

El paciente trombocitopénico en la Unidad de Cuidados Intensivos

Thrombocytopenia in critical care patients

Riveros D

Servicio de Hematología. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
"Norberto Quirno" (CEMIC)

dardoriveros@hotmail.com



SIMPOSIO I
MEDICINA CRÍTICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 30-36
Septiembre 2018

Palabras claves: trombocitopenia,
hemorragia,
trombosis,
mortalidad.

Keywords: thrombocytopenia,
bleeding,
thrombosis,
mortality.

Introducción

Las coagulopatías se producen por “una alteración en la capacidad de la sangre para coagular”, según una simplista y ambigua definición ampliamente difundida⁽¹⁾. Son muy frecuentes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y comprenden no sólo a enfermedades causantes de sangrado patológico, sino también a los estados trombofílicos.

Entre ellas se destaca la trombocitopenia, anormalidad de etiología múltiple, potencialmente hemorrágica y/o trombótica, que por su significado pronóstico adverso plantea serios desafíos en la práctica clínica. De acuerdo a distintas series su prevalencia es elevada pero muy variable, ya que la misma depende de varios factores, a saber: umbral cuantitativo para definir la trombocitopenia (≤ 150 o $\leq 100 \times$

$10^9/L$), características del huésped (> 0 o < 65 años), enfermedad asociada (sepsis y/o disfunción orgánica), medicamentos utilizados (uso o no de vasopresores) y tiempo transcurrido en la UCI.

El objetivo de esta revisión es alertar sobre la frecuencia y el significado pronóstico de la trombocitopenia en el paciente crítico, identificar sus múltiples causas para iniciar precozmente el tratamiento específico, e informar sobre las políticas transfusionales recomendadas por los expertos.

Frecuencia y significado pronóstico

Aproximadamente el 50% de los pacientes internados en UCI desarrollan trombocitopenia en algún momento de su internación, y 5-20% tienen trom-

bocitopenia severa definida como un recuento $\leq 50 \times 10^9/L$ ⁽²⁾. Si se considera el momento en el que es detectada se comprueba que 8 a 68% de los pacientes ingresan con trombocitopenia, mientras que 14% a 44% la desarrolla durante su estadía en la UCI⁽³⁾.

En el paciente crítico la trombocitopenia es el resultado de una alteración profunda de los mecanismos que regulan la producción, el almacenamiento y la destrucción plaquetaria, y desde esta perspectiva se convierte en un potente indicador que expresa un desacople fisiológico global. Por esta razón, no sorprende que su presencia se vincule a riesgo hemorrágico, mayor requerimiento transfusional y elevada mortalidad⁽⁴⁾.

En el estudio PROTECT, aleatorizado y diseñado para evaluar el efecto de la tromboprolifaxis en pacientes internados en UCI, luego de ajustar para múltiples variables se comprobó que la trombocitopenia moderada o severa es un factor de riesgo independiente para mortalidad en internación⁽⁵⁾. Estos resultados confirmaron los datos de un estudio anterior, observacional y prospectivo en 257 pacientes críticos: la mortalidad fue de 33% para el grupo con trombocitopenia al 4° día de internación y de 16% para el que no tenía trombocitopenia. Además, en un subgrupo en el que no se había corregido la plaquetopenia al día 14, la mortalidad fue del 66% comparada con 16% en los que habían normalizado el recuento plaquetario en ese momento⁽⁶⁾.

Nuestro grupo realizó un estudio prospectivo durante 12 meses en los que se produjeron 180 ingresos en la UCI, detectándose 49 casos (27%) de plaquetopenia desarrollada durante la internación ($\leq 150 \times 10^9/L$)⁽⁷⁾. Los pacientes con trombocitopenia (nadir $47.5 \times 10^9/L \pm 4.8 \times 10^9/L$) tuvieron riesgo aumentado para shock, coagulopatía y hemorragia mayor comparados con los que no tuvieron trombocitopenia (60% vs 19%, 40% vs 6% y 31% vs 11%, respectivamente, con $p < 0.001$ para todas las variables). La necesidad transfusional de glóbulos rojos y la mortalidad también fueron significativamente mayores en el primer grupo (58% vs 23% y 20% vs 3% respectivamente). En el análisis de regresión logística escalonada, la trombocitopenia y el shock fueron los dos únicos factores que se vincularon en forma independiente con la mortalidad, con una relación de riesgo de 4.20 y 27.86 respectivamente. Un hallazgo adicional fue que los pacientes que no presentaron plaquetopenia pero sí un descenso del

recuento plaquetario $\geq 30\%$ con respecto a su nivel basal, tuvieron una mortalidad mayor (18%) que los que no experimentaron ese descenso (4%).

