



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

ESTUDIO DE PREVALENCIA DE CAUSAS, DE FACTORES DE  
RIESGO VINCULADOS Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON  
TROMBOCITOPENIA ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. LIDIA ARCE SÁNCHEZ

ASESOR:

DR. EDUARDO EDMUNDO REYNOSO GÓMEZ  
JEFE DE SERVICIO DE ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**VALIDACIÓN DE TESIS**

---

**DR. ALFREDO SIERRA UNZUETA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. EDUARDO EDMUNDO REYNOSO GÓMEZ**  
**ASESOR DE TESIS**  
**JEFE DEL SERVICIO DE ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS**

---

**DR. FRANCISCO RUIZ MAZA**  
**JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA**

---

**DRA. LIDIA ARCE SÁNCHEZ.**

**COLABORADORES**

**Dr. Flavio Adrian Grimaldo Gómez.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A todos mis maestros del Curso de Especialización que me enseñaron disciplina y compromiso a esta profesión.**

**A mi familia que sin tregua respaldan mis decisiones.**

**A mi asesor por su gran sentido de docencia y apoyo.**

## INDICE

### I. MARCO TEORICO

Analisis de la estructura de la función plaquetaria .....	1
Topicos de trombocitopenia en paciente critico .....	11
Evidencias en torno al valor pronóstico de la trombocitopenia desarrollada en terapia intensiva sobre la mortalidad .....	16
Trombocitopenia inducida por heparina .....	18
Trombocitopenias autoinmunes relacionadas a fármacos .....	28
Trombocitopenia vinculada a sepsis .....	33
Trombocitopenia en el concepto del paciente cardiovascular .....	40

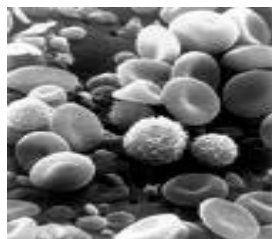
### II. ESTUDIO DE PREVALENCIA DE CAUSAS DE FACTORES DE RIESGO VINCULADOS Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL.....

Planteamiento del problema.....	47
Justificación.....	47
Planteamiento de hipótesis.....	47
Objetivos.....	48
Método y selección de pacientes.....	49
Definición y construcción de variables.....	49
Variables dependientes.....	50
Variables independientes.....	51
Análisis estadístico.....	53
Resultados.....	54
Análisis descriptivo.....	54
Comprobación de hipótesis.....	61
Discusión.....	65
Conclusiones.....	67
<b>III. APENDICES.....</b>	<b>68</b>
<b>IV. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>73</b>

## I. MARCO TEÓRICO

### ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas; fragmentos citoplasmáticos anucleados de megacariocitos; con dimensiones aproximadas de 18-20  $\mu\text{m}$  de diámetro circulan a lo largo de 1000  $\text{m}^2$  de superficie endotelial vascular en forma de disco biconvexo de aproximadamente 3  $\mu\text{m}^2$  de diámetro, 4 – 7  $\mu\text{m}^3$  de volumen y 10 pg de peso (Ver figura 1). Su concentración normal sérica aproximada es de 150 a 350 x 10<sup>6</sup> x mL células y su tiempo de vida media calculado es de 7 a 10 días. Junto a los eritrocitos y leucocitos constituyen los elementos formes de la sangre (1, 2). En cuanto a su estructura celular la membrana externa está compuesta por una bicapa lipoproteica con glicoproteínas que funcionan como receptores de los agonistas fisiológicos de las plaquetas (ADP, Tromboxano A2, trombina), como proteínas adhesivas (para fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina, factor de von Willebrand) y como ligandos (para colágeno), además, aporta enzimas importantes para el funcionamiento celular y de los fosfolípidos (2, 3). También es responsable de la interacción de la célula con el medio circundante a través de receptores entre las que figuran las integrinas las cuales se caracterizan por enlazarse a proteínas que tienen la secuencia arginina-glicina-aspartato (RGD) como el fibrinógeno, fibronectina, vitronectina, factor de von Willebrand, colágeno. Las integrinas más estudiadas ultraestructuralmente incluyen la GPIIb/IIIa y GPIb/IX (4, 5). Gracias al análisis por microscopía electrónica se conoce que la GP II b/IIIa ocupa una gran proporción de la superficie plaquetaria (15 % de las proteínas totales de la membrana y 3 % del total de la célula) habiendo de 3 a 8 réplicas en la plaqueta en reposo, molecularmente se trata de un heterodímero de 228 kDa dependiente de calcio. La mayor proporción de esta glicoproteína es extracelular y dispone de 2 segmentos transmembrana y 2 cortos segmentos citoplasmáticos. En la plaqueta en reposo yace en forma de monómero, ya que la asociación de las subunidades requieren calcio extracelular, que se enlaza a la subunidad II b (1, 2, 3, 6).



Por su parte la GP Ib/IX es un heterodímero formado por la asociación de las GP Ib y IX. La GP Ib consta de una cadena a y una b enlazadas por puentes disulfuro. Tiene regiones extracelulares (40 nm), que garantizan la interacción con los ligandos vWF y trombina). Después de la GP IIb / IIIa esta ocupa una proporción importante en la membrana plaquetaria (1–3 x 10<sup>4</sup> moléculas/plaqueta). Las diferentes porciones de este complejo tienen una función: la región extracelular facilita el acceso al subendotelio y la interacción con trombina y vWF; la región intracitoplasmática une los dominios funcionales extraplaquetarios con el citoesqueleto de actina y la región transmembrana actúa como anclaje de la glicoproteína en la membrana plaquetaria (2, 3, 6, 7).

En cuanto al citoplasma plaquetario este contiene partículas de glucógeno diseminadas constituyendo la fuente energética de esta célula en forma similar a las células musculares. Contiene ribosomas en muy pocas cantidades, fundamentalmente en las células jóvenes, lo que concuerda con poca actividad de síntesis proteica. Soporta, además, los microtúbulos ubicados de manera concéntrica y que mantienen la forma discoide de la célula y garantizan su resistencia a la deformación (2, 3).

Su citoesqueleto consiste en un gel viscoelástico que contiene filamentos de actina entrecruzados, conectados a la GP Ib por proteínas enlazantes de actina. Tiene como funciones: a) la regulación de las propiedades de la membrana, tales como sus contornos y estabilidad, junto a los microtúbulos propicia el mantenimiento de la forma de la plaqueta en reposo, b) mediación de la distribución lateral de las glicoproteínas receptoras en la membrana, c) constituyen una barrera para la exocitosis. Su alteración puede llevar a la fragmentación del citoplasma formando micropartículas (2, 3).

El gel contráctil está formado por largos filamentos de actina enrejados, conectados con el citoesqueleto submembranoso y miosina que se encuentra en forma no polimérica en la célula en reposo. Constituye el cuerpo de los organelos celulares, los cuales se desplazan hacia el centro de la célula a consecuencia de la contracción del gel (2, 3).

Su sistema canalicular abierto está se conecta a la membrana externa y posee características similares a ella en cuanto a su composición. A través de este sistema se transportan las GP IIb/III a y la GP 1b hacia los gránulos a (2, 3). Mientras que el sistema tubular denso es un sistema de membranas que aparece en la vecindad de los microtúbulos y rodea los organelos, con apariencia, y funciones similares a las del retículo endoplásmico liso de otras células. Regula la activación plaquetaria mediante el secuestro o liberación de calcio, de forma similar a los túbulos del músculo esquelético (3) por un mecanismo más rápido que el de las mitocondrias (8). También posee ATP asasa, enzimas del metabolismo del ácido araquidónico y adenilato ciclasa (2, 3). Las plaquetas poseen organelos inespecíficos, como mitocondrias, lisosomas y peroxisomas, que tienen características y funciones similares a los de otras células (9) pero, además, portan organelos específicos, que son los gránulos alfa y los gránulos densos.

Otro componente importante plaquetario son los gránulos alfa, organelos esféricos de 140 a 400 nm en diámetro, ricos en macromoléculas. Constituyen un 15 % del volumen total de las células. Sus membranas contienen GP IIb/III a, pequeñas cantidades de GP Ib, GP IX y P selectina. Tienen una importante participación en el funcionamiento celular, al propiciar la interacción entre plaquetas, de ahí que la cantidad de gránulos a (como promedio 35-40) determina el valor funcional de la célula. También participan en la interacción con otras células a través de la liberación de su contenido (2, 3). En cuanto a sus gránulos densos estos se caracterizan por su alta densidad electrónica que le confieren el elevado contenido en calcio (50 % del total, en una concentración 2 mol/L) y fósforo inorgánico (2, 3).

Las plaquetas consumen extensamente oxígeno, 6 veces más rápido que las células musculares en reposo. Su fuente de energía es la glucosa que se obtiene a partir del glucógeno; su vía fundamental de energía es la glicolisis anaerobia, que convierte la glucosa en lactato e iones de hidrógeno, los cuales son captados por el acetato, que entra a las mitocondrias para su oxidación en el ciclo del ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs), lo que origina la síntesis de ATP.

Las plaquetas son capaces de incorporar a su interior (por un mecanismo independiente de energía) fragmentos de membrana que contienen GP IIb/ IIIa y fibrinógeno, y (por un mecanismo dependiente de energía), fragmentos de membrana que contienen GP Ib, lo cual permite la regeneración de receptores de membrana (2). Estas células concentran la mayor parte de serotonina de la sangre (10). Otras funciones de ellas es tomar del plasma ligandos como fibrinógeno, colágeno, fibronectina y aminos biógenas (2).

La participación de las plaquetas en los procesos de hemostasia y trombosis depende principalmente de 3 eventos: el enlace plaqueta -superficie o adhesión plaquetaria; el cambio de forma y el enlace plaqueta - plaqueta o agregación plaquetaria.

El proceso de adhesión incluye el transporte por difusión de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos (ver tabla 1) en las estructuras de la pared lesionada. Entre las proteínas adhesivas de la matriz se encuentran el colágeno, la fibronectina, el factor de von Willebrand, la laminina, la vitronectina y la tromboespadina. No se presenta adhesión a las células vasculares endoteliales normales, pero en áreas de disrupción endotelial se presenta hacia varios componentes del tejido conectivo subendotelial (3). En los segundos siguientes a la lesión, las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágena (tipo I y III) del subendotelio vascular a través de un receptor de colágena específico para las plaquetas y presente en su estructura terciaria. Dicho receptor es la glicoproteína Ia / IIa. Esta interacción está estabilizada por el factor von Willebrand (glicoproteína adhesiva que permite a las plaquetas permanecer unidas a la pared del vaso a pesar de las elevadas fuerzas tangenciales que se generan en el interior de la luz vascular como consecuencia de altas velocidades de cizallamiento). El factor de von Willebrand (Vw) realiza esta función formando un enlace entre un receptor plaquetario situado en la glicoproteína Ib /IX y las fibrillas de colágena subendoteliales (2). Por otro lado, el receptor plaquetario glicoproteína IIb/IIIa (fundamental para la agregación plaquetaria), también participa en la adhesión plaquetaria, sobre todo en condiciones de alta velocidad de flujo local sanguíneo, ligándose al factor vW (4). Una vez adheridas al subendotelio, las plaquetas se extienden sobre la superficie y plaquetas adicionales aportadas por el flujo sanguíneo se unen, primero a la placa de plaquetas adheridas y, eventualmente, una a otra formando las masas de agregados plaquetarios. La primera manifestación física de la activación plaquetaria consiste en el cambio conformacional de discocito a esferocito, que se acompaña de un incremento en la superficie desde 8.02 mm<sup>2</sup> (en la plaqueta en reposo) a 13 mm<sup>2</sup> (en la plaqueta activada) con redistribución de microtúbulos, lo le confiere la característica de deformabilidad celular y la posibilidad de emisión de pseudópodos a través de un proceso independiente de calcio (cuando el estímulo es ADP) y dependiente de energía (2). Al igual que ocurre en otras células, la activación y secreción plaquetaria están reguladas por cambios en el nivel de nucleótidos cíclicos, por el flujo de entrada de calcio, por la hidrólisis de los fosfolípidos y por la fosforilación de proteínas intracelulares críticas. Entre los agonistas para las plaquetas que se han estudiado in vitro, los que tienen mayor relevancia fisiológica parecen ser la trombina, el ADP, la adrenalina, el colágeno, y el ácido araquidónico. Existen receptores específicos en la superficie de la plaqueta para cada uno de estos agonistas y dichos receptores están enlazados a estructuras intracelulares, cuya alteración por los complejos receptor-agonista, conduce a cambios intracelulares que caracterizan a la plaqueta activada (11). Un mecanismo común a varios de los agonistas es una elevación en la concentración plasmática de calcio ionizado.





Figura 1. Sustancias vasoactivas implicadas en la regulación del tono vascular. Nótese la función dual de la trombina.

La unión de agonistas tales como adrenalina, colágena o trombina a receptores de la superficie de las plaquetas, activa dos enzimas de la membrana: fosfolipasa C y fosfolipasa A2. La activación de la fosfolipasa A2 conlleva a la liberación de ácido araquidónico libre que se convierte por medio de la ciclooxigenasa en endoperóxidos de prostaglandinas, para formar por último el potente agregante plaquetario tromboxano A2 (TxA<sub>2</sub>), así como prostaglandinas estables como la PG D2 que también inhibe la agregación plaquetaria. El Tx A2 tiene actividad ionofórica, facilitando el transporte de calcio a través de las membranas intercelulares, con redistribución del calcio hacia el citoplasma (12).

La activación de la fosfolipasa C produce la hidrólisis del fosfolípido de membrana fosfatidilinositol 4.5 bifosfato (PIP<sub>2</sub>), liberando diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>). El IP<sub>3</sub> interviene en el movimiento de calcio dentro del citosol plaquetario y estimula la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina. Esta última interactúa con la actina para facilitar el movimiento de los gránulos y el cambio de forma de las plaquetas. El DAG activa la protein-cinasa C que, a su vez, fosforila una proteína que pudiera servir para regular la secreción de los gránulos plaquetarios.

Existe, finalmente, un mecanismo equilibrado que controla la velocidad y la extensión de la activación plaquetaria. El Tx A2 aumenta la actividad de la fosfolipasa C, que estimula la activación y la secreción plaquetaria. En cambio, la prostaciclina PG I<sub>2</sub>, un producto del ácido araquidónico de las células endoteliales, inhibe la activación de las plaquetas mediante la elevación de los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico (2).

El resultado de todos estos mecanismos de activación tiene tres efectos principales: 1) la secreción del contenido de los gránulos intracelulares de la plaqueta; 2) la exposición de receptores de superficie para las proteínas plasmáticas (particularmente fibrinógeno y factor de vW); y 3) la alteración de la estructura lipídica de la membrana plaquetaria, que induce la aceleración de la coagulación plasmática (5).

Tras la activación, las plaquetas secretan al plasma su contenido en gránulos. De los lisosomas se liberan hidrolasas ácidas y una enzima desdobladora de la heparina; de los gránulos densos se libera calcio, serotonina y adenosín difosfato (ADP); y de los gránulos alfa se libera fibrinógeno, factor de vW, kininógeno de alto peso molecular, fibronectina, alfa1-antitripsina, beta-tromboglobulina, factor plaquetario 4 y factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

La centralización de estos gránulos tras estimulación de la plaqueta produce la activación del aparato contráctil de la plaqueta. En presencia de niveles altos de calcio citoplasmático esta centralización lleva a la fusión de las membranas granulares con las membranas de los canalículos intracelulares y a la secreción externa del contenido de los gránulos. Las plaquetas activadas se unen entre sí mediante fibrinógeno, a través de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa, fijando plaquetas adyacentes y formando un trombo hemostático.

