expuestos inicialmente (33,34).

La síntesis de anticuerpos antiplaquetarios en la infección por VIH-1, se ha explicado por medio de dos mecanismos; el primero es la activación policlonal de los linfocitos B por fallas del sistema inmunológico, que lleva a la producción de anticuerpos autorreactivos o autoanticuerpos (35-39), y la segunda explicación es la capacidad del VIH de integrarse a las plaquetas y a precursores megacariocíticos (33,38), que induciría el desarrollo de nuevos antígenos sobre la superficie de las plaquetas debido a la interacción de estructuras virales con estructuras plaquetarias, o modificaría la conformación de las glucoproteínas presentes en su membrana (exposición de antígenos plaquetarios crípticos). En ambos casos, el resultado sería la formación de autoanticuerpos dirigidos contra estos nuevos antígenos, según lo planteado por Ballew *et al.* (38), lo cual conduciría a un secuestro prematuro de las plaquetas mediado por el sistema fagocítico mononuclear y su posterior destrucción (figura 1) (33-35).

Los anticuerpos antiplaquetarios identificados en la infección por VIH-1 son en su mayoría de tipo IgG y poseen una gran afinidad contra la glucoproteína plaquetaria IIIa, específicamente contra los aminoácidos 49 a 66 (36). Actualmente, se conoce que estos anticuerpos contra los aminoácidos 49 a 66 de la glucoproteína IIIa pueden estar presentes en pacientes VIH no trombocitopénicos en estadios tempranos de la enfermedad; sin embargo, en estos casos se ha demostrado que estos anticuerpos poseen 26 a 35 veces menor reactividad (34,37). A pesar de esto, se plantea

que podrían utilizarse como un posible marcador de gravedad o progresión de la enfermedad.

Virus de la varicela-zóster

La varicela se considera una enfermedad benigna y autolimitada en niños saludables, aunque presenta un gran número de complicaciones, entre ellas, la púrpura trombocitopénica (40-42). La trombocitopenia asociada a la varicela puede presentarse durante la fase vírica o posinfecciosa en 22,5 a 45 % de los casos (41,43,44). Sin embargo, no se han identificado marcadores predictores que puedan indicar si los pacientes tienen más probabilidades de desarrollar esta complicación en la fase aguda o es una púrpura trombocitopénica posterior (45).

Existen varios estudios que han documentado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en infección por el virus de la varicela-zóster (VVZ), encontrándose que, en su mayoría, estos son de tipo IgM y se dirigen contra las glucoproteínas de superficie plaquetaria Ib, IIb, V y IIIa (46-50). Algunos autores plantean que la explicación más probable de estos resultados es el desarrollo de un trastorno inmunológico heterogéneo transitorio, en el que varias de las glucoproteínas presentes en la superficie de las plaquetas, pueden llegar a estimular la formación de diferentes clases de anticuerpos. Este fenómeno puede deberse a la pérdida de la regulación que ejerce el sistema inmunológico sobre los clones de linfocitos autorreactivos presentes en sangre periférica. El tipo de respuesta inmunitaria desarrollada en estos casos y su especificidad dependerían, entonces, de las características inmunológicas y genéticas del individuo afectado (44-50).

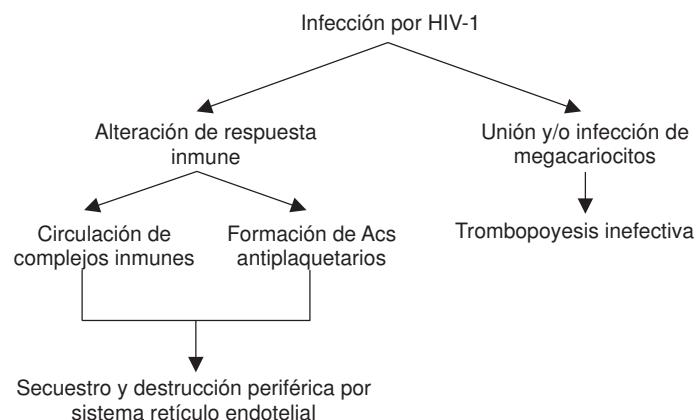


Figura 1. Posibles vías de acción del VIH-1 sobre los precursores megacariocíticos o las plaquetas, que conllevan al desarrollo de trombocitopenia.