Otros estudios han analizado los factores de riesgo asociados al desarrollo de trombocitopenia en la UCI: edad, índice de severidad de la enfermedad que motivó la internación, insuficiencia renal, disfunción orgánica y sepsis fueron los factores identificados con significado independiente luego del análisis de variables múltiples⁽⁸⁾.

Mecanismos fisiopatológicos y expresión clínica

La trombocitopenia en el enfermo crítico suele ser multifactorial. Habitualmente no se dispone de una herramienta eficaz y accesible que permita identificar la causa en forma clara y contundente, pero conceptualmente pueden describirse los siguientes mecanismos.

- 1- Pseudotrombocitopenia
- 2- Hemodilución
- 3- Secuestro
- 4- Disminución de la producción
- 5- Consumo y/o destrucción

1- La pseudotrombocitopenia es un artificio de laboratorio inducido por anticuerpos aglutinantes naturales de clase IgM dirigidos contra la GPIIb/IIIa de la membrana plaquetaria^(2,9). El fenómeno se expresa en sangre anticoagulada con EDTA y los agregados producidos no son reconocidos por los contadores automáticos, que subvaloran así el nivel plaquetario real. Clínicamente se caracteriza por tratarse de una citopenia insospechada en un paciente sin manifestaciones hemorrágicas. La exclusión de este diagnóstico debe realizarse por recuentos efectuados en sangre citratada o en frotis de sangre periférica. Debe tenerse en cuenta que la utilización farmacológica de inhibidores de la GPIIb/IIIa puede inducir la aparición de pseudotrombocitopenia aún en sangre citratada⁽¹⁰⁾.

2- La hemodilución como productora de trombocitopenia se observa fundamentalmente en el contexto de infusiones de líquidos o transfusiones masivas, y es el resultado iatrogénico de intentos vigorosos de resucitación en circunstancias de grandes traumatismos. Este fenómeno, asociado

- a hipoxia y acidosis puede jugar un rol muy importante en la llamada “coagulopatía inducida por trauma”^(3,11).
- 3- El secuestro de plaquetas está generalmente asociado a patología previa, como es el caso de las hepatopatías crónicas con hepatoesplenomegalia e hipertensión portal o el de la mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide, pudiéndose agravar la trombocitopenia inducida por otros factores (p.ej. sepsis) en pacientes con esas patologías internados en UCI. El mecanismo de secuestro también está asociado a la utilización de vías en la arteria pulmonar o a balones aórticos de propulsión cardíaca⁽⁸⁾ y a crisis agudas en pacientes con hemoglobinopatías, especialmente drepanocitosis⁽³⁾.
- 4- La disminución en la producción de plaquetas es una etiología altamente probable cuando los antecedentes del paciente o su enfermedad actual ilustran en forma convincente sobre la relación causal (alcoholismo, quimioterapia o radioterapia, ocupación de la médula ósea por neoplasias de orígenes diversos, infecciones virales, etc.). Sin embargo cuando se trata de atribuir este mecanismo a otras drogas o agentes farmacológicos los argumentos no suelen ser tan firmes porque las evidencias no son robustas para inculparlos en un mecanismo central de trombocitopenia. Una excepción es el ácido valproico o valproato, fármaco que claramente tiene efecto supresor de la plaquetogénesis, aunque también puede afectar la sobrevida plaquetaria por acción inmune periférica⁽¹²⁻¹⁴⁾. Aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con este anticonvulsivante tienen plaquetopenia de origen central, más frecuente en mujeres que en hombres, especialmente mayores de 65 años. A diferencia de la trombocitopenia inmune producida por el valproato, la de origen central se instala en forma más gradual, es menos profunda (generalmente $\geq 20 \times 10^9/L$) y carece de una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico. La suspensión del tratamiento es suficiente para que la anormalidad se corrija a partir de las 72 horas. Otras drogas que pueden producir supresión de la megacariocitopoyesis son el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos y la azatioprina⁽²⁾.
- 5- El consumo y/o la destrucción constituyen la forma más prevalente de trombocitopenia en el enfermo crítico (Tablas 1 y 2). Algunas de sus causas sobresalen por frecuencia o por significado pronóstico, y otras por el mecanismo fisiopatológico involucrado o por la expresión clínica que las caracteriza. Se destacan las siguientes:
- *Sepsis*. La trombocitopenia es originada por múltiples factores mediados por la inflamación y la inmunidad innata, entre los que sobresalen la activaciones de la trombina y de la función de los macrófagos, que pueden conducir a cuadros de coagulación intravascular diseminada (CID) o de síndrome hemofagocítico (SHF). Se ha señalado que el déficit de ADAMTS13, la activación de la vía del complemento y el efecto de las “trampas de neutrófilos” asociadas a histonas coadyuvan en la producción de trombocitopenia en sepsis. En todo caso, la expresión clínica se caracteriza por hemorragias, isquemia por obstrucción de la microcirculación, fallo multiorgánico, y tromboembolismo venoso^(3,15,16).
 - *Micoangiopatías trombóticas (MAT)*. Denominación genérica utilizada para caracterizar entidades producidas por deficiencias congénitas o adquiridas de ADAMTS13, mutaciones de los factores del sistema complemento, acción de algunas toxinas bacterianas, patología del embarazo, fármacos o quimioterapia mieloablativa, entre otras causas. El resultado en todas ellas es una combinación heterogénea de anemia y trombocitopenia por microangiopatía, con isquemia de diferentes órganos y hemorragias de intensidad variable⁽¹⁷⁾.
 - *Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)*. Producida por anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4, es la trombocitopenia inmune más frecuente en UCI. Generalmente el nivel de plaquetas disminuye entre el día 5 y 10 desde el inicio de la heparinización y el nadir suele ser $>20 \times 10^9/L$. En más de la mitad de los pacientes se expresa clínicamente con tromboembolismo venoso o arterial⁽¹⁸⁾.