El nivel de ADP, serotonina y Tx A2 junto con la presencia de trombina y colágeno, contribuyen a la activación de plaquetas vecinas por tres vías metabólicas <sup>9</sup>. La primera vía metabólica es dependiente de ADP y la serotonina, liberados de los gránulos densos. Además, el ADP es liberado de los hematíes durante su lisis en condiciones de alto flujo turbulento. Estos compuestos actúan como potentes inductores de la agregación plaquetaria al promover lugares de unión plaquetarios (glicoproteína IIb/IIIa) para el fibrinógeno y factor de vW, paso esencial en el proceso de la agregación.

La segunda vía dependiente de la liberación de Tx A2 es a través de la ciclooxigenasa y de la tromboxano-sintetasa, al actuar respectivamente en el ácido araquidónico y en los endoperóxidos cíclicos. El Tx A2 promueve la movilización de calcio intracelular y también cambios en la estructura de la glicoproteína IIb/IIIa, que llevan a la exposición de lugares de unión al fibrinógeno previamente ocultos <sup>(13)</sup>. El Tx A2 no sólo es un potente agregante plaquetario, sino que también induce vasoconstricción. Además, la ciclooxigenasa actúa a nivel del ácido araquidónico endotelial y en la PGG2 derivada del ácido araquidónico plaquetario, formando prostaciclina, que es una inhibidora potente de la agregación plaquetaria al elevar los niveles de AMPc intraplaquetario y reducir la movilización de calcio.

La tercera vía de la activación plaquetaria está mediada por la colágena y la trombina, las cuales pueden directamente estimular la liberación de factor de activación plaquetaria, favoreciendo la interacción de fibrinógeno y factor von Willebrand con el receptor glicoproteína IIb/IIIa. Durante la ruptura de una placa aterosclerótica, la trombina y el colágeno expuesto pueden ser más importantes en promover agregación plaquetaria que las bajas concentraciones fisiológicas de ADP y Tx A2. Esto puede explicar parcialmente por qué ocurre trombosis incluso en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios <sup>(7)</sup>.

Las plaquetas circulantes se encuentran en una interacción dinámica con los componentes del plasma, los demás elementos formes de la sangre y con el endotelio vascular a través de las glicoproteínas de las membranas plaquetarias y de diferentes mediadores químicos <sup>(14)</sup>. Los eritrocitos, que viajan por la parte central de la corriente sanguínea, desplazan a las plaquetas hacia las cercanías de la pared del vaso, lo que puede dar lugar a enlaces reversibles. La adhesión plaquetaria sólo será efectiva cuando se produzcan enlaces irreversibles <sup>(14,15)</sup>. La célula endotelial libera mediadores químicos que impiden que ocurra la adhesión plaquetaria a un endotelio sano.

Estos mediadores son la prostaciclina (PG I<sub>2</sub>), principal metabolito del ácido araquidónico en la célula endotelial, y el óxido nítrico (NO), producto del metabolismo de los aminoácidos <sup>(16)</sup>.

La PG I<sub>2</sub> estimula la adenilciclasa en la plaqueta y aumenta los niveles intracelulares de AMPc, mientras el NO estimula la síntesis de GMPc, que es el más potente inhibidor de la hidrólisis del AMPc. Ambos inhiben la adhesión plaquetaria y además, estimulan la reducción del calcio libre intracelular así modulan la agregación plaquetaria <sup>(15, 17, 18, 19)</sup>. Entre los mecanismos que favorecen la adhesión/agregación están la liberación de ADP de los eritrocitos, que se lisan <sup>(20)</sup> la liberación del factor activante de plaquetas (potente estimulante de la agregación plaquetaria cuya función fisiológica en el humano no se ha determinado).

Otro elemento influyente es el “shear stress” del flujo sanguíneo, que induce agregación plaquetaria a través del enlace del vWF con la GP Ib con fuerte participación del ADP liberado <sup>(21)</sup>. El estímulo para la participación de las plaquetas en los procesos de hemostasis y trombosis es la lesión del endotelio vascular, considerado como tal el daño físico con exposición de la membrana basal rica en colágeno o la disfunción endotelial con desbalance de la producción de mediadores anti y proagregantes <sup>(22)</sup>.

Cuando las plaquetas se adhieren al endotelio atraen más plaquetas P selectina positivas. Se reclutan y activan a los leucocitos, los cuales se unen irreversiblemente a la superficie plaquetaria por medio de la molécula de adhesión ICAM-2. La activación del receptor para el fibrinógeno soluble y la participación de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria como cofactores para la cascada de reacciones enzimáticas de la coagulación favorece la formación del trombo arterial <sup>(23)</sup>. Por otra parte algunos componentes de los gránulos plaquetarios, que se liberan durante la activación, influyen sobre otras células, uno de ellos es el factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF), que estimula la proliferación celular y juega un papel importante en la cicatrización de heridas <sup>(24)</sup> y al parecer también en el proceso de aterogénesis <sup>(25)</sup> el TX A<sub>2</sub> y la 5 HT, que son potentes vasoconstrictores <sup>(25, 26)</sup> y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que tiene acción antifibrinolítica <sup>(27)</sup>.

A partir del análisis global de la composición de las plaquetas y los elementos que rigen su funcionamiento queda claro que se trata de una célula compleja y sujeta a la influencia de una gran diversidad de factores. Es evidente la importancia de inhibir la activación plaquetaria para prevenir la trombosis arterial, así como el significado práctico que pudieran tener los estudios de función plaquetaria para el diagnóstico de estados pretrombóticos, lo cual es reforzado por el incremento de la reactividad plaquetaria que ocurre en las horas del día en que son más frecuentes el infarto del miocardio y la muerte súbita cardíaca <sup>(27)</sup> Saltan a la vista la GP IIb/III a, el ADP y el TX A<sub>2</sub> como principales blancos para la modulación de la reactividad plaquetaria, conocimiento que ha tenido una gran trascendencia para el desarrollo de fármacos antitrombóticos.

## TÓPICOS DE LA TROMBOCITOPENIA DEL PACIENTE CRÍTICO

Un 23 a 41% <sup>(27)</sup> de los transferidos a unidades críticas portan en algún momento de su estancia alguna alteración en el recuento total de plaquetas, asociándolos a altas tasas de sangrados y mortalidad que oscilan entre 38-54%.

Independientemente de su causa es inegable, entonces que la trombocitopenia, es un predictor independiente de pronóstico adverso de acuerdo a análisis multivariados (el riesgo relativo atribuido en varios estudios es de 1.9 a 4.9) <sup>(38, 40, 45)</sup>.

Dos principales causales destacan en esta cohorte de pacientes (ver tabla 1) sepsis (48%) y hemodilución. No olvidando que, más del 25% tendrá dos o más mecanismos de depleción plaquetaria conjuntamente <sup>(27)</sup> que típicamente se hará manifiesta en los primeros 4 días en terapia <sup>(28)</sup>.

Tabla 1.

<b>Causas de trombocitopenia en UTI</b>	
Anemia Hemolítica microangiopática	
Coagulación intravascular diseminada (debido a infección, malignidad). Púrpura trombocitopénica trombótica. Síndrome Hemolítico Urémico. Hipertensión maligna.	
Trombocitopenia asociada a mecanismos inmunes:	
Idiopática	Asociado con desórdenes
Asociada con desórdenes reumatológicos.	
linfoproliferativos (leucemia linfocítica crónica).	
Relacionada a VIH.	
Relacionada a Hepatitis C.	
Relacionada a medicamentos (penicilinas, vancomicina).	
Síndrome antifosfolípido.	
Drogas/ Toxinas	
Supresión de médula ósea inducida por alcohol.	
Trombocitopenia inducida por heparina.	
Destrucción mecánica:	
Balón de contrapulsación.	
Dispositivos intravasculares.	
Otros:	
Hiperesplenismo	
Hemodilución peri o postreanimación.	
Transfusión masiva.	

4 son los mecanismos generales que explican su origen: decremento en su producción; incremento de su destrucción; mecanismo dilucionales o distributivos y origen facticio (27).

De entre los causales que operan por disminución de la producción medular de megacariocitos se podrían citar: la producción de trombopoyetina baja como consecuencia de enfermedad hepática, supresión o daño a la médula ósea por enfermedad viral (rubeola, parotiditis, varicela, parvovirus, Epstein Barr virus, HIV, vacunas elaborados con virus vivos atenuados); inducción por drogas ó toxinas (alcohol, quimioterapia ó radioterapia); deficiencias nutricionales (folatos, cobalamina); y desórdenes de hematopoyesis adquiridos ó congénitos (debido a aplasia medular, síndromes mielodisplásicos ó mieloproliferativos) (28).

En cuanto a lo relacionado a destrucción plaquetaria; son el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sepsis las entidades primordialmente responsables actuando a través de destrucción mediada por anticuerpos, de histiocitosis hemofagocítica y coagulación intravascular diseminada (28).

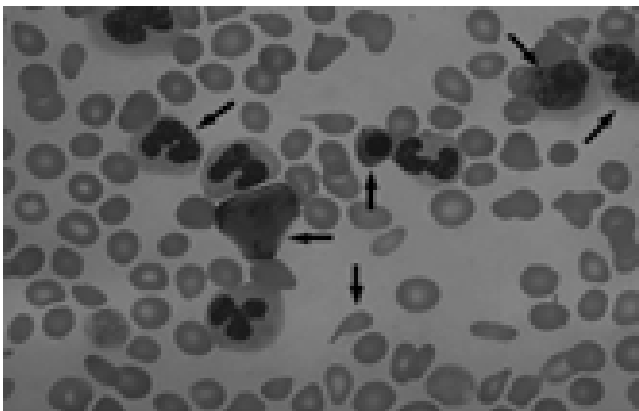
**Tabla 2. CAUSAS DE DESTRUCCIÓN PLAQUETARIA DIVIDIDO POR CAUSAS NO INMUNOLÓGICAS E INMUNOLÓGICAS**

<i>Desorden</i>	<i>Mecanismo de destrucción plaquetaria</i>
Púrpura trombocitopénica inmune	Inmune
Destrucción aloinmune (postransfusional, postransplante, neonatal)	Inmune
Trombocitopenia inducida por drogas	Inmune/ No inmune
Trombocitopenia asociada a infección	Inmune/ No inmune
Síndrome de HELLP	Inmune/ No inmune
Coagulación Intravascular Diseminada	No inmune
Púrpura Trombocitopénica Trombótica Síndrome Hemolítico Urémico	No Inmune
Síndrome Antifosfolípido	No inmune
Destrucción física (Bypass cardiopulmonar)	No inmune

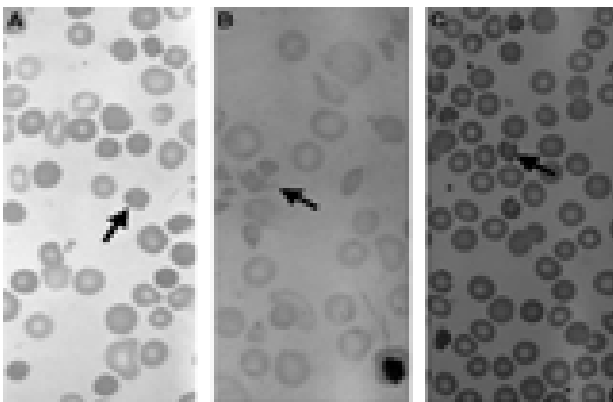
También otro rubro importante a analizar dentro de las unidades críticas, es el que se relaciona a transfusiones por hemorragia masiva ya anteriormente estudiado por la serie de Leslie et al; que demuestra que, un porcentaje mayor de 75 pacientes transfundidos con  $\geq 20$  concentrados eritrocitarios en un tiempo menor de 24 horas se vincula a recuentos de plaquetas menores de  $50,000 \times 10^9$  cels/L debido a un efecto de hemodilución <sup>(3)</sup> que debe distinguirse al mismo tiempo de la trombocitopenia inducida por púrpura postransfusional derivada de una reacción inmune poco común a antígenos plaquetarios primordialmente de tipo 1a, que una vez establecida se asocia a reducciones plaquetarias por semanas o meses <sup>(29)</sup>.

En cuanto a la trombocitopenia de origen distributivo esta es directamente atribuida a secuestro esplénico en aquellos pacientes críticos con esplenomegalia. En el caso particular de los portadores de hipertensión portal, la depleción de plaquetas parte más de reducciones de trombopoyetina que de secuestro esplénico <sup>(30)</sup>.

Finalmente no se debe perder de vista que algunas entidades pueden pasar inadvertidas dentro de las terapias, si no se busca intencionadamente en los frotis sanguíneos esquistocitos que hablan de micro o macroangiopatía (ver figura 3),



**Figura 2.** Dacriocitos ↓, células nucleadas rojas↑, precursores granulocíticos inmaduros incluyendo bandas, metamielocitos, mielocitos y blastos son hallazgos de leucoeritroblastosis por mieloptisis.



**Figura 3.** Ejemplos de frotis periférico con cambios morfológicos que implican hemólisis. A. Esferocitosis típica de anemia hemolítica; B. esquistocitos en anemia hemolítica microangiopática de una púrpura trombocitopénica trombótica; C. Estomatocitos por hemólisis oxidativa.

Evidencia de dacriocitos con glóbulos rojos nucleados y precursores inmaduros de granulocitos que concuerdan con leucoeritroblastosis o presencia de reemplazo de tejido hematopoyético por fibrosis (mieloptosis) (ver figura 2), inflamación granulomatosa, infección, cáncer metastásico a médula ósea ó desordenes hematopoyéticos primarios, como leucemia que también se expresan con alteraciones plaquetarias de la misma forma que ocurre con la mielodisplasia (manifiesta por punteado basófilo grueso de células rojas, células peleroideas, cuerpos de Dohle, hipogranulación de neutrófilos y plaquetas gigantes) (figura 4) <sup>(31)</sup>.

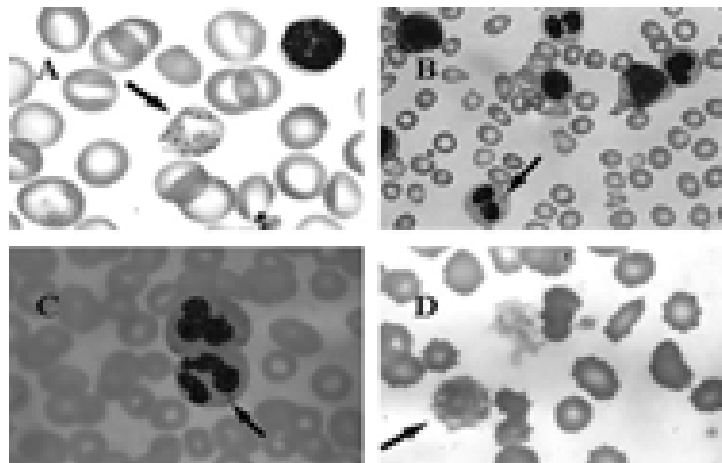


Figura 4. Punteado basófilo de glóbulos rojos, B. Células peleroideas C. células de Dohle; D. Plaquetas gigantes, que en común comparten un proceso mielodisplásico.

Diagnosticar trombocitopenia inducida por medicamentos representa un reto para quien continuamente valora pacientes críticos, debido a que gran parte de ellos contribuyen de forma simultánea al descenso de plaquetas.

Sin embargo punto a destacar es que, en la terapia, la heparina especialmente la no fraccionada, la quinidina, el trimetoprim-sulfametoxazol, el oro y el ácido valproico son el grupo de fármacos que más relación tienen a la aparición de reducciones plaquetarias <sup>(32)</sup>, en contraposición a los antagonistas H2 rutinariamente usados en la prevención de úlceras de estrés que raramente la causan <sup>(33)</sup>.