Virus del dengue

Una de las principales manifestaciones clínicas del dengue es la trombocitopenia, que se encuentra asociada con la gravedad de la enfermedad (3-4,51-53). Los mecanismos involucrados en el desarrollo de la trombocitopenia en el dengue aún no han sido dilucidados. Se han planteado muchas teorías como: la disminución en la síntesis de las plaquetas por acción directa del virus sobre los precursores megacariocíticos; la citotoxicidad directa del virus sobre las plaquetas; la destrucción plaquetaria debido a la unión de anticuerpos específicos del dengue sobre la superficie de las plaquetas infectadas, o la presencia de anticuerpos antiplaquetarios generados como consecuencia de una respuesta inmunitaria exagerada (53-61).

La presencia de anticuerpos antiplaquetarios en casos de infección por dengue ha sido evaluada en varios estudios (54-62), los cuales han informado la presencia de autoanticuerpos tanto de tipo IgM (58) como de tipo IgG (61,62), sin diferenciar entre infección primaria y secundaria. Sin embargo, se ha logrado evidenciar mayores niveles de anticuerpos antiplaquetarios en los pacientes con dengue hemorrágico y síndrome de choque por dengue, que en pacientes con dengue clásico (58).

Aunque no se conoce con certeza el mecanismo que desencadena la formación de estos anticuerpos. Existen algunas teorías que intentan explicar su aparición. La primera es que algunos epítopos antigenicos del virus del dengue, como la proteína NS1, inducen la formación de anticuerpos con reactividad cruzada contra las plaquetas (62-64); otra es que la activación polyclonal de los linfocitos B conduce a la producción de anticuerpos heterotípicos capaces de reaccionar contra las plaquetas (57,61). Consideramos que estas dos posibilidades no son mutuamente excluyentes y podrían participar de forma sinérgica en la generación de la trombocitopenia.

Otros virus

Otras infecciones virales en las que se ha documentado el desarrollo de púrpura trombocitopenica, son las infecciones por el virus del sarampión y el virus de la rubéola. Esta complicación se desarrolla en 1 de cada 3.000 casos de infección por rubéola y 1 de cada 6.000 casos de sarampión, aproximadamente (65). Sin embargo, tiende a pasar desapercibida, a menos que curse con manifestaciones evidentes de diátesis hemorrágica. Los mecanismos involucrados en el desarrollo

de la trombocitopenia en estas infecciones, aún no se han esclarecido y no existen datos que permitan establecer claramente el papel de los anticuerpos antiplaquetarios en el desarrollo de estas trombocitopenias.

Discusión

De acuerdo con lo demostrado por los diferentes estudios revisados, la presencia de anticuerpos antiplaquetarios ha sido documentada en la mayoría de los procesos infecciosos expuestos. Si bien no existe un único mecanismo que explique la trombocitopenia desarrollada durante las infecciones virales, la gran frecuencia con la que se encuentran estos anticuerpos sugiere que hacen parte de un mecanismo central en la aparición de esta alteración hematológica.

Diversos mecanismos se han propuesto con el fin de intentar explicar los fenómenos inmunológicos implicados en el desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios en las diferentes infecciones virales mencionadas. Entre ellos se destacan: la pérdida de tolerancia periférica por un aumento de la estimulación del sistema inmunológico debido al proceso infeccioso en curso, la inducción de antígenos crípticos sobre la superficie de las plaquetas por acción directa del virus, y el mimetismo molecular entre estructuras propias del agente viral y las proteínas de superficie de las plaquetas, que conduce a la producción de anticuerpos con reactividad cruzada.

Un hallazgo que llama la atención es que, en la mayoría de los estudios en los que se ha logrado establecer la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, también se ha documentado que estos anticuerpos se dirigen de manera específica contra ciertas glucoproteínas presentes en la membrana de las plaquetas, como IIb, IIIa, Ib, V y la.

Si relacionamos estos hallazgos con el hecho de que todos los virus expuestos, que se han implicado con el desarrollo de autoanticuerpos, poseen envoltura, y que la constitución y propiedades inmunogénicas de estas envolturas son similares a las de las glucoproteínas de la membrana plaquetaria, es razonable pensar que el mimetismo molecular sea la mejor explicación de la trombocitopenia en estos pacientes. Por esta razón, los niveles elevados de anticuerpos antiplaquetarios en estadios iniciales podrían tener un potencial valor predictivo de gravedad en las enfermedades virales [Montenegro Y, Niederbacher J, Rey LA,

Villar LA, Martínez R, Díaz FA. Trombocitopenia mediada por anticuerpos en infección por dengue como nuevo marcador de severidad. Biomédica. 2009;29(Suppl.1):274].