Tabla 1. Trombocitopenia en UCI. Mecanismos de consumo

Patología	Características clínicas y/o biológicas
Hemorragia masiva	Sangrado evidente, anemia y coagulopatía por pérdidas y por hemodilución
Trauma mayor	Antecedente de politraumatismo. “Coagulopatía inducida por trauma”
Coagulación intravascular diseminada (CID)	Presencia de enfermedad predisponente. Hemorragias, trombosis y coagulopatía (criterios ISHT)
Sepsis	Criterios clínicos-infectológicos, falla hemodinámica, coagulopatía mixta
Circuito extracorpóreo	Cirugías con bomba. Consumo en áreas del circuito

ISHT: Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis

Tabla 2. Trombocitopenia en UCI. Mecanismos de destrucción

Patología	Características clínicas y/o biológicas
Trombocitopenia inmune inducida por drogas (TIID). (p.ej. quinina, quinidina, procainamida, abciximab, furosemida, levodopa, valproato, penicilina, cefalosporinas, ranitidina, etc.)	Profunda (<20x10 ⁹ /L) y precoz. Mecanismos múltiples (haptenos, autoanticuerpos, etc.). Existen pruebas de laboratorio para diagnóstico (poco accesibles)
Trombocitopenia inmune (TPI)	Primaria o secundaria. Niños y adultos, dos enfermedades distintas. En el adulto: anticuerpos anti-glicoproteínas de la membrana plaquetaria.
Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)	Comienzo a los 5-14 días de heparinización. Nadir típico 20-80x10 ⁹ /L. Anticuerpos anti-heparina/factor plaquetario 4
Síndrome hemofagocítico (SHF)	Activación macrofágica con liberación de citoquinas. Citopenias por fagocitosis.
Microangiopatías trombóticas (MAT)	Hemólisis Coombs negativa, plaquetopenia, esquistocitos. Descenso de ADAMTS13 (PTT) o activación del complemento (SUH).
Trombocitopenias inmunes postransfusionales	Púrpura postransfusional (historia de embarazos, anticuerpos anti-HPA-1a). Trombocitopenia inmune pasiva (historia de transfusión con plasma de múltipara y pasaje de alloanticuerpos)

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica. SUH: síndrome urémico hemolítico

Diagnóstico y manejo de la trombocitopenia

Teniendo en cuenta las diferentes entidades que pueden producir trombocitopenia en el enfermo crítico, y considerando que las más frecuentes y de pronóstico más reservado son las que se muestran en las tablas 1 y 2, se recomienda seguir los siguientes pasos para aclarar la etiología de esta complicación.