Aunque raras, la hipoplasia de megacariocitos aislada y la aplasia medular debe contemplarse como otra causa adicional de trombocitopenia en todos los pacientes con prescripción de tiazidas, alcohol o estrógenos.

Tabla 3. **PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DE TROMBOCITOPENIA EN LA UNIDAD DE PACIENTES CRÍTICOS**

<i>Entidad clínica</i>	<i>Incidencia relativa aproximada</i>	<i>Claves diagnósticas adicionales</i>
Sepsis	52%	Hemocultivos positivos, criterios de sepsis, hemofagocitosis en médula ósea
CID	25%	TTP/TP prolongado, aumento de los productos degradación fibrina, ↓ proteína C, AT III
Pérdida Masiva de sangre	8%	↓ Hb, TP/TTP prolongado
Microangiopatía trombótica	1%	Esquistositos, hemólisis Coombs negativa, fiebre, síntomas neurológicos, IRA
Trombocitopenia inducida por heparina de tipo II	1%	Eventos trombóticos, prueba ELISA+, ↑ plaquetas después de la suspensión del heparinoide.
Trombocitopenia inmune	3%	Ac antiplaquetarios; ↓ megacariocitos, ↓ trombopoyetina.
Inducida por drogas	10%	↓ megacariocitos en AMO, Ac antiplaquetarios inducido por drogas, corrección de plaquetas después de la suspensión del fármaco sospechado

Continuando con la revisión de causas que incitan alteraciones plaquetarias en terapia; mención aparte merece la coagulación intravascular diseminada, al ser una entidad de carácter sistémico con alto riesgo de trombosis o sangrado que alcanza incidencias mayores al 25% (27) en respuesta a presencia de procoagulantes sanguíneos que doblegan las vías antitrombóticos de antitrombina III y del inhibidor del factor tisular (34) y a altos títulos de fibrina que terminan por depositarse en el espacio intravascular y consumir simultáneamente plaquetas, fibrinógeno, protrombina, factor V y VIII elevando ostensiblemente el riesgo de hemorragia. En resumen será el balance de la generación de trombina, del consumo de los factores de coagulación y de la trombolisis los que determinaran la expresión de la coagulación intravascular diseminada en forma de eventos trombóticos o de hemorragia (34).

En cuanto a las condiciones clínicas que se conocen que la originan, se cita a la sepsis, trauma, cirugía extensa, cáncer, complicaciones obstétricas y a la bacteremia primordialmente (35). Situaciones como hipotensión y daño hepático también exacerban su expresión debido a disminución del metabolismo de los procoagulantes. Por su parte, el daño tisular derivado de infección o hipoperfusión potenciado por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica también maximizan la expresión de coagulación intravascular diseminada al ser una fuente de producción de trombina (36), en el caso de trauma, cirugía extensa o complicaciones obstétricas, embolismo o abrupto placentario la liberación de enzimas tisulares y tromboplastinas la inicia (34) y en el caso de, leucemia aguda de estirpe promielocítica esta se explica por un alto estado hiperfibrinolítico (35, 37).



Otras figuras importantes dentro de la fisiopatogenia de la trombocitopenia desarrollada en terapia de enorme relevancia son sepsis, trombocitopenia inducida por heparina, el grupo de microangiopatías trombóticas, coagulación intravascular diseminada para las cuales se dedican los siguientes capítulos (ver Tabla 3.)

## EVIDENCIAS CLÍNICAS SOBRE EL EFECTO DE LA TROMBOCITOPENIA EN LA MORTALIDAD DEL PACIENTE CRÍTICO

Debido a la alta prevalencia de trombocitopenia en los admitidos a Terapia Intensiva (13–58%) (38, 39, 40, 41), en la última década se ha reunido suficiente evidencia clínica para mostrar su correlación con más tasas de mortalidad mediata. Con la pretensión de apoyar esta asociación varios estudios retrospectivos multicéntricos y 1 ensayo clínico controlado se ejecutaron; revelando que la trombocitopenia desarrollada en un paciente gravemente enfermo dentro de las unidades de cuidados intensivos independientemente de su origen se vincula a más defunciones y mayor probabilidad de requerimientos transfusionales, estancias prolongadas y eventos hemorrágicos de intensidad moderada a severa (40, 41, 42, 43, 44)

Haciendo un recuento de estas revisiones, aludiré en primer término a los ensayos de Baughman *et al* (38), Stéphan *et al* (45) y Brun-Buisson *et al* (46) en los que, las conclusiones finales citan que para sus series estudiadas; descensos de 50 mil o menos plaquetas se asocian a mayores requerimientos de productos sanguíneos (riesgo relativo de 1.52, IC 95% 1.05–2.20) (47); y aumentos en el riesgo relativo de mortalidad (estimado en 2.7, IC 95% 1.02–7.10). En apoyo a estas observaciones Strauss *et al* (43); reporta también en su revisión, un ascenso 3 veces mayor en la prevalencia de hemorragias en los pacientes portadores de trombocitopenia de cualquier magnitud ( $p \leq 0.001$ ); tal incidencia mostraba afectar mucho más (6 veces) a portadores de trombocitopenia severa. De hecho Stéphan (45) y Marshall *et al* (48); publicaron la existencia de una relación directamente proporcional entre la severidad de la trombocitopenia desarrollada y la severidad de la enfermedad subyacente (38, 42, 49) medida por SAPS II y APACHE (38-40, 50, 51).

En apoyo a lo anterior, el estudio de Vanderschueren *et al* (40) con un universo de de 329 admitidos a unidades de cuidados quirúrgicos por 5 meses, esclareció después de crear dos brazos de estudio (admitidos con cifras de plaquetas totales mayores ó menores de 150 mil) el efecto estadísticamente significativo ( $p < 0.0005$ ) de la trombocitopenia sobre mayor puntaje en las escalas de MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), de SAPS II, de APACHE II de ingreso y estancias hospitalarias prolongadas (en promedio 8 días); además de incidir sobre mortalidad (razón de momios de 5.0; IC 95% 2.7-9.1); sangrados (4.1% en no trombocitopénicos contra 52.6% en pacientes con menos de  $100 \times 10^9$  plaquetas) ( $p \leq 0.0002$ ). Strauss *et al* (43) así mismo refirió que otra variable que funge como precursor de trombocitopenia de mayor severidad antes del traslado a terapia intensiva es el antecedente de reanimación cardiopulmonar ( $p < 0.008$ ) (47).

Dado que, los primeros estudios retrospectivos, respondían más a la búsqueda de correlación entre trombocitopenia de cualquier grado y mortalidad, nuevos protocolos se plantearon en los últimos 5 años; de tal manera que, recientemente se reportó 1 estudio prospectivo que reunió a 3291 pacientes con el objetivo principal de definir el umbral de plaquetas preciso relacionado a mayores desenlaces fatales concluyendo finalmente que sólo los declives mayores a 50% en las plaquetas de admisión aumentan la probabilidad de mortalidad <sup>(40)</sup>.

Suplementariamente, otra pequeña serie encontró que reducciones iguales o mayores al 30% en la cantidad de plaquetas de ingreso (independientemente que estas cantidades absolutas fueran consideradas en rangos normales) eran un factor de riesgo independiente de mortalidad temprana y de eventos hemorrágicos (razón de momios de 4.1 por cada 100.0/nL; IC 95%; 1.9–8.8) <sup>(39, 40, 43, 44)</sup>. De hecho los umbrales señalados por otras cohortes en relación a su severidad, que aumentaron la probabilidad de mortalidad fueron cifras menores de  $50 \times 10^9$  células/L por ligarse a 50% de mortalidad <sup>(44)</sup>.

Fue la búsqueda de análisis más finos en las oscilaciones plaquetarias en el tiempo las que sentaron las bases para el diseño de nuevos ensayos, que produjo como resultado el conocimiento que, la trombocitopenia mayor a cuatro días produce mas prevalencia de muertes <sup>(38, 47, 48)</sup>. Complementariamente gracias a Baughman y Delphine *et al* <sup>(50)</sup>; informaron, que la mayor depleción plaquetaria ocurre después del cuarto día de estancia intrahospitalaria ( $\pm 2.9$  días) <sup>(38, 47)</sup> asociado a mayores puntajes en las escalas pronósticas (APACHE y SAPS II) <sup>(47)</sup>. También Marshall *et al* <sup>(45, 49)</sup> encontró que la mayor incidencia de desenlaces fatales ocurrió en su grupo de estudio después del segundo día de admisión <sup>(49)</sup>.

Por aportación de Akca *et al* <sup>(44)</sup>; se conoció el patrón bifásico de las plaquetas del paciente gravemente enfermo y que su presentación más allá del décimo cuarto día augura mayor mortalidad comparada con la que inicia tempranamente y remite (después del cuarto día) <sup>(52)</sup>. Este mismo análisis estadístico con 1448 pacientes incluidos datos esclareció que la trombocitopenia se expresaba después de 96 horas (n=313). En esta serie, dos días se vincularon a picos máximos de trombopenia: día 4 (54% casos) y día 14 (20% casos) con tasas de mortalidad de 16 y 66% respectivamente ( $p < 0.05$ ). Adicionalmente otros ensayos estipularon que desarrollar trombocitopenia después del décimo cuarto día predecía mayor probabilidad de mortalidad a mediano plazo <sup>(48)</sup> ya que el porcentaje de mortalidad por trombocitopenia tardía contra la temprana se estimó en 66% contra un 16% ( $p \leq 0.05$ ).

Paralelamente Hariharan *et al*, después de analizar 1,650 registros de admisiones a unidades de cuidados especiales por 3 años planteó una correlación clínica negativa entre número total de plaquetas de ingreso y mortalidad ( $p \leq 0.001$ ) siendo especialmente vulnerables aquellos con menos de 67 mil plaquetas (t test  $p \leq 0.008$ ).

También Maarten *et al* <sup>(49)</sup> a fin de probar el efecto de los cambios en el número de plaquetas sobre desenlaces fatales diseñó un estudio retrospectivo con 1415 pacientes quirúrgicos que a su vez dividió en 2 subgrupos (sobrevivientes y no sobrevivientes) con el objetivo de calcular el promedio de plaquetas de ambas cohortes y observar diferencias entre ambos. Al final pudo reportar que entre los sobrevivientes estas cifras oscilaban entre  $181-438 \times 10^9$  células/L y entre los que fallecían en  $62 - 228 \times 10^9$  células/litro.

Finalmente otras utilidades dadas a la trombocitopenia que desarrolla el paciente en terapia intensiva incluyen la relacionada a ser factor de riesgo independiente para falla orgánica múltiple con pobre pronóstico. Además otras series que datan de la década de los 80 reconocen una relación directa entre la trombocitopenia, sepsis y mayor mortalidad<sup>(53, 54)</sup>, Sprung *et al*<sup>(55)</sup> encontró que cifras de plaquetas menores a 100 mil fungían como un predictor de pronóstico adverso en sepsis confiriéndole un riesgo relativo de mortalidad de 1.66 (IC 95% 1.06–2.60) A este respecto otro estudio prospectivo multicéntrico coordinado por Brun-Buisson *et al*<sup>(46)</sup> también indicó riesgo relativo de mortalidad de 1.5 (IC 95%; 1.2–2.0) en pacientes sépticos con trombocitopenia severa; lo cual se equipara a las observaciones de Lee *et al*<sup>(56)</sup>.

Para concluir, el último año un ensayo reveló aumento en la sensibilidad del poder predictivo del APACHE II (hasta 71.3%) cuando a esta escala se le suma trombocitopenia<sup>(57)</sup>.

## TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (HIT)

En Estados Unidos de Norteamérica cada año el empleo de heparina supera el trillón de unidades y 12 millones de pacientes tratados. Muchos de los cuales serán vulnerables al mayor de sus efectos secundarios: la **trombocitopenia (ver tabla 1, 5)**<sup>(58, 59, 60)</sup>; de la cual se reconocen dos expresiones clínicas. La primera de ellas denominada idiosincrática, no inmunológica ó **tipo I**; cuya aparición frecuentemente ocurre transcurridas  $\geq 48$  horas; presentando una frecuencia cercana del 10–20%, que se comporta con poca severidad puesto que el descenso plaquetario no supera a  $100 \times 10^9/L$  células; tiende a la normalización después de pocos días independientemente de que el fármaco no sea discontinuado como producto de una interacción directa entre la heparina y las plaquetas circulantes<sup>(61)</sup>; forma clínica que debe diferenciarse de la **trombocitopenia** cuyo origen es **inmunológico** también denominada como **tipo II (ver tabla 2)**; con menor incidencia que la tipo I (1-3% en todos los pacientes expuestos a heparina no fraccionada) y  $\leq 1\%$  en los tratados con Heparina de bajo peso molecular (HBPM)<sup>(59, 60, 62)</sup> la cual es mediada por producción de anticuerpos principalmente de estirpe IgG contra los complejos Heparina-Factor 4 plaquetario (H-FP 4) que posee capacidad de activación plaquetaria, de destrucción endotelial y de generación de sustancias procoagulantes que aumentaran la producción de trombina; causante de trombosis arteriales o venosas en 30-70% de los pacientes expuesto a este fármaco<sup>(58, 59, 63, 64)</sup>. Aunque tal reacción inmunológica ha sido descrita 5 a 12 días después de la introducción del fármaco lo cual corresponde al tiempo mínimo indispensable para que los anticuerpos alcancen niveles clínicamente significativos para inducir la agregación plaquetaria (ver tabla 1); también se reconocen situaciones especiales de presentación de este síndrome: en un cuarto de pacientes puede instalarse sólo pasadas 24 horas (**HIT de inicio rápido**) de reexposición<sup>(64)</sup> que se explica por el desarrollo de anticuerpos anti FP 4- H  $\leq 100$  días previos al diagnóstico lo cual facilita su expresión en un tiempo mayor de 10.5 hrs del contacto con este fármaco<sup>(64)</sup>. Actualmente se cuenta con casos notificando aparición de trombocitopenia con eventos trombosis 9 a 40 días (promedio: 13 días) después de la suspensión del heparínico (**HIT de inicio tardío**)<sup>(59)</sup>.

La enorme trascendencia de la trombocitopenia originada por este tipo de reacción inmunológica estriba en que, en términos generales la mortalidad alcanza un 10 a 20%<sup>(59)</sup>.

En adultos y niños (62, 63) el TIH debe excluirse si se presenta una o más de las siguientes condiciones:

- 1) Descenso plaquetario ( $\leq 150 \times 10^9$  L) ó reducción  $\geq 50\%$  de la cifra considerada basal (ver figura 1).
- 2) Normalización de plaquetas con la interrupción de heparina (pasados 5-7 días).
- 3) Desarrollo de trombosis (30-75% de total de casos), siendo un tercio de ellas extensas; de ubicación poco común y mortales (30%).(59, 63, 66)
- 4) Inmunoensayos positivos para anticuerpos anti factor 4 plaquetario- Heparina (anti F4P- H) (63, 64)

Al respecto recientemente se ha propuesto un sistema de puntuación clínico para estimar la probabilidad de portar HIT tipo II usando una escala sencilla con 4 ítems que incluyen entre sus parámetros: presencia de trombocitopenia; tiempo de instalación; desarrollo de trombosis y exclusión de otras causas patológicas que explique el cuadro (61).