En general, la calidad metodológica de los estudios considerados en la revisión es aceptable. Sin embargo, la mayoría difieren entre sí en lo relacionado con el tipo de pacientes, el número de sujetos incluidos (por lo general, se trabajó con un número reducido de casos), los esquemas terapéuticos y los contextos. Es por esto que, para evaluar la hipótesis planteada, se requieren estudios de cohorte con tamaños de muestra suficientes, con el fin de aportar un buen nivel de certeza científica.

Aunque pueden existir otros estudios que no fueron captados en la búsqueda bajo los criterios utilizados, de acuerdo con la información encontrada, es posible concluir que en el desarrollo de trombocitopenia durante una infección viral, si bien puede tener un origen multifactorial, la presencia de anticuerpos antiplaquetarios puede tener un papel clave en el complejo causal.

Esta línea de investigación puede generar importantes aportes al manejo de las enfermedades virales. En este sentido, los anticuerpos antiplaquetarios pueden ser un blanco terapéutico en la búsqueda de medicamentos para entidades como el dengue, en las que existe un número reducido de opciones farmacológicas para el manejo de sus complicaciones (66).

Por otra parte, la detección temprana de estos mediadores inmunológicos podría ayudar en el diagnóstico oportuno de enfermedades agudas y en la estimación del pronóstico de infecciones crónicas, como las ocasionadas por los virus hepatotrópicos y por el VIH. Sin embargo, para todo esto se requieren más trabajos en los que se ubique adecuadamente el papel de estos anticuerpos en la cadena causal que conduce a la trombocitopenia y se determine la forma en que sus alteraciones pueden repercutir en las manifestaciones y el pronóstico de las enfermedades virales.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflictos de interés.

Financiación

Universidad Industrial de Santander-Vicerrectoría de Investigación y Extensión, fondo 5647.

Referencias

1. Baroski B, Young N. Hematologic consequences of viral infestations. Hematol Oncol Clin North Am. 1987;1:167-83.
2. Wilson J, Neame P, Kelton J. Infection induced thrombocytopenia. Semin Thromb Hemost. 1982;8:217-9.
3. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez MA, Cuadra R, Solano S, Rocha J, et al. Short report: Assessment of the World Health Organization scheme for classification of dengue severity in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2005;73:1059-62.
4. Díaz-Quijano FA, Villar-Centeno LA, Martínez-Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con Dengue. Rev Med Chile. 2006;134:167-73.
5. Flaujac C, Boukour S, Cramer-Borde E. Platelets and viruses: An ambivalent relationship. Cell Mol Life Sci. 2010;67:545-56.
6. Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. Williams Hematology. Sixth edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
7. Nurden A, Nurden P. Role of platelet membrane glycoproteins in the platelet-vessel wall interaction. Baillieres Clin Haematol. 1993;6:653-90.
8. Shattil S, Hoxie J, Cunningham M, Brass L. Changes in the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex during platelet activation. J Biol Chem. 1985;260:11107-14.
9. Ruggeri ZM. The platelet glycoprotein Ib-IX complex. Prog Hemost Thromb. 1991;10:35-68.
10. van Loghem J, Dorfmeijer H, van der Hart M, Schreuder F. Serological and genetical studies on a platelet antigen (ZW). Vox Sang. 1959;4:161-9.
11. Primoz R. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (APH) in blood transfusion and transplantation. Transpl Immunol. 2002;10:165-81.
12. Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH, Kaplan C, Newman P, Kekomaki R, et al. Nomenclature of human platelet antigens. Vox Sang. 2003;85:240-5.
13. Winiarski J, Ekelund E. Antibody binding to platelet antigens in acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A platelet membrane ELISA for the detection of antiplatelet antibodies in serum. Clin Exp Immunol. 1986;63:459-65.
14. van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. Blood. 1982;59:23-6.
15. Steeper TA, Horwitz CA, Moore SB, Henle W, Henle G, Ellis R, et al. Severe thrombocytopenia in Epstein-Barr virus-induced mononucleosis. West J Med. 1989;150:170-3.
16. Pipp ML, Means ND, Sixbey JW. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. Clin Infect Dis. 1997;25:1237-9.
17. Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Ueno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, et al. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus-associated immune thrombocytopenia. Int J Hematol. 2003;78:168-70.
18. Rand ML, Wright JF. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. Transfus Sci. 1998;19:253-9.

19. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. Ann Hepatol. 2002;1: 192-5.
20. Cohen O, Meavorach D, Ackerman Z, Oren R. Thrombocytopenic purpura as a manifestation of acute hepatitis A. J Clin Gastroenterol. 1993;17:166-7.
21. Shenoy R, Nair S, Kamath N. Thrombocytopenia in hepatitis A - an atypical presentation. J Trop Pediatr. 2004;50:241-2.
22. Hosseinpour S, Ghargharechi R, Sarisoukhah R. Immune thrombocytopenia associated with hepatitis A infection in children. Iran J Med Sci. 2004;29:148-9.
23. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 2002;97:2040-5.
24. Sakuraya M, Murakami H, Uchiumi H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. Eur J Haematol. 2002;68:49-53.
25. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis with viral infection. J Hepatol. 1996;24:135-40.
26. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, Ebrahem L, Abdella D, Fouda M, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. Hematology. 2009;14:277-81.
27. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120 908 US veterans with hepatitis C virus infection. Arch Intern Med. 2009;169:357-63.
28. Aref S, Sleem T, El Menshawy N, Ebrahem L, Abdella D, Fouda M, et al. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. Hematology. 2009;14:277-81.
29. Tejima K, Masuzaki R, Ikeda H, Yoshida H, Tateishi R, Sugioka Y, et al. Thrombocytopenia is more severe in patients with advanced chronic hepatitis C than B with the same grade of liver stiffness and splenomegaly. J Gastroenterol. 2010;45:876-84.
30. Dai CY, Ho CK, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, et al. Hepatitis C virus viremia and low platelet count: A study in a hepatitis B & C endemic area in Taiwan. J Hepatol. 2010;52:160-6.
31. Panzer S, Seel E. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review. Wien Med Wochenschr. 2003;153:417-20.
32. Yuste JR, Prieto J. Anticardiolipin antibodies in chronic viral hepatitis. Do they have clinical consequences? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:717-9.
33. Mientjes GH, van Ameijden EJ, Mulder JW, van den Hoek JA, Coutinho RA, von dem Borne AE. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. Br J Haematol. 1992;82:615-9.
34. Bettaiab A, Fromont P, Louache F, Oksenhendler E, Vainchenker W, Dubdari N, et al. Presence of cross-reactive antibody between human immunodeficiency virus (HIV) and platelet glycoproteins in HIV-related immune thrombocytopenic purpura. Blood. 1992;80:162-9.
35. Domínguez A, Gamallo G, García R, Lopez-Pastor A, Peña J, Vázquez J. Pathophysiology of HIV related thrombocytopenia: an analysis of 41 patients. Clin Pathol. 1994;47:999-1003.
36. Nardi M, Karpatkin S. Antiidiotype antibody against platelet anti-GPIIIa contributes to the regulation of thrombocytopenia in HIV-1-ITP patients. J Exp Med. 2000;191:2093-100.
37. LiZ, Nardi M, Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. Blood. 2005;106:572-6.
38. Ballem PJ, Belzberg A, Devine DV, Lyster D, Spruston B, Chambers H. Kinetic studies of the mechanism of thrombocytopenia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1992;327:1779-84.
39. Sundell IB, Koka PS. Thrombocytopenia in HIV infection: Impairment of platelet formation and loss correlates with increased c-Mpl and ligand thrombopoietin expression. Curr HIV Res. 2006;4:107-16.
40. Aline C, Michelle B, James H. Fatal varicella-zoster hepatitis presenting with severe abdominal pain: A case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 2006;51:1221-5.
41. Nadir A, Masood A, Majeed I, Waheed uz Zaman T. Chickenpox associated thrombocytopenia in adults. J Coll Physicians Surg Pak. 2006;16:270-2.
42. Arfan ul B, Simeen ber R. Hematological abnormalities in adult patients of chickenpox. J Pak Assoc Dermatol. 2004;14:193-7.
43. Anne G. Varicella and herpes zoster: Clinical disease and complications. Herpes. 2006;13:2A-7A.
44. Rivest P, Bedard L, Valiquette L, Mills E, Lebel M, Lavoie G, et al. Severe complications associated with varicella: Province of Quebec, April 1994-March 1996. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2001;12:21-6.
45. Hamada M, Yasumoto S, Furue M. A case of varicella-associated idiopathic thrombocytopenic purpura in adulthood. J Dermatol. 2004;31:477-9.
46. Wright J, Blanchette V, Wang H, Arya N, Petric M, Semple J, et al. Characterization of platelet-reactive antibodies in children with varicella-associated acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). Br J Haematol. 1996;95:145-52.
47. Winiarski J. Platelet antigens in varicella associated thrombocytopenia. Arch Dis Child. 1996;5:137-9.
48. Wright J, Blanchette V, Freedman J. Virus-reactive antibodies cross-react with autologous platelets in a patient with varicella zoster virus (VZV)-associated idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 1994;84(Suppl.):185a.
49. Meenaghan M, Judson P, Yousaf K, Lewis L, Pamphilon D. Antibodies to platelet glycoprotein V in polytransfused patients with hematologic diseases. Vox Sang. 1993;64:167-70.
50. Mayer J, Beardsley D. Varicella-associated thrombocytopenia: Autoantibodies against platelet surface glycoprotein V. Pediatr Res. 1996;40:615-9.
51. Endy T, Chunsuttiwat S, Nisalak A, Lebraty D, Green S, Rothman A, et al. Epidemiology of inapparent and

- symptomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. Am J Epidemiol. 2002;156:40-50.
52. Oishi K, Saito M, Mapua CA, Natividad FF. Dengue illness: Clinical features and pathogenesis. J Infect Chemother. 2007;13:125-33.
 53. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. Baillieres Clin Haematol. 1995;8:249-70.
 54. Rosenfeld SJ, Young NS. Viruses and bone marrow failure. Blood Rev. 1991;5:71-7.
 55. Wang S, He R, Patarapotikul J, Innis BL, Anderson R. Antibody-enhanced binding of dengue-2 virus to human platelets. Virology. 1995;213:254-7.
 56. Chaturvedi UC, Nagar R, Shrivastava R. Macrophage and dengue virus: Friend or foe? Indian J Med Res. 2006;124:23-40.
 57. Green S, Rothman A. Immunopathological mechanisms in dengue and dengue hemorrhagic fever. Curr Opin Infect Dis. 2006;19:429-36.
 58. Fink J, Gu F, Vasudevan SG. Role of T cells, cytokines and antibody in dengue fever and dengue haemorrhagic fever. Rev Med Virol. 2006;16:263-75.
 59. Lin CF, Lei HY, Liu CC, Liu HS, Yeh TM, Wang ST, et al. Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. J Med Virol. 2001;63:143-9.
 60. Oishi K, Inoue S, Cinco MT, Dimaano EM, Alera MT, Alfon JA, et al. Correlation between increased platelet-associated IgG and thrombocytopenia in secondary dengue virus infections. J Med Virol. 2003;71:259-64.
 61. Lin CF, Wan SW, Cheng HJ, Lei HY, Lin YS. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection. Viral Immunol. 2006;19:127-32.
 62. Sun DS, King CC, Huang HS, Shih YL, Lee CC, Tsai WJ, et al. Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. J Thromb Haemost. 2007;5:2291-9.
 63. Falconar AK. The dengue virus nonstructural-1 protein (NS1) generates antibodies to common epitopes on human blood clotting, integrin/adhesin proteins and binds to human endothelial cells: potential implications in haemorrhagic fever pathogenesis. Arch Virol. 1997;142:897-916.
 64. Huang JH, Wey JJ, Sun YC, Chin C, Chien LJ, Wu YC. Antibody responses to an immunodominant nonstructural 1 synthetic peptide in patients with dengue fever and dengue hemorrhagic fever. J Med Virol. 1999;57:1-8.
 65. Boyer WL, Sherman FE, Muchaills RH. Purpura congenital and acquired rubella. N Engl J Med. 1965;273:1362-4.
 66. Martínez RA. Tratamiento del dengue durante su etapa aguda: revisión sistemática de la literatura. Infectio. 2008;12:277-86.