- 1- Excluir artificio de laboratorio (pseudotrombocitopenia), efectuando el recuento de plaquetas en sangre citratada y/o en frotis periférico.
- 2- Tener en cuenta el motivo de la internación en la UCI y/o la enfermedad asociada. Éste es un dato

- clave para aclarar la etiología de la plaquetopenia, y a modo de ejemplos se mencionan algunas situaciones paradigmáticas y los distintos mecanismos involucrados: sepsis (CID, SHF), cirugía o intervencionismo endovascular cardíaco, hemodiálisis o cirugía mayor reciente (TIH, púrpura posttransfusional, secuestro en circuito extracorpóreo, hemodilución), complicaciones del embarazo o insuficiencia renal aguda con manifestaciones neurológicas (MAT), antecedentes de insuficiencia hepática (hiperesplenismo), insuficiencia cardíaca (congestión hepática), politraumatismo (coagulopatía inducida por trauma), dispositivos intravasculares tales como catéteres en arteria pulmonar o bomba de contrapulsación cardíaca (secuestro), etc.
- 3- Realizar un interrogatorio exhaustivo sobre drogas o fármacos utilizados por el paciente en su historia reciente. En este sentido no solamente deben considerarse agentes que tengan efecto central sobre la plaquetogénesis (alcohol, quimioterapia, radioterapia, valproato) sino también aquéllos que actúan por un mecanismo periférico de tipo inmunológico, y muy especialmente la TIH. La lista de fármacos que pueden operar con esta modalidad es muy amplia, y algunas bases de datos la han actualizado recientemente⁽¹⁹⁾.
 - 4- Evaluar la profundidad y la dinámica de la trombocitopenia, desde su aparición hasta su potencial recuperación, ya que el patrón de esta trayectoria puede ilustrar sobre la etiología⁽³⁾. Por ejemplo, las trombocitopenias inmunológicas inducidas por fármacos son de instalación rápida (caída >50% en 24-48 hs), severas (nadir <20x10⁹/L, excepto la TIH en la que generalmente el nivel está entre 20-50x10⁹/L) y se recuperan con la suspensión del agente supuestamente productor⁽²⁰⁾. Contrariamente, en sepsis el nivel de plaquetas permanece disminuido, habitualmente inferior a 20x10⁹/L, mientras el paciente presenta fallo multiorgánico.
 1. En las MAT un nivel de plaquetas >30x10⁹/L y la creatinina >1,7 mg/dL casi excluye la posibilidad de una deficiencia severa de ADAMTS13, favoreciendo el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa) sobre el de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Finalmente, una trombocitopenia precoz y de rápida recupe-

ración caracteriza a las provocadas por cirugías mayores, siempre y cuando no haya otras complicaciones.

- 5- Considerar siempre la posible existencia de una enfermedad catastrófica, impulsando la búsqueda de esas etiologías con todos los medios disponibles. Esto es especialmente importante en los casos de trombocitopenia asociada con trombosis venosa o arterial, tanto de la microcirculación como de la circulación mayor. Son ejemplos a tener en cuenta las MAT, el síndrome antifosfolípido catastrófico, la TIH con gangrena de miembro inferior, la CID en cáncer, la CID con gangrena periférica simétrica y el recientemente descrito "hígado de shock"^(20,21).

El manejo adecuado de la trombocitopenia en la UCI depende del rápido esclarecimiento etiológico centrado en los conceptos generales mencionados, ya que el principio básico del tratamiento consiste en la erradicación y el control del mecanismo patogénico. No es objetivo de esta revisión profundizar aspectos de la terapéutica específica para cada una de las entidades mencionadas, finalidad que ha sido desarrollada en publicaciones recientes^(3,11,15,17,18,20,22-24).

Sin embargo, y teniendo en cuenta que la trombocitopenia está consistentemente asociada con riesgo aumentado de hemorragia y muerte, es necesario aclarar aspectos de política transfusional en esta situación, ya que no hay estudios controlados tendientes a prevenir o tratar el sangrado en pacientes críticos. Por otra parte, la transfusión de plaquetas tiene riesgos y puede estar asociada a aumento de infecciones nosocomiales y a injuria pulmonar aguda^(25,26). En este contexto, las guías y recomendaciones de expertos establecen las siguientes conductas⁽³⁾:

- 1- Transfusión terapéutica.** En pacientes con hemorragia activa internados en UCI se debe transfundir con concentrados plaquetarios si el recuento de plaquetas es <50x10⁹/L o si una disfunción plaquetaria es sospechada o confirmada. En circunstancias de transfusión masiva por hemorragia severa se recomienda una relación 1:1:1 (o 1:1:2) entre glóbulos rojos, plaquetas y plasma con la finalidad de prevenir trombocitopenia severa o dilución de factores de la coagulación.
- 2- Transfusión profiláctica.** Por extrapolación de

estudios realizados en casos con plaquetopenia secundaria a quimioterapia, se recomienda transfundir en forma preventiva a pacientes críticos con recuentos de plaquetas inferiores a $10 \times 10^9/L$.