Permitiendo que la aplicación de este instrumento diagnóstico, a un caso probable, arroje una probabilidad pretest que debe interpretarse: como poco probable si el puntaje es  $\leq 3$  (alto valor predictivo negativo); probable con  $\geq 6$  (correlaciona con 80% de positividad en las pruebas serológicas) y como caso compatible con TIH con posibilidad de ser explicado por otras causas si la calificación final es de 4–5 puntos. La mayor aportación de este score a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas estriba en su poder para detectar al grupo de pacientes que se beneficiaran de pruebas inmunológicas (riesgo intermedio; puntaje entre 4 y 5)

Tabla 4. Estimación de la probabilidad pretest de HIT: Escala 4 T's.

	Puntos (0, 1, o 2 por cada una de las 4 categorías: Puntuación máxima posible = 8)		
	2	1	0
Trombocitopenia	Caída de plaquetas $>50\%$ o nadir $\geq 20$	Caída de plaquetas entre 30 y 50% , o nadir entre 10 y 19	Caída de plaquetas $<30\%$ , o nadir $<10$
Tiempo* de comienzo de descenso de plaquetas (u otras secuelas del TIH)	5 a 10 días, o $\leq 24$ hrs con reexposición a heparina en menos de 30 días.	$>10$ días o tiempo no establecido; o $< 24$ hrs con reexposición a heparina en menos de 31–100 días.	$< 4$ días sin antecedente exposición recuente a heparina.
Trombosis u otras secuelas	Nueva trombosis probada, necrosis cutánea; o reacción sistémica aguda después de la administración en bolo de HNF	Trombosis progresiva o recurrente; lesiones eritematosas en piel; trombosis sospechada (no probada)	No
Otra(s) causa(s) de descenso de plaquetas	Sin evidencia	Posible	Definitiva

**HNF: Heparina no fraccionada**

**Score de probabilidad pretest: 6–8 indica riesgo elevado; 4–5, intermedio; y 0–3, bajo.**

**\*El primer día de exposición a la heparina es considerada el día 0.**

† De Greinacher et al. (36).

## FISIOPATOGENIA

Esta engloba un proceso humoral en el que tiene lugar formación de anticuerpos inmunológicos funcionales contra unidades de heparina- factor 4 plaquetario (H- F4P) (61, 67-69).

A fin de entender la naturaleza de este fenómeno inmunológico debe recordarse que la composición del factor 4 plaquetario consiste primordialmente de 70 aminoácidos que juntos conforman una proteína catiónica en los gránulos  $\alpha$  de plaquetas, del epitelio de células endoteliales y del hígado (62, 67, 70) con un peso molecular de 32 Kd (71).

Por otro lado revisando la cadena de sucesos responsables de provocar TIH II ha de mencionarse primero que el citado evento inmunológico inicia al presentarse la unión de naturaleza no inmunológica y reversible entre la heparina y el factor plaquetario 4 (H-FP4) en el medio ambiente de la superficie plaquetaria de tal manera que provoca neutralización de la acción anticoagulante de heparina y formando anticuerpos de subclase especial (tipo IgG) con marcada fijación por el receptor IIA-Fc plaquetario que se encarga de iniciar la activación plaquetaria, de producir tromboxano A2 y de liberar micropartículas con propiedades procoagulantes que generan in vivo trombina .

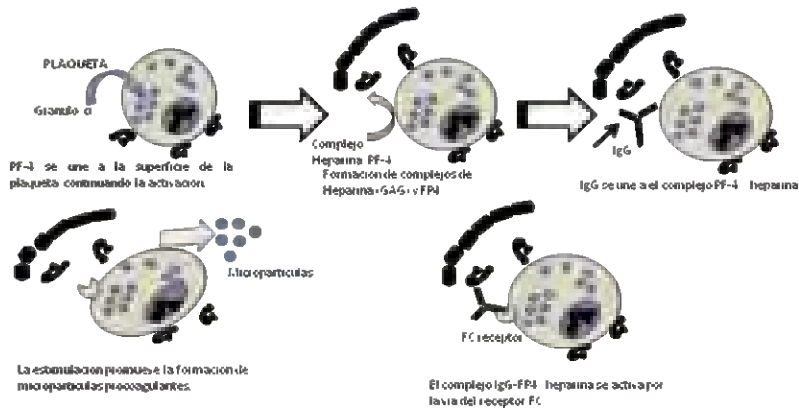
Evidencia experimental sugiere además que otros de los papeles de los complejo H-FP4-IgG o H-FP4 IgA o IgM; consisten en estimular a las células endoteliales a aumentar la producción de factor tisular y servir de mediadoras para la activación de la vía extrínseca de la coagulación con el consiguiente aumento en la producción de trombina.

Es de destacar que no sólo el P4P tiene la capacidad de unirse a heparina también otras citocinas de la misma familia como la interleucina 8, el péptido 2 activador de neutrófilos, la proteína 10 inducible por interferón, la proteína básica de las plaquetas y la  $\beta$ -tromboglobulina participan en la formación de complejos con la heparina con capacidad de inducir anticuerpos que precipiten el síndrome (67).

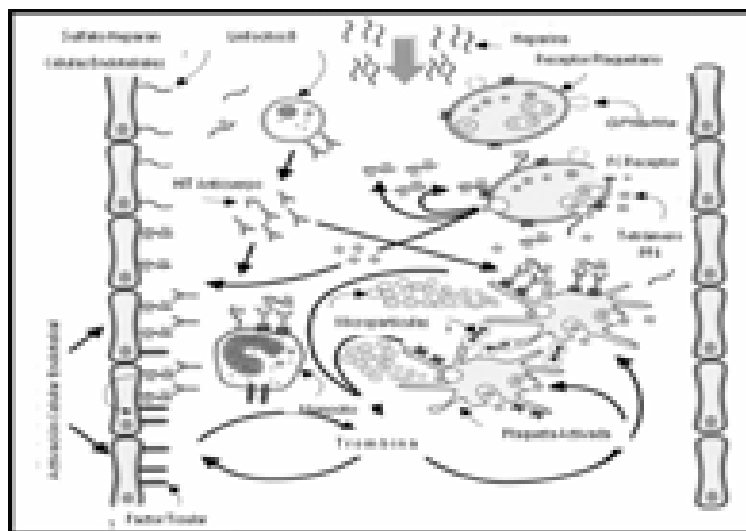
A este respecto debe contemplarse que experimentalmente el FP4 ha mostrado gran afinidad por glucosaminoglicanos libres (por ejemplo heparán sulfato endotelial) con los cuales también puede generar neoepítipes que estimulan la formación de Ac anti H-F4P que muestran unión a receptores de Fc plaquetario y activación simultánea de muchas proteinocinasas de la coagulación (72, 73, 74).

Al final de todos los eventos bioquímicos ya mencionados, es la destrucción de los agregados plaquetarios por el sistema reticuloendotelial lo que da lugar a la trombocitopenia del TIH II.

En resumen esta debe concebirse como un estado de con excesiva e incontrolable producción de trombina.



**Figura 5.** Patofisiología de TIH. Producción idiopática de anticuerpos después de exposición a heparina lleva a la interacción con FP4 (una proteína de superficie de células epiteliales). Posteriormente se desarrollan anticuerpos contra los complejos FP4-heparina con inducción posterior de activación plaquetaria, generación de trombina y eventos tromboembólicos. Adaptado de Wartin MD. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*.

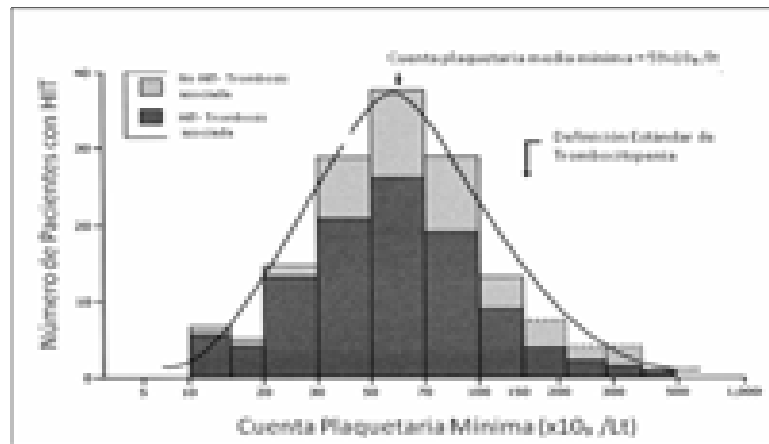


**Fig 6.** Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Anticuerpos de clase IgG se unen a complejos de factor 4 plaquetario- Heparina en la superficie celular tras el cual tienen lugar activación plaquetaria una vez que la moléculas de IgG interactúan con receptores Fc. Reproducido de Warkentin MD. Heparin induced thrombocytopenia: Diagnosis and management. *Circulation* 2004; 110:454–458.

Tanto la heparina no fraccionada (HNF) como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) están relacionadas a la formación de anticuerpos anti H-F4P casi con la misma frecuencia, siendo más prevalente en el grupo de pacientes tratados con heparina estándar (5.2% versus 0.8%) (61, 75). También el origen de la heparina se relaciona con una mayor posibilidad de TIH, pues la que se obtiene de bovinos a diferencia de la de origen porcino, da lugar a la formación de anticuerpos con mayor frecuencia (76).



También derivado otras observaciones clínicas se ha establecido la existencia de factores inherentes al paciente para la formación de trombina in vivo como: la reexposición a heparina, sepsis, neoplasias, inflamación; pues son situaciones que se sabe aumentan la capacidad funcional de los anticuerpos anti FP4-H (71, 77).



**Figura 7.** Distribución del nadir plaquetario en pacientes con caso confirmado de HIT. Nótese que independientemente de la severidad de la trombocitopenia, más del 50% de los pacientes experimentaron un evento trombótico. Adoptado de *Semin Hematol.*

En general los ya mencionados anticuerpos tienden a desaparecer pasados 100 días de su formación (73, 78) reapareciendo sólo cuando se reexponer al enfermo a heparínicos en este mismo lapso de tiempo.

En los portadores de HIT, la búsqueda de la caracterización de inmunoglobulinas mostró predominio de anticuerpos Ig G anti H-F 4P sobre las subclases Ig M ó Ig A en individuos asintomáticos. (Ver Figura 6.).

También en las series en los que la HBPM con fines terapéuticos o profilácticos se empleo, se encontró que la prevalencia de anticuerpos anti F4P-H era ligeramente menor que la de los pacientes tratados con HNF (62, 79, 80) debido a que la mayoría de estos Ac eran no funcionales (primordialmente de estirpe Ig M o Ig A).

Muchas cohortes postulan que la heparina no fraccionada induce mayor formación de anticuerpos anti H-FP 4 en pacientes postoperados de artroplastia de rodilla que en los postoperados de cadera. Por su parte en aquellos pacientes con historia de cáncer se presenta un ascenso en el nivel de anticuerpos anti H-FP 4 funcionales Ig G, en tanto que en los enfermos con síndrome antifosfolípidos, septicemia, artritis reumatoide, embarazo e hipertensión arterial prevalecen los anticuerpos Ig M o Ig A no funcionales. Todo lo cual confirma que además de la heparina elegida, existen muchos otros factores endógenos que facilitan la formación de anticuerpos anti H-FP 4 y su variedad funcional (62). Recientemente Untch y colaboradores estudiando el tipo y función de los anticuerpos anti H-FP 4 en pacientes con sospecha de THI; revelaron que el subtipo Ig G es el más potente activador de plaquetas en tanto que los anticuerpos de estirpe IgM e IgA tienen un papel menos relevante (81).

Después de medir niveles de diferentes marcadores de inflamación como factor tisular, inhibidor del activador del plasminógeno, interleucina-6, trombomodulina, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , moléculas de adhesión (P-, E-, y L-selectinas), F4P, tromboxano- $\beta$ 2 y marcadores de la generación de trombina (complejo trombina-antitrombina y fragmento protrombínico 1+2) se reconoce un origen multifactorial de este síndrome al demostrarse que en aquellos individuos tratados con HBPM la intensidad del aumento de citocinas, de marcadores de inflamación y trombosis era mucho menor que los tratados con HNF, a pesar de generar cantidades comparables de anticuerpos anti H-FP 4 (62). Más aún los casos de TIH ligado a HBPM exhiben clínicamente más retraso en el inicio de la presentación clínica de trombocitopenia que en quienes se induce por HNF.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TIH II debe integrar criterios clínicos y de laboratorio (*Tabla 4*). Paralelamente durante el abordaje inicial de un paciente con probabilidad de trombocitopenia vinculado a heparina se deberá ir descartando otras causas potenciales teniendo en mente que este síndrome no se acompaña de anomalías en el recuento de leucocitos, en los valores del hematócrito u otros parámetros de laboratorio complementarios.

Por lo tanto, en todo caso de una trombocitopenia aislada con recuentos inferiores a  $150 \times 10^9$  células por más de dos días después de administración de heparina debe considerarse que no se derive de TIH tipo II. Si la trombocitopenia no es el dato clínico inicial la sospecha se elevará si un trombo ya establecido presenta extensión o si un nuevo evento trombótico se presenta, si se desarrolla resistencia a la heparina o presenta necrosis en los sitios de administración de heparina.

En apoyo a la confirmación del síndrome algunas pruebas de laboratorio funcionales o serológicas están disponibles (62, 81, 82) (ver tabla 6) (figura 8).

Las funcionales muestran que el plasma del paciente presenta agregación plaquetaria cuando se expone a heparina. Las serológicas ponen en evidencia que el plasma del paciente contiene anticuerpos antiplaquetarios. De entre estas, la más ampliamente utilizada es la de la agregación plaquetaria por ser simple, altamente sensible (90%), poco costosa y conocida su técnica por la mayor parte de los laboratorios; en ella se pone en contacto heparina con plaquetas de un donante y plasma del paciente sujeto a estudio.

Se reportará positiva siempre y cuando ocurra activación y agregación plaquetaria. Su inconveniente en su poca sensibilidad (30-50%) sin embargo, con algunas modificaciones a la técnica original se ha logrado aumentar la sensibilidad hasta 80% en algunos casos. En la actualidad, la prueba de liberación de serotonina es aceptada como estándar y consiste en poner en contacto plaquetas procedentes de voluntarios sanos lavadas y marcadas con  $^{14}C$  serotonina, con suero del paciente con heparina a concentraciones ascendentes de 0.1 U/cc y 100 U/cc pues en casos de TIH II ocurrirá activación plaquetaria a través del receptor Fc RII A liberando serotonina radiomarcada.



La prueba es positiva si esta liberación ocurre a concentraciones terapéuticas de heparina (0.1 U/cc), pero no a dosis supraterapéuticas (100 U/cc), a diferencia de otras formas de trombocitopenia inmune en donde la liberación ocurre a ambas concentraciones. La prueba es específica (100%) y sensible (94%), pero es técnicamente complicada, usa radiactividad y consume tiempo (ver tabla 6). De todo lo disponible el mejor examen serológico para TIH II es la prueba de ELISA para búsqueda de anticuerpos contra el complejo H-FP4. Tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 99% y puede detectar alrededor de un 8% de los pacientes que se escapan al diagnóstico de TIF II por la prueba de serotonina, además de tener la capacidad de detección de anticuerpos anti-complejo H-FP4 varios días antes del desarrollo de la trombocitopenia.

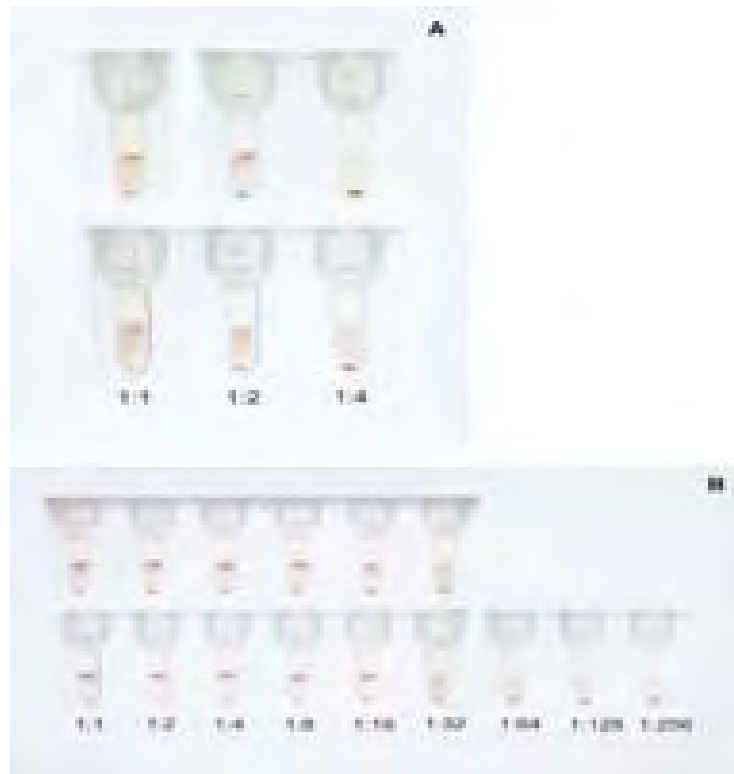


Figura 8. Determinación del título anticuerpos anti-heparina/factor 4 plaquetario. Panel A Muestra resultados a 2 títulos, evaluado por 2 diferentes personas con 2 diferentes lotes de reactivos. Panel B muestra duplicación de los resultados con más de 16 títulos.

Por lo tanto un abordaje razonable para confirmar el diagnóstico clínico de TIH II puede ser:

1. Realizar una prueba de ELISA que de ser positiva indicará tratar al paciente.
2. Si esta prueba resulta negativa en pacientes con alta sospecha, la siguiente prueba a considerar será una de liberación de serotonina de tal manera que si es positiva dará pauta para tratar la reacción humoral.

Para todos aquellos que son tamizados para búsqueda de anticuerpos funcionales debe mantenerse en mente que el 2% de los controles normales, 4% de mujeres embarazadas y 8% de los pacientes no expuestos a heparina presentarán resultados falsos positivos <sup>(83)</sup>. Por otra parte de todos los tratados con heparínicos hasta un 30-50% presentaran títulos de anticuerpos significativos sin datos que indiquen TIH <sup>(84, 85)</sup>. Lorenzo et al <sup>(86)</sup> en su serie de 69 pacientes con positividad para Ac anti H-F4P encontró que sólo títulos  $\geq 4$  tenían relevancia clínica, ya que los títulos menores a 2 tenían probabilidad pretest baja y pruebas de agregación plaquetaria normales. Del resultado de sus observaciones un punto interesante a destacar es que parece seguro mantener el tratamiento heparínico con monitoreo estrecho a los pacientes con probabilidad pretest baja - intermedia y títulos indetectables o bajos de anticuerpos.

En conclusión puede afirmarse que existe una correlación directa entre los títulos de anticuerpos detectados; el cálculo de la probabilidad pretest; el resultado de las pruebas funcionales y la prevalencia de eventos trombóticos, entendiendo que la frecuencia de formación de ac anti H- FP4 es mucho mayor que el riesgo de TIH <sup>(66, 71, 74, 87, 88)</sup>, ya que quizá sólo 1 de 10 anticuerpos detectados por inmunoanálisis en estudios retrospectivos confiere riesgo potencial de HIT <sup>(83)</sup>. Es importante notar que la positividad a anticuerpos contra complejos H- F4P no necesariamente establece el diagnóstico de esta entidad ya que para  $\geq 15\%$  de pacientes con una prueba de ELISA positiva sólo 3–5% tendrá el síndrome. Lubenow et al <sup>(84)</sup> reportó en su serie de casos que el monitoreo plaquetario que se inicia después del día 5 de terapia heparínica es tardío para el reconocimiento temprano de TIH en 63% de los pacientes. Las recomendaciones del *College of American Pathologists and the American College of Chest Physicians* establecen que la intensidad del monitoreo de las plaquetas debe ser estratificada dependiendo de cada situación clínica, por ejemplo para los pacientes de alto riesgo (pacientes postoperados cardiológicos u ortopédicos) la vigilancia de las plaquetas debe iniciar desde el periodo de alto riesgo (pasados 5–14 días del inicio de heparina) con 2 días de intervalo entre cada determinación idealmente <sup>(85)</sup>.

Sobre este último punto haciendo una revisión de cohortes de algunos ensayos clínicos publicados se conoce que las poblaciones más vulnerables son los que reciben terapia profiláctica con HNF después de cirugía ortopédica, vascular periférica o revascularización coronaria mientras que los grupos menos afectados son pacientes médicos y obstétricos con dosis de Heparina de bajo peso molécula profiláctica (tabla 5)

**Tabla 5. Individuos en riesgo para trombocitopenia inducida por Heparina (HIT)**

% Riesgo	Factor riesgo
<b>Alto <math>\geq 1\%</math></b>	Pacientes postquirúrgicos o traumáticos Pacientes cardiovasculares, ortopédicos o vasculares en terapia con HNF
<b>Intermedio (0.1-1%)</b>	Pacientes postoperados con bolos de HNF Pacientes postquirúrgicos con HBPM Pacientes médicos u obstétricas tratados con dosis profilácticas ó terapéuticas de HNF.
<b>Bajo <math>\leq 0.1\%</math></b>	Pacientes médicos u obstétricas con HBPM.

Adaptado de Lena M. Napolitano, MD. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: Diagnosis and management. Crit Care Med 2006; 34:2898–2911

**Tabla 6. Pruebas disponibles para la confirmación de HIT tipo II**

Test	Principio	Ventajas	Desventajas
Test de agresión plaquetaria (PAT)	En presencia de suero de pacientes con TIH de tipo II, las plaquetas son agregadas a bajas concentraciones de heparina (0,5 µ/mL), pero no así a elevadas (100 µ/mL).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible en muchos laboratorios</li> <li>- Buena especificidad (90 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiente sensibilidad (35-81 %).</li> <li>- Los resultados dependen de la respuesta plaquetaria.</li> </ul>
Liberación de serotonina (SRA)	El suero de pacientes con TIH de tipo II induce liberación de serotonina radiactiva ( <sup>14</sup> C-serotonina) en presencia de bajas dosis de heparina, pero no de altas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buena especificidad (99 %)</li> <li>- Buena sensibilidad (65-94 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requiere radioisótopos.</li> <li>- Los resultados dependen de la respuesta plaquetaria.</li> </ul>
Activación plaquetaria inducida por heparina (HIPA)	Evaluación visual de la activación plaquetaria inducida por heparina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapidez</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Buena sensibilidad en unos centros, pero otros han fallado en la reproducción de estos resultados (lectura subjetiva).</li> <li>- Sensibilidad variable</li> <li>- Test inespecífico</li> </ul>
IgG asociada a plaquetas (PA-IgG) FP <sub>4</sub> /heparina (ELISA)		No depende del tiempo de las plaquetas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Experiencia clínica limitada</li> </ul>
Generación de micropartículas derivadas de plaquetas	Las micropartículas son detectadas con el anticuerpo monoclonal FITC- anti GP-Ib y la citometría de flujo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede ser usado en muestras <i>ex vivo</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Experimental</li> </ul>
Luminoagregometría	Muestra la liberación de serotonina, medida con ATP y detectada con luciferín-luciferasa.		

**Tabla 7. Estudios orientados a evaluar frecuencia de HIT II en Unidades de Cuidados Intensivos**

Tipo de estudio y referencia	Número de pacientes	Criterio para establecer HIT	% Trombocitopenia	% HIT sospechados	Numero de serologías positivas	Comentario sobre el estudio
Prospectivo Crowther et al	261 pacientes críticos médico-quirúrgicos	Cuenta plaquetas ≤ 50 mil o ↓ 50% del valor de admisión	121/261 (46) IC 95% (40-53%)	33/261 (12.6)	0/33 (0) 1 pac con probabilidad intermedia y ELISA negativa	Exclusión HIT en pac propensos admitidos a UCI después de qx ortopédica o cardiaca
Prospectivo Verma et al	748 tratados con HNF durante periodo de 2 años; 267 tuvieron el tiempo de exposición suficiente para HIT	2 o más cuentas ≤ 150 mil o ↓ 33% con ≥ 5 días de inicio de HNF o antecedente de exposición 8 semanas antes	No establecido	40/257 (15)	Realizadas en 32/40 de riesgo alto: 1/32 (0.39%) con positividad ELISA o SRA 9/31 (29) ELISA + pero neg SRA.	Cuenta plaquetaria promedio en paciente con sospecha de HIT de 63 mil.
Retrospectivo Hoh et al	389 pacientes con Hemorragia subaracnoidea reclutados en periodo de 3-5 años	Cuenta plaquetaria ≤ 100 mil o ≤ 50% al día 4 y 14 del tx con heparina		59/389 (15)	N/A	No se disponen de datos serológicos. Nadir plaquetario promedio 68.9 mil
Retrospectivo Hourigan et al	46 pacientes incluidos en periodo de 3 años		26/46 (46)		11/26 mostraban ELISA +: 10/11 tuvieron HIT	Cuenta plaquetaria media al dx 88 mil
Retrospectivo Schmutge et al	612 pediátricos expuestos a heparina por ≤ 5 días por un periodo de 2.5 años	HIT comprobado por SRA con trombosis en 9.3%			14/38 muestras tuvieron ELISA +. La incidencia calculada de HIT y trombosis fue de 2.3%	No información de la prevalencia de trombocitopenia durante exposición a heparina; se solicito solo en 38/57 pac con trombosis.

## CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son múltiples variando desde la aparición sólo de trombocitopenia de poca intensidad (generalmente  $\leq 60 \times 10^9/L$  células) hasta cuadros trombóticos venosos (4 veces más frecuentes) o arteriales siendo específicamente vulnerables los pacientes ortopédicos en quienes la incidencia de esta complicación ocurre hasta en 90% de los casos <sup>(76)</sup>. Informes de trombosis (Trombosis venosas profundas, tromboembolia pulmonar, trombosis de senos cavernosos) en 50% de los pacientes que desarrollan TIH se han documentado 30 días más tarde de la aparición del síndrome. En el caso de los cuadros arteriales estos suelen manifestarse preferentemente como eventos vasculares cerebrales, cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica. Manifestaciones inusuales como coagulación intravascular diseminada, hemorragia suprarrenal, falla adrenal aguda, cefalalgia, amnesia global transitoria y necrosis cutánea inducida por warfarina son complicaciones poco comunes <sup>(76, 89-91)</sup>. Los eventos vasculares cerebrales en portadores de TIH presentan mayor prevalencia en el género femenino (razón de momios de 2.48, IC 95%, 1.11–5.53;  $p \geq 0.026$ ) particularmente en aquellas con trombocitopenia severa y más de 2 semanas de evolución. En el subgrupo de pacientes cardiovasculares también hay un predominio de trombosis arteriales (1: 8.5) (ver figura 9).



Figura 9. Necrosis cutánea inducida por heparina en el sitio de aplicación.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de TIH requiere en primer término un alto grado de sospecha clínica en cualquier paciente que recibe heparina de cualquier variedad, por cualquier vía, dosis, tiempo de administración y con historia de exposición previa. Una vez establecido el diagnóstico clínico de acuerdo con los criterios ya señalados, no es necesario esperar a la documentación de los anticuerpos responsables para iniciar el tratamiento, ya que la medida terapéutica más importante es la interrupción inmediata de la heparina. Con ello es de esperar que en el lapso de cuatro a 5 días las plaquetas vuelvan a su cifra normal, ceda su activación, la destrucción de células endoteliales y de los demás fenómenos involucrados en la fisiopatogenia del síndrome.

Se recomienda el empleo de inhibidores directos de trombina como el argatrobán y la lepidurina o inhibidores del factor Xa; también es posible recurrir a la administración cuidadosa de cumarínicos una vez cedida la trombocitopenia <sup>(76)</sup> En caso de no disponer de ninguno de los productos antes mencionados, entonces se podrían emplearse infusiones de dextrán de alto peso molecular y antiagregantes plaquetarios (ver tabla 7a).

**Tabla 7a. Pautas terapéuticas para diagnóstico de HIT II**

Fenómeno Adverso	Medidas
Trombocitopenia solamente	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Descontinuar el uso de heparina.</li> <li>2. Investigar rápidamente otras causas-</li> <li>3. Sustituir por otro antiacoagulante si el riesgo tromboembólico inicial lo exige.</li> <li>4. Buscar Proceso trombótico (incluidas venas profundas) durante 3-5 días.</li> <li>5. Ordenar test de anticuerpos plaquetarios inducidos por heparina.</li> <li>6. Mantener el recuento de plaquetas cada 12 hrs hasta la recuperación y luego diario hasta la normalización.</li> </ol>
Trombosis con trombocitopenia o sin ella	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suspender heparina.</li> <li>2. Aplicar tratamiento anticoagulante.</li> <li>3. Utilizar drogas trombolíticas o cirugía, o ambas.</li> <li>4. Indicar prueba de anticuerpos antiplaquetarios.</li> </ol>

## TROMBOCITOPENIAS AUTOINMUNES INDUCIDAS POR FÁRMACOS

La trombocitopenia inducida por fármacos (TIF), una entidad descrita hace 140 años después de exposición aguda a quinidina <sup>(92)</sup> constituye un desorden clínico común que dado su origen multifactorial puede pasar inadvertido provocando fatales consecuencias tales como aumento en la probabilidad de sangrados y ocurrencia de eventos trombóticos en el caso de empleo de heparina; susceptible de autolimitarse, si producto de la sospecha clínica se opta por suspender el agente responsable ya que aunque la mayor parte de los anticuerpos inducidos por fármacos están dirigidos específicamente contra glucoproteínas plaquetarias estos también pueden adquirir capacidad de afección multisistémica al originar anemia hemolítica o neutropenia por mecanismos similares <sup>(93)</sup>. Basado en las conclusiones de múltiples estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa, se estima que la incidencia de TIF es cercana a 1 caso por año por cada millón de habitantes siendo aún mayor en pacientes hospitalizados o seniles <sup>(94)</sup>. A este respecto un estudio de casos y controles en Massachussets mostró que aproximadamente 38 y 26 de cada millón de usuarios de trimetropin-sulfametoxazol y quinidina por más de una semana desarrollan trombocitopenia <sup>(95)</sup> mientras que abciximab ó sales de oro la provocan en cerca de 1% existiendo un riesgo incrementado de 7 veces en quienes usan betalactámicos en la población general. De hecho actualmente más de 100 agentes (ver tabla 8) se han relacionado a este tipo de trastornos hematológicos <sup>(96-99)</sup> a este respecto George y colaboradores analizando los reportes que hasta 2005 se habían relacionado a TIF <sup>(98, 100)</sup> identificaron 58 medicamentos con una relación causa efecto definitivo y 27 con causa probable (ver tabla 8) reconociendo entre ellos algunos remedios herbales, vacunas, alimentos y contrastes yodados <sup>(97, 98, 101, 102)</sup>.