3- Transfusión antes de procedimientos invasivos.

Según los siguientes umbrales:

Catéter venoso central o broncoscopia con lavado: $20 \times 10^9/L$.

Punción lumbar, tubo de drenaje torácico o cirugía mayor: $50 \times 10^9/L$.

Neurocirugía o traumatismo craneano: $100 \times 10^9/L$.

Conclusiones

La trombocitopenia es común en UCI y está consistentemente asociada con riesgo aumentado de hemorragias, transfusiones y muerte.

Sus causas son múltiples y heterogéneas, por lo que el ejercicio diagnóstico es un verdadero desafío.

Debe tenerse un alto índice de sospecha para excluir entidades de características catastróficas (MAT, SHF, TIH) que deben recibir tratamiento específico en forma urgente.

En ausencia de estudios controlados, la política transfusional se basa en recomendaciones de expertos.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara haber recibido honorarios como miembro del Consejo Asesor, conferencista o por participar en reuniones educativas de: Productos Roche, Janssen, Bristol- Myers Squibb, IVAX, Abbvie, Biosidus, Servier y Altian Pharma. Ha recibido fondos para el desarrollo de estudios de investigación de: Productos Roche.

Bibliografía

- Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med.* 2014; 370: 847-859.
- Greinacher A and Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood.* 2016; 128 (26): 3032-3042.
- Zarychanski R and Houston DS. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018: 660-666.
- Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP et al. Thrombocytopenia in de critically ill: prevalence, incidence, risks factors and clinical outcomes. *Can J Anaesth.* 2013; 60 (7): 641-651.
- Cook D, Meade M, Guyatt G et al. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and the Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2011; 364 (14): 1305-1314.
- Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A et al. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002; 30(4):753-756.
- Duarte P, Marcaccio F, Krupitzki H y col. Trombocitopenia en La Unidad de Cuidados Intensivos. *Hematología Argentina.* 2005; 9(3): Abst.Ph47.
- Hui P, Hook DJ, Lim W et al. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness. *Chest.* 2011; 139 (2): 271-278.
- Bizzaro N. EDTA-dependent pseud thrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *Am J Hematol.* 1995; 50(2):103-109.
- Said SM, Hahn J, Schleyer E et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitor-induced thrombocytopenia: diagnosis and treatment. *Clin Res Cardiol.* 2007; 96(2):61-69.
- Chang R, Cárdenas JC, Wade CE et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy. *Blood.* 2016; 128 (8): 1043-1049.
- Conley EL, Coley KC, Pollock BG, Dapos SV et al. Prevalence and risk of thrombocytopenia with valproic acid: experience at a psychiatric teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2001; 21 (11):1325-1330.
- Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2010; 38 (6 suppl): S145-S154.
- Vasudev K, Keown P, Gibb I et al. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30 (3): 282-285.
- Levi M and Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood.* 2018; 131 (8): 845-854.
- Mc Donald B, Davies RP, Kim S-J et al. Platelet and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice. *Blood.* 2017; 129 (10): 1357-1367.
- Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018: 651-659.
- Rice L. HITs and misses in 100 years of heparin. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 2018: 667-673.
- Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfusion Medicine Reviews.* 2013; 27: 137-145.
- Thatchil J and Warkentin TE. How do we approach to thrombocytopenia in critically ill patients?. *Brit J Hematol.* 2016; doi: 10.1111/bjh.14482.

21. Warkentin TE and Pai M. Shock, acute disseminated intravascular coagulation and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized provocateur of ischemic limb necrosis? *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2016; 14: 231-235.
22. Clinicaltrials.gov. Heparin anticoagulation to improve outcomes in septic shock. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648036>. Accessed 4 August 2017.2017.
23. La Rosse P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015; 2015: 190-196.
24. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18(6): 699.
25. Aubron C, Flint AW, Bailey M et al. Is platelet transfusion associated with hospital-acquired infections in critically ill patients? *Crit Care*. 2017; 21(1):2.
26. Tariket S, Sut C, Hamzeh-Cognasse H et al. Transfusion-related acute lung injury: transfusion, platelets and biological response modifiers. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9 (5): 497-508.