**Tabla 8. Drogas comúnmente implicadas como responsables de inducir trombocitopenia**

<i>Tipo de Droga</i>	<i>Drogas implicadas en 5 o más reportes</i>	<i>Otras Drogas</i>
Heparinas	Heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular.	
Alcaloides de quina	Quinina, quinidina	
Inhibidores plaquetarios	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	
Agentes antireumáticos	Sales de oro, drogas modificadores de la enfermedad	D- penicilamida
Agentes antimicrobianos	Linezolid, rifampicina, sulfonamidas, vancomicina, betalactámicos (amoxicilina, cefaclor)	
Sedantes y agentes anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico	Diazepam
Antagonistas de receptores H <sub>2</sub> .	Cimetidina	Rantidina
Analgésicos	Acetaminofén, diclofenaco, naproxen	Ibuprofeno
Diuréticos	Clorotiazida	Hidroclorotiazida
Quimioterapéuticos inmunosupresores	Fudarabina, oxolaplatino	Ciclosporina, rituximab.

Casos de trombocitopenia severa se desarrollan en 1 de cada 2 500 pacientes tratados con ticlopidina y una fracción menor entre los tratados con clopidogrel después de la primera semana de tratamiento <sup>(103)</sup> a través de mecanismos aún no esclarecidos. De igual forma que acontece con los anticuerpos monoclonales (infiximab, efalizumab, rituximab) tras los cuales se presenta trombocitopenia aguda, severa y autolimitada <sup>(104)</sup>. También se conoce que otros agentes como ácido valproico, amioradona, linezolid inducen depleción plaquetaria en más del 30% de los tratados a largo plazo a través de mecanismos no inmunes.

En cuanto a los inmunosupresores y drogas de quimioterapia que típicamente provocan supresión de la hematopoyesis es importante considerar que otros de los mecanismos por el que reducen las cifras de plaquetas es a través de la producción de anticuerpos <sup>(105)</sup>. Finalmente pese a que la quinina en la actualidad raramente es prescrita como agente antimalárico de primera se considera que sigue siendo en términos de frecuencia el principal responsable de precipitar eventos inmunológicos en hombres de cualquier edad o género. De hecho en la búsqueda de agentes causales de TIF el antecedente de ingesta de agua tónica puede estar implicado en reducciones plaquetarias de grados variables <sup>(106)</sup>.

**Tabla 9. Criterios y Nivel de evidencia para establecer una relación causal en trombocitopenia**

<b>Criterio</b>	<b>Descripción</b>
1	La terapia con el fármaco sospechado precede la trombocitopenia y la recuperación completa y sostenida se presenta después de su interrupción
2	El fármaco sospechado fue la única droga usada antes del inicio de la trombocitopenia y otras sustancias fueron continuadas o reintroducidas después de discontinuar el fármaco responsable sosteniendo cifras plaquetarias normales.
3	Otras causas de trombocitopenia fueron excluidas
4	La reexposición al fármaco inductor causa trombocitopenia recurrente.

Nivel de evidencia. I. Definitivo, reunir criterio 1-4, II probable encontrar criterio 1-3, III posible reunir 1 criterio; IV poco probable. No documentar el criterio 1. Adaptado de George *et al.*

En términos generales el TIF opera usando 2 mecanismos principales: **disminución en su producción** usualmente atribuida a mielosupresión: de tipo generalizada (por ejemplo, el efecto adverso inducido por la quimioterapia citotóxica) o por supresión selectiva de megacariocitos<sup>(96, 107, 108)</sup> que explica la trombocitopenia secundaria al uso de tiazídicos, etanol o tolbutamida y **destrucción acelerada** (mediada por anticuerpos) como el asociado a uso de heparinas, quinina, quinidina, penicilinas, sulfonamidas, analgésicos no esteroideos, anticonvulsivantes, antirreumáticos, hipoglucemiantes (glibenclamida), sales de oro, diuréticos, rifampicinas, ranitidina, metildopa, levodopa, acetaminofen entre otros <sup>(105, 109-111)</sup>. Mientras que la destrucción plaquetaria que acompaña a la bleomicina se explica por microangiopatía trombótica o síndrome hemolítico urémico <sup>(108)</sup>.

En relación a su patogenia (ver tabla 10) debe decirse que no se han identificado factores genéticos o ambientales precipitantes y no se han desarrollado modelos animales adecuados. Sin embargo los intentos por explicar de manera científica esta entidad han concluido que el punto clave de la trombocitopenia inducida por quinina y muchos otros fármacos es la producción de anticuerpos con fuerte afinidad por glucoproteínas plaquetarias específicas. A través de modelos moleculares se ha establecido que los epítopes (regiones antigénicas) sobre los cuales se dirigen estos anticuerpos al estar presente la droga en su forma soluble son los complejos de glucoproteína IIb/IIIa, Ib, V ó IX, moléculas de adhesión endotelial plaquetaria (PECAM 1) <sup>(105, 112-115)</sup> los cuales son a su vez los sitios de anclaje para fibrinógeno y factor de Von Willebrand respectivamente <sup>(110, 111)</sup>.

Para entender a fondo la inmunohistopatología de este trastorno debe traerse a colación a Karl Landsteiner pionero de la inmunohistoquímica en 1930 el cual demostró que pequeñas moléculas como fármacos, compuestos orgánicos, péptidos y oligosacáridos con peso molecular menores de 5 kDa no eran capaces de inducir respuesta inmune a menos que estos se unieran covalentemente a una proteína transportadora (haptenos). La penicilina y sus derivados son ejemplos de estos, ya que el anillo beta lactámico muestra afinidad por la unión covalente a grupos amino de residuos de lisina de proteínas libres capaces de iniciar una respuesta inmunológica <sup>(116-118)</sup>.



Por otra parte, la quinina, quinidina y sulfonamidas operan a través de anticuerpos cuyo blanco son cualquier componente de un epítoto (secuencia antigénica) conformado por la droga unida de forma no covalente a uno o múltiples sitios de las glucoproteínas plaquetarias o por inducción de cambios conformacionales en las glucoproteínas de membrana promovidos por el complejo fármaco- anticuerpo <sup>(119, 120)</sup>. De hecho recientemente se han caracterizado algunos epítotos relacionados a trombocitopenia inducida por quinina encontrándose este en un dominio de 70 aminoácidos de la GP IIIa <sup>(120)</sup> y en una secuencia de 11 aminoácidos de la superficie de la subunidad alfa de la GP Ib; también se ha reportado que la Arg 110 y la Gln 115 de la GP IX intervienen en la conformación del sitio de unión de los anticuerpos anti GP IX dependientes de quinina <sup>(121)</sup>. Actualmente se conoce que en la GP IX hay un epítoto para la rifampicina y ranitidina también <sup>(106, 110)</sup> y uno que reacciona exclusivamente con las sulfonamidas en el complejo GP II b III a.

Actualmente un modelo que intenta conciliar las hipótesis antes mencionadas <sup>(122)</sup> sugiere que los anticuerpos dependientes de fármacos se derivan de un reservorio de anticuerpos que se producen de forma natural con poca afinidad por <sup>(123)</sup> las glucoproteínas plaquetarias a menos que ciertas sustancias inductoras (fármacos) potencien dicha interacción haciendo proliferar a las células B <sup>(122)</sup>.

Usando el modelo anterior puede entenderse porque el tirofiban, eptafibato (inhibidores plaquetarios) ampliamente usados para la prevención de reestenosis coronarias <sup>(104)</sup> desarrollan una respuesta inmune al montar anticuerpos contra neoepítotos de la integrina  $\alpha\text{IIb}/\beta\text{3}$  pocas horas después de la primera exposición <sup>(104)</sup>.

Por su parte el abciximab un fragmento Fab quimérico (humano-ratón) que muestra alta especificidad por la integrina  $\alpha\text{IIb}/\beta\text{3}$  es capaz de causar en 1% de los pacientes que lo reciben por primera vez y en 10% de los reexpuestos una trombocitopenia a pocas horas de su instauración intravenosa a través de mecanismos no inmunes <sup>(112)</sup> aunque debe contemplarse que su inicio puede retrasarse hasta pasados 5 u 8 días <sup>(113)</sup> debido a que las moléculas de abciximab recubiertas por plaquetas permanecen en la circulación por 10-14 días después del tratamiento <sup>(113)</sup>.

Son raros los eventos por los que los fármacos inducen verdaderos autoanticuerpos capaces de destruir plaquetas en ausencia de sustancia sensibilizante <sup>(124)</sup>. Cerca del 1% de los pacientes tratados con sales de oro presentan esta complicación <sup>(125)</sup> ya que inducen autoanticuerpos con alta especificidad para la glucoproteína V <sup>(119)</sup>.

Otras drogas con posibilidad de crear una trombocitopenia autoinmune por este mecanismo son la procainamida, sulfas, interferones alfa y beta <sup>(97, 98, 104, 124)</sup>. Y ya que sólo 1-2 mg de estas sustancias son capaces de crear depleción plaquetaria debe pensarse que una dosis convencional puede provocar trombocitopenia y hemorragias <sup>(126)</sup>.

De esta manera, a fin de disminuir la prevalencia de este trastorno es importante decidir iniciar con pocos miligramos de las drogas que se conocen funcionan como sensibilizantes y mantener monitorizado el recuento plaquetario por 24 horas.



**Tabla 10. Mecanismos patogénicos propuestos para TIF**

<i>Tipo</i>	<i>Mecanismos</i>	<i>Ejemplos</i>
Anticuerpos inducidos por haptenos	El fármaco forma uniones covalentes con la membrana de las glucoproteínas y actúan como haptenos para inducir la producción de Ac	Penicilina y sus derivados
Ac dependientes de drogas	El fármaco se une a sitios de glucoproteínas formando un epítopo compuesto o por inducción de un cambio conformacional en la molécula para el cual el Ac es específico. El inmunógeno puede ser un metabolito	Quinina, quinidina, AINES, antibióticos, sedantes, anticonvulsivantes.
Inhibidores GP IIb/IIIa Ligandos miméticos	Las drogas reaccionan con la secuencia RGD de la GP IIb/IIIa induciendo un cambio conformacional en cualquier parte del complejo de la integrina reconocido por los Ac	Tirofiban, eptafibato, roxifiban
Ac específicos de drogas	Droga induce Ac específico contra la GP IIb/IIIa	Abxicimab
Inducción de autoanticuerpos	La droga perturba la respuesta inmune de tal manera que se originen Ac independientes del fármaco.	Sales de oro, procainamida

Adaptado de Aster RH. Drug Induced Thrombocytopenia. Toxicology 2005; 209: 150.

El diagnóstico de TIF debe ser sospechada en cualquier paciente que curse con trombocitopenia aguda de origen incierto en contacto con un probable sensibilizante por más de 5 días. En su mayoría estos pacientes se presentan al clínico con trombocitopenia moderada a severa y sangrado espontáneo en grados variables manifiesta por equimosis, petequias, sangrado de mucosas y hemorragia intracraneal con una frecuencia de 19–25%. Regularmente el descenso plaquetario por un agente sensibilizador se comportara siguiendo un patrón bifásico con descensos rápidos entre el segundo y tercer día y ascenso pasados más de 10 ; en el caso de la quinina y la quinidina esta recuperación es mucho más lenta pues se extiende a más de 2 semanas o persiste por largos periodos de tiempo. In vitro de hecho la documentación de inmunoglobulinas con afinidad por plaquetas en presencia de una sustancia inductora demuestra la responsabilidad del fármaco en la destrucción plaquetaria in vivo.

A lo largo de las décadas muchos métodos se han diseñado para buscar presencia de anticuerpos dependientes de droga incluyendo radiomarcadores, plaquetas inmunofluorescentes, anti Inmunoglobulinas, citometría de flujo, ELISA e inmunoprecipitación por Western <sup>(46, 126, 129)</sup> de las cuales sólo la citometría de flujo es altamente sensible para la detección de anticuerpos inducidos por quinidina, quinina y sulfametoxazol<sup>(109, 129)</sup> y aunque presenta menos sensibilidad el ensayo de ELISA facilita la identificación de moléculas blanco con cada anticuerpos reaccionan específicamente. Ya que en muchos de los casos el agente inmunizante es algun metabolito; los resultado serológicos deben incluir el análisis de estos.

Probablemente, el escaso rendimiento de muchos estudios serológicos obedece al empleo exclusivo del fármaco en su forma nativa aprovechando la propiedad de su alto grado de especificidad celular y reacción de forma exclusiva con un tipo determinado de células (granulocitos y hematíes) que le resta sensibilidad a las pruebas, pues de acuerdo a lo estudiado por Chong et al el; la quinidina por ejemplo al inducir dos tipos diferentes de anticuerpos es capaz de originar de manera simultánea trombocitopenia y granulocitopenia.

En cuanto al tratamiento sólo aquellos pacientes con sangrado grave se benefician de terapia con inmunoglobulinas a dosis altas 0.5 g/kg/d durante 5 días o bien 1 g/kg/d por 2 días, plasmáferesis ó aféresis plaquetaria (94,128). Los corticosteroides resultan ineficaces para el tratamiento de TIF (95).

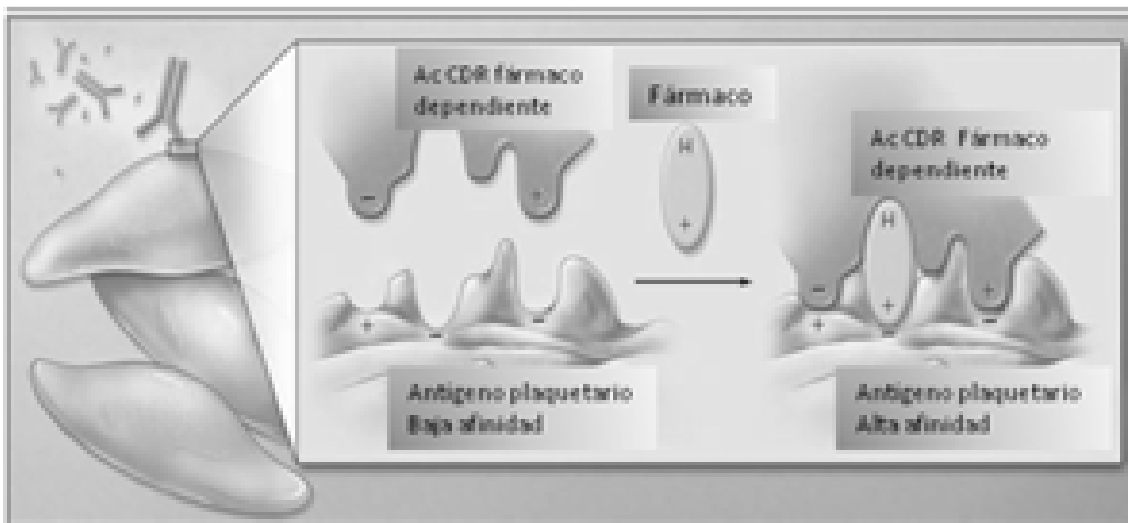


Figura 10. Modelo para el anclaje de los Ac dependientes de droga a un epítipo de la glucoproteína plaquetaria. Los anticuerpos capaces de causar trombocitopenia dependiente de droga reaccionan débilmente con el epítipo de una glucoproteína en ausencia del fármaco imposibilitando la producción de Ac. Las drogas a través de aportar elementos estructurales complementarios y debido a la capacidad de provocar cambios conformacionales en la GP desencadenan respuestas inmunes al promover sitios de unión para Ac con alta afinidad. Adaptado de Bougie *et al*

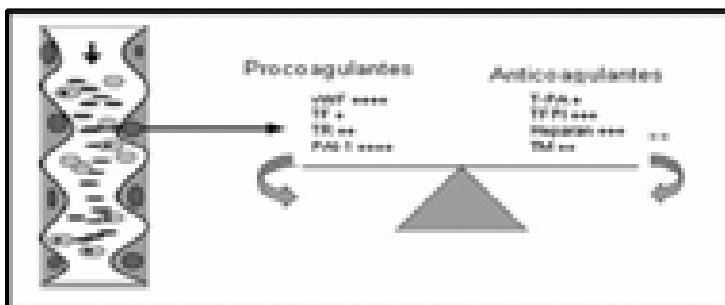
## TROMBOCITOPENIA VINCULADA A SEPSIS

Entender la fisiopatogenia compleja y no totalmente esclarecida del proceso séptico implica conceptualizarlo como una respuesta inflamatoria sistémica con activación de la cascada de coagulación e inhibición de los mecanismos fibrinolíticos de forma simultánea; lo cual causa disfunción endotelial generalizada, promovidos por exposición a agentes infecciosos y mediadores inflamatorios (tales como componentes del complemento, interleucina 1, factor de necrosis tumoral ó proteasas granulocitarias) [1] que le confieren al endotelio funciones procoagulantes a través de la expresión del factor tisular, de mediar la disminución de la síntesis de óxido nítrico y liberar inhibidor del activador del plasminógeno, del factor activador de plaquetas, de endotelina y factor von Willebrand (recluta y activa plaquetas hacia el área de daño) [2].

Paralelamente la endotoxemia origina adhesión de granulocitos y monocitos que agravan aún más la lesión endotelial de manera difusa por efecto de la IL-1 y FNT [3]. Todo lo anterior habla del gran potencial de las células endoteliales en la amplificación de la respuesta inflamatoria inicial y su papel promotor en la puesta en marcha de la cascada de coagulación como reacción a invasión bacteriana debido a expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento en la superficie endotelial. En sumo es esta reacción inflamatoria intensa es capaz de precipitar coagulopatía en pacientes gravemente enfermos debido a una disfunción plaquetaria adquirida, que afecta recuentos totales y funcionalidad [4].

A la par que se expresa trombocitopenia como elemento de un proceso séptico (que alcanza incidencia de 35-59%) concomitantemente (1) tiene lugar la formación de títulos altos de Dímero D (5), de fibrinógeno (que en estadios tardíos presenta reducciones en 50% de los casos) (5, 6), se reducen las concentraciones de proteína C (presente en 90% de los diagnósticos de sepsis severa) (6,7), descienden los niveles de antitrombina III (50% de portadores de sepsis grave) (7,8), ocurre regulación a la baja de trombomodulina y del receptor endotelial de proteína C (13) que en suma culminará en la formación de trombos a nivel microvascular de forma local ó difusa con gran consumo de factores de coagulación (en relación directa con la severidad del proceso séptico) que de ser, de profunda magnitud, se hará evidente clínicamente como eventos de hemorragia (9, 10) que se exacerbara si de forma subyacente existe enfermedad hepática, empleo de heparina y antecedente de procedimientos invasivos que alcanzan frecuencias de 2-6% acorde a varias publicaciones (8, 11).

La inducción de la supresión de la actividad anticoagulante, la activación de la agregación plaquetaria y la puesta en marcha de la cascada de coagulación por efecto de endotoxemia produce un cambio en el balance hemostático hacia la expresión de un estado procoagulante (ver figura 11) mediado principalmente por el factor Von Willebrand, el activador tisular de plasminógeno, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la trombomodulina. De hecho en la mayor proporción de quienes desarrollan falla orgánica múltiple hay títulos altos de los factores de coagulación (V, VII, X), de fibrinógeno, de dímero D, de multímeros largos de FVW con disminuciones mayores al 50% de la actividad de ADAMS 13 que maximiza la hipercoagulabilidad.

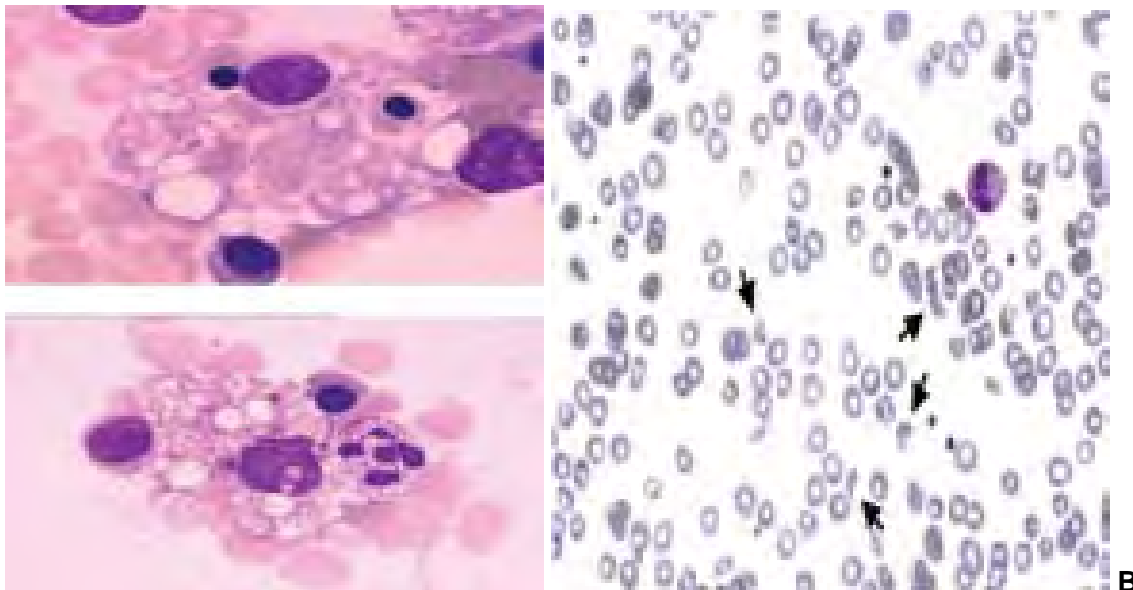


**Figura 11.** Papel del endotelio en sepsis. Las sustancias procoagulantes sintetizadas por las células endoteliales incluyen al factor Von Willebrand, factor tisular, receptores de trombina y activador de plasminógeno tipo 1 mientras que las sustancias anticoagulantes se conforman por activador de plasminógeno tisular, inhibidor del factor tisular, heparan y trombomodulina.

Es de destacar en sepsis; que una vez activada la cascada de coagulación, simultáneamente se amplificará la respuesta inflamatoria aguda agravando el status clínico.

Desglosando las principales causas de origen de trombocitopenia en sepsis, debe decirse que, esta es producto de alteración en su producción medular, de incremento en su consumo, de destrucción esplénica, de hemorragias, de falla renal y hepática agravada por la terapéutica empleada, que alteran de forma variable la adhesividad y agregabilidad a través de cambios en receptores membranales inducidos por degranulación (alfa y beta) y mayor expresión de moléculas de adhesión que facilitan su unión a fibrinógeno y trombospondina [13]. Principalmente la hemofagocitosis (es decir destrucción de células hematopoyéticas por monocitos y macrófagos circulantes); los mecanismos inmunes, la destrucción en el espacio microvascular y el secuestro en múltiples órganos (hígado, pulmón, intestino) 4-5 días antes de la falla orgánica manifiesta son otros causantes de depleción. A este respecto resulta esclarecedor el ensayo de Francois et al (9) en el que, después de analizar datos de 50 pacientes sépticos portadores de trombocitopenia sin coagulación intravascular diseminada, antecedentes de transfusión reciente o de terapia con heparina concluyó que la explicación más probable a la trombocitopenia de estos pacientes sépticos, era el inicio de un síndrome hemofagocítico (prevalencia de 66%) (ver figura 12).

**Figura 12.**



- A.** Muestra típica de hemofagocitosis en médula ósea. La médula ósea se obtuvo de paciente con sepsis severa. Tinción de Giemsa-May Grunwald 100 X. Cortesía de Bruno Francois Hospital de Dupoytren, Limoges, Francia.
- B.** Frotis con purpura trombocitopenica trombótica. Las flechas indican esquistocitos generados por daño mecánico a las células rojas. Nótese el reducido número de plaquetas. Giemsa 40 X. Cortesía: Academic Center, Amsterdam.

Sin embargo otras series por su alta prevalencia consideran a las microangiopatías como otra causa principal de trombocitopenia de severidad variable, que clínicamente se expresan en forma de **anemia hemolítica microangiopática (MAHA)**, relacionada muchas veces con hipertensión maligna ó con crisis renales por esclerodermia <sup>2</sup>; válvulas protésicas mal funcionantes, prótesis con escape perivalvular <sup>3</sup>; de **púrpura trombocitopénica trombótica** acompaña de cambios en frotis sanguíneo y elevación de LDH en asociación con fiebre, daño renal agudo y anormalidades en la esfera neurológica <sup>14</sup> debido a deficiencia en la actividad de ADAMS 13 ( $\leq 10\%$  actividad) (ver figura 13) ó en su forma adquirida asociada a presencia de anticuerpos inhibidores; embarazo, infección por VIH y medicamentos como el clopidogrel <sup>15</sup>; ó del síndrome hemolítico urémico cuyo espectro clínico incluye algunas de las características de la PTT pero con manifestaciones renales más prominentes y menos cambios neurológicos <sup>(7)</sup> resultado de daño vascular y de deficiencias adquiridas en el sistema de complemento <sup>(8)</sup> en respuesta a la presencia de toxina Shiga de E. Coli H: 0157, inhibidores de calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) y mitomicina C. Aunque la trombocitopenia constituye un componente clínico esencial de sepsis; su recuento total se encuentra sujeto a cambios constantes, pues depende totalmente de su grado de activación e intensidad de interacción con el endotelio por lo que, a mayor depleción, mayor depósito de fibrina microvascular de forma sistémica acontecerá <sup>(10, 16)</sup>.

En cuanto a la asociación de trombocitopenia y falla orgánica múltiple muchos son los ensayos clínicos que confirman esta asociación ya que ambos forman parte de un síndrome de microangiopatía trombótica generalizada (es decir un espectro con anemia coombs negativa, LDH alta y esquistocitos en frotis) manifiesta en forma de alguna de tres formas clínicas: **púrpura trombocitopénica trombótica; microangiopatía trombótica secundaria ó coagulación intravascular diseminada (15-30% del total de casos de sepsis severa)** que tienen como fenómeno común, partir de una endotelio patía precipitada por infección bacteriana, exposición a bypass cardiopulmonar, trasplante, radiación, quimioterapia, enfermedad autoinmune e inmunomodulares en la inmensa mayoría de pacientes <sup>(8)</sup>.

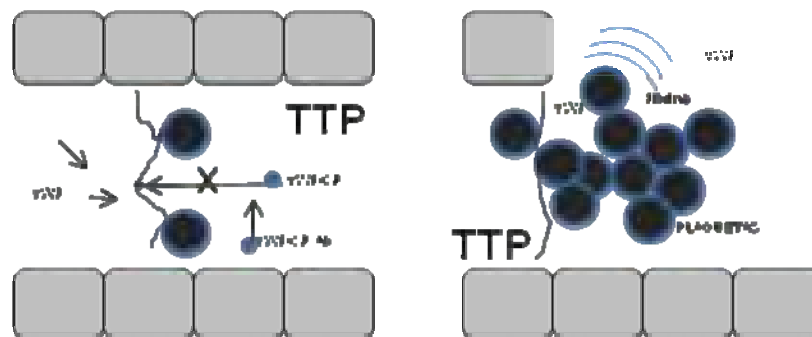


Figura 13. Inflamación sistémica promovida por sepsis acompañada de coagulación sistémica. Izquierda: Las plaquetas se agregan con multímeros largos de FVW por inhibición de ADAMS 13 precipitando trombosis masiva generalizada (derecha).

**TABLA 11. CONDICIONES QUE CAUSAN ENDOTELIOPATÍA ACOMPAÑADA DE TROMBOCITOPENIA.**

**Cáncer.**  
**Transplante.**  
**Bypass cardiopulmonar/ Cirugía cardiovascular.**  
**Enfermedad Autoinmune.**  
**Enfermedad sistémica.**  
**Vasculitis.**  
**Toxinas.**  
**Ciclosporina A.**  
**Quimioterapia.**  
**Radiación.**  
**Ticlopidina.**  
**Síndrome Hemolítico Urémico y sus variantes.**

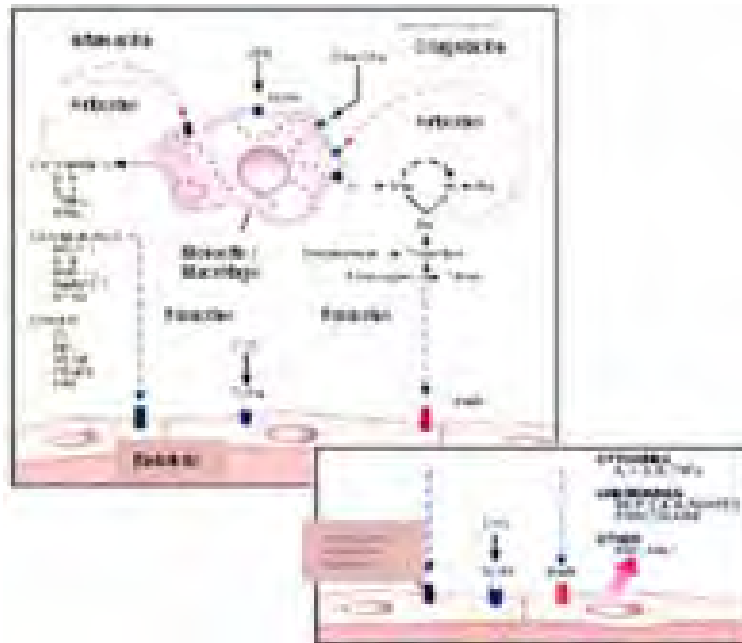
Gracias al diseño de modelos animales fue posible comprender con mayor precisión los efectos de algunos productos bacterianos sobre la función plaquetaria, tales como los lipopolisacáridos los cuales se sabe inducen agregación in vitro <sup>(17, 18)</sup> y el ácido teicoico (componente de membrana de Gram +) que en plaquetas humanas inhiben la agregación <sup>(19)</sup>, de hecho Gawanz et al <sup>(19)</sup> describe mayor adhesión, activación y expresión de P selectinas en los pacientes con trauma y un estado de septicemia <sup>(12, 21)</sup> concordante con el hecho, que en cultivo de endotelio el plasma de pacientes sépticos presenta incremento en adhesión y agregación plaquetaria. Por otra parte Vincent et al; al revisar la función plaquetaria a través de agregometrías y citometría de flujo en 34 pacientes con sepsis severa y 15 pacientes sanos <sup>(18)</sup> mostró que la alteración plaquetaria primaria de sepsis reside en los receptores de glucoproteína IIb/IIIa lo cual sirvió para desarrollar por lo menos 2 estudios experimentales que buscaban encontrar un efecto benéfico al inhibir esta glucoproteína en sepsis <sup>(18)</sup> pues en estudios con mandriles el tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de glucoproteína IIb/IIIa protegían contra hemólisis microangiopática inducida por endotoxina <sup>(21)</sup>.

Pu et al <sup>(22)</sup> reportó finalmente que el bloqueo de los receptores de GP IIb/ IIIa inhiben efectivamente la activación de la coagulación protegiendo contra disfunción endotelial en modelos animales con inducción de choque endotoxémico <sup>(2)</sup>.

En la última década también se ha intentado determinar la incidencia real de trombocitopenia atribuida a sepsis en muchas unidades de cuidados intensivos alrededor del mundo. Así en su estudio Baughman et al <sup>(24)</sup> afirma que la sepsis causo un total de 23% trombocitopenias moderadas y 10% de trombocitopenias severas en su cohorte.

En 1999, Stephan et al <sup>(25)</sup> también observa que el 35% de los pacientes quirúrgicos que cursaban con enfermedad grave admitidos a terapia durante un periodo de 6 meses presentaban cuentas de plaquetas menores de  $100 \times 10^9$  células/L con tasas calculadas de mortalidad de 38% vs 20% de los pacientes con el mismo status clínico con trombocitopenia, denotando en sus conclusiones que, la septicemia era el principal factor independiente de su origen.

También Nijsten et al <sup>(3)</sup> después de estudiar las oscilaciones de las plaquetas en relación al tiempo en pacientes sépticos mostró que cuentas persistentemente bajas se asocian con pobre pronóstico. Concordante a estas observaciones el análisis de las cuentas plaquetarias de 1449 pacientes admitidos a 40 unidades de cuidados intensivos indicó que el 30% correspondían a trombocitopenia más severa y persistente entre los no sobrevivientes <sup>(6)</sup>. Este mismo ensayo calculó a su vez, que un incremento mayor al 25% en las plaquetas después del noveno día mejora el pronóstico final. De hecho acorde a Tungsten et al <sup>(26)</sup> la variable común entre los que fallecen en muchas unidades de cuidados intensivos consiste en una trombocitopenia adquirida que persiste por más de 14 días <sup>(1-3)</sup> que comúnmente coexiste con consecuencias patológicas fatales como hipotensión sostenida.



**Figura 14.** Respuesta inmune innata a la infección. Los monocitos circulantes o macrófagos tisulares se unen a los LPS vía de TLR 4 activando las vías de inflamación y coagulación por incremento en la expresión del factor tisular, lo cual crea una superficie endotelial procoagulante. La activación del endotelio entonces genera alteraciones en el balance hemostático, en la permeabilidad de los leucocitos y en la respuesta inflamatoria.

Por tanto, el diagnóstico de sepsis antes de la admisión a terapia representa un claro factor de riesgo para trombocitopenia. En definitiva la severidad de esta correlaciona con mayor <sup>14</sup> daño microvascular, mayor riesgo de falla orgánica múltiple y sangrados (la trombocitopenia severa aumenta 4-5 veces los eventos hemorrágicos) <sup>1-3</sup>.

En conclusión, sea cual sea la causa, la trombocitopenia, es un factor predictor de mortalidad independiente, acorde a lo revelado por los cálculos de razón de momios en análisis multivariados (riesgo relativo de 1.9 a 4.2 en varios ensayos) <sup>1,3,4</sup> y es en particular la sostenida por más de 4 días o la relacionada a una caída  $\geq 50\%$  la que incrementa 4-6 veces la posibilidad de mortalidad <sup>1,6</sup>.

**Tabla 12. CAMBIOS EN LA HEMOSTÁSIA PROMOVIDOS POR SEPSIS.**

	Constituyentes	Fenotipos en sepsis	Mecanismo Primario	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial
Hemostasia Primaria	Plaquetas	Trombocitopenia con ó sin sangrado	Secuestro en la superficie endotelial	BH completa Frotis sanguíneo	Pseudotrombocitopenia, HIT, inducción por drogas, supresión por médula ósea, dilucional, disfunción hepática, deficiencia de vitamina K, terapia de heparina
Hemostasia Secundaria	Factores de coagulación	Deposito de Fibrina (trombosis) con o sin sangrado.	Expresión de factor Tisular por los monocitos	TP, TTP, fibrinógeno, DD con o son CID	Distuncion hepática, deficiencia de vitamina K ó terapia con heparina

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TROMBOCITOPENIA

#### ASOCIADA A FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE

	Criterio Diagnóstico	Tratamiento
<b>PTT</b>	Fiebre. Trombocitopenia. LDH ↑. ≥5% de esquistocitos. Disfunción neurológica y renal.	Esteroides. Recambios plasmáticos ≥ 18 días. Considerar vincristina en casos refractarios.
<b>CID</b>	Trombocitopenia. ↓ Factor V, X y fibrinógeno ↓ Proteína C y Antitrombina III ↑ Dimero D ≥ TP/TTP	Tratar la causa del choque usar cristaloides, considerar vasodilatadores Reemplazar factores con PFC, crioprecipitados o recambios plasmáticos Anticoagulación Fibrinolíticos en casos de trombosis de extremidades Antifibrinolíticos en casos de sangrado
<b>Microangiopatía Trombótica Secundaria</b>	Trombocitopenia ↑ LDH ↑ Fibrinógeno ≤ 5% esquistocitos Falla orgánica Múltiple	Combatir la causa de microangiopatía Proteína C activada para sepsis severa Recambios plasmáticos por 9 días.



## TROMBOCITOPENIA EN EL PACIENTE CARDIOVASCULAR

La trombocitopenia representa un problema hematológico común entre la cohorte de pacientes cardiovasculares; ya que cada año  $\geq 500,000$  procedimientos se realizan en Estados Unidos. De hecho es común descubrir trombocitopenia absoluta o relativa entre los sometidos o no a intervención coronaria percutánea; después de angioplastia y uso simultáneo de abciximab, clopidogrel y aspirina esta ocurre en 2.4–9.2% de pacientes <sup>(160, 161)</sup>, de igual forma que ocurre una vez que es practicada una cirugía cardiaca abierta ya que en oposición a otros procedimientos quirúrgicos, tiene lugar una reducción del número total de plaquetas como producto de daño y destrucción en el circuito de bypass aunado al efecto de la hemodilución, de tal forma que al terminar el procedimiento quirúrgico las cifras reducen  $\geq 30\%$  con un nadir (descenso del 40–60% de las cuentas totales) en el segundo o tercer día del postoperatorio <sup>(162)</sup>.

Por distribución de frecuencias, la etiología de las trombocitopenias desarrolladas por el tratamiento de síndromes coronarios agudos sin elevación del ST de intervenciones coronarias percutáneas o abiertas, se derivan del uso de inhibidores de GP IIb/IIIa y de heparina primordialmente, puesto que las tienopiridinas raramente generan este problema hematológico.

**TABLA 13. Alta mortalidad entre pacientes cardiovasculares portadores de trombocitopenia entre diferentes poblaciones de pacientes cardiovasculares**

Población	Incidencia de Trombocitopenia %	Tasa de mortalidad, %	
		Trombocitopenia	Sin trombocitopenia
Trombolisis <sup>[4]</sup>	16.4	16.1	3.3
Síndrome coronario agudo <sup>[36]</sup>	1	11.5	5.7
Intervención coronaria percutánea <sup>[7]</sup>	3.9	12.4	1.1

Algunas hipótesis que parten de ensayos clínicos controlados sugieren que la trombocitopenia aislada independientemente de eventos de hemorragia o trombosis en revascularizados o con diagnóstico de síndrome coronario agudo <sup>(163–165)</sup> predice una mortalidad incrementada (2 a 12 veces más que el presentado por pacientes con el mismo status clínico sin trombocitopenia) (ver tabla 13).

En apoyo a las observaciones anteriores y en concordancia a los hallazgos descubiertos por el ensayo clínico titulado “Utilización global de estreptoquinasa y activador tisular de plasminógeno para arterias ocluidas IV ACS” (GUSTO IV-ACS) que plantea que la presencia de anticuerpos anti factor 4 plaquetario-heparina independientemente de la trombocitopenia posee un valor predictivo independiente para mortalidad <sup>(166)</sup>; ya que aquellos los pacientes con test positivo son 4 veces más propensos a morir ó desarrollar síndrome coronario agudo a 30 días del primer episodio <sup>(166)</sup>.

De manera similar, Mattioli *et al* <sup>(167)</sup> propuso derivado de su ensayo que aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo y anticuerpos positivos a F4P-H desarrollaron mayores efectos adversos cardiovasculares a 1 año en comparación de aquellos con resultados negativos (66% vs 44%), respectivamente,  $p < 0.01$  <sup>(168, 169)</sup> aunque la sola trombocitopenia en ausencia de diagnóstico de HIT II o positividad para anticuerpos F4P-H también les confirió un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares adversos posteriores.

Ha de considerarse que parte del diagnóstico diferencial de trombocitopenia después de revascularización coronaria incluye la exclusión de pseudotrombocitopenia (por efecto del ácido etilendiaminotetracético) y la inducida por inhibición de la glucoproteína IIb/IIIa, la heparina y las tienopiridinas. Hasta un tercio de los pacientes tratados con abciximab con cifra plaquetarias bajas cursan con pseudotrombocitopenia <sup>(170)</sup>. Uno de cada 5000 pacientes tratados con ticlopidina desarrollará púrpura trombocitopénica trombótica al menos transcurridas 2 a 12 semanas de tratamiento <sup>(171)</sup>, mientras que la relacionada a clopidogrel se presentará después de 2 semanas del inicio de la tienopiridina <sup>(103)</sup>. De importancia capital debido a que esta entidad sin recambio plasmático alcanza mortalidad que excede al 50% <sup>(172)</sup> una vez que la microangiopatía se establece.

Después de eliminar de la terapéutica las tienopiridinas en busca del esclarecimiento de la causa de trombocitopenia, el diagnóstico diferencial debe realizarse entre el originado por los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa y trombocitopenia inducida por heparina de tipo II (HIT II), de hecho la incidencia de trombocitopenia después de intervenciones coronarias percutáneas varían acorde al uso y elección del inhibidor; depleciones  $\leq 100 \times 10^9$  células/L ocurre en 2.4% a 9.2% de los tratados con abciximab mientras que 0.3% corren el riesgo de cursar con trombocitopenia severa ( $\leq 20 \times 10^9$  células/L) <sup>(160)</sup>. Cabe destacar que los inhibidores IIb/IIIa de menor tamaño molecular (tirofiban y eptafibatide) desarrollan con poca frecuencia alteraciones plaquetarias <sup>(160, 173, 174)</sup>. Típicamente una vez iniciados los inhibidores es predecible esperar un decline temprano en la cuenta total de plaquetas (pasadas 2 a 4 horas) de tal modo que de no ser discontinuadas producirá menos de  $20 \times 10^9$  células/L <sup>(175)</sup>. Dos condiciones asociadas al uso de abciximab merecen especial revisión: la trombocitopenia por reexposición y la trombocitopenia tardía.

En términos de frecuencias, la incidencia de trombocitopenia después de readministración de abciximab no difiere de la desencadenada por la administración inicial (incidencia estimada de 2.4%) <sup>(123)</sup>; sin embargo, si existe diferencia en su severidad, pues la trombocitopenia desarrollada después de la primera administración usualmente responden a una sola fésis plaquetaria mientras que la desarrollada por reexposición incrementa el número de fésis necesarias para la corrección de la trombocitopenia <sup>(123)</sup>.

Incluso la readministración de abciximab después de la segunda semana de la dosis inicial se asocia a alta incidencia de trombocitopenia severa (12% aproximadamente) <sup>(176)</sup>, mientras que, la de origen tardío secundaria a inhibidores IIb/IIIa se precipita a más de 10 días de la dosis inicial o incluso después del egreso manifiesta en forma de sangrado mucocutáneo <sup>(177)</sup>

Cuando la posibilidad diagnóstica más probable de trombocitopenia es la inducida por heparina tipo II <sup>(178)</sup>; debe apelarse al uso de un inhibidor directo de trombina como anticoagulante durante la intervención coronaria percutánea, para lo cual argatroban ha sido aprobada. La dosis indicada para tal efecto es entonces un bolo de 350 µg/kg seguido de 25 µg/kg/min si se usa sin inhibidores de GP IIb/IIIa <sup>(180)</sup>. Dosis bajas con un bolo de 250 a 300 µg/kg e infusión de 15 µg/kg puede emplearse concomitantemente con inhibidores de GP <sup>(181)</sup>. Por otra parte aunque la experiencia clínica no es tan significativa con bivalirudina en angioplastia coronaria percutánea la cual fue valorada por *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events (REPLACE) 2 trial* <sup>(182)</sup> usando bolo de 0.75 mg/kg e infusión de 1.75 mg/kg/h con ó sin inhibidores de GP IIb/IIIa.

Por otra parte, aunque siempre se ha considerado a la cirugía como una causa común de trombocitosis secundaria <sup>(183)</sup>, el bypass cardiopulmonar en contraste con otros procedimientos, se acompaña de una trombocitopenia inicial <sup>(184)</sup> debido a destrucción mecánica, hemodilución, sepsis coexistente, uso de balón de contrapulsación aórtica y púrpura postransfusión entre otros desencadenantes.

En términos generales, el efecto del circuito de bypass en la hemostasia se deriva de la exposición de sangre a extensas superficies (circuitos de perfusión) carentes de endotelio, a hipotermia y a exposición a drogas que alteran los mecanismos normales de hemostasia; en particular las soluciones de cebado y de cardioplejia empleados en algunos procedimientos cardiovasculares provocan hemodiluciones del 50%, que se traducen en descenso del hematocrito, de las proteínas totales, de plaquetas y de factores de coagulación que hacen compatible la hemostasia normal puesto que permanece el 30% de los factores de coagulación y el 60% de las plaquetas después del procedimiento. Tales factores hemostáticos normalizaran después de 12 horas y continuarán en esta tendencia por varios días.

Las elevadas concentraciones de heparina necesarias para suprimir la coagulación durante la circulación extracorpórea son responsables de la pérdida de función plaquetaria; mientras que la disfunción plaquetaria inducida por bypass se atribuye a la deplección temporal de los constituyentes glucoproteicos de los receptores de superficie tras sufrir fragmentación y adherencia en el circuito.

De tal manera que es esperable que al inicio de la implantación del bypass coronario, las plaquetas disminuyan 50% sus niveles basales. Típicamente, el nadir ocurrirá al segundo o tercer día del postoperatorio; aunque ≤ 10% de los pacientes tendrán cuentas que corresponden a menos del 50% de la cifra basal al cuarto día del procedimiento <sup>(185)</sup>. También debe considerarse que el empleo de balón de contrapulsación aórtica es otra causa de destrucción que los pacientes cardiovasculares enfrentan, siendo esperado un descenso rápido hasta el cuarto día de su uso para después presentar estabilización, de esta forma en términos generales la casuística habla de un descenso de 50% con respecto al valor basal en 26% de los pacientes con balón de contrapulsación <sup>(186)</sup>. De hecho el uso de balón de contrapulsación después de la intervención coronaria complica el esclarecimiento de de las causas de trombocitopenia en esta población <sup>(186)</sup>.

Aunado a las observaciones anteriores y tomando las conclusiones de algunas series de pacientes revascularizados, se conoce que la búsqueda de anticuerpos F4P-heparina positivos alcanza una frecuencia de 50% lo cual corresponden a 20% de pruebas funcionales positivas y expresión en 1% de HIT II <sup>(187)</sup>.

### Claves para el diagnóstico de HIT II después de cirugía cardiaca abierta (Tabla 14)

Trombocitopenia prolongada.
Aumento en plaquetas después de cirugía con subsecuente descenso.
Positividad a múltiples pruebas funcionales y anticuerpos.
Trombosis inusual o inesperada.
Múltiples eventos tromboticos.
Reacción sistémica después de bolos de heparina.

Hecho de importante relevancia ya que la concurrencia de HIT II después de cirugía cardiaca abierta se vincula con alta incidencia de eventos tromboembólicos (arteriales ó venosos) con marcado aumento de mortalidad <sup>(188, 189)</sup>.

### ESTUDIO DE PREVALENCIA DE CAUSAS, DE FACTORES DE RIESGO VINCULADOS Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL.

#### ANTECEDENTES.

Aunque de acuerdo con múltiples series y diferentes puntos de corte <sup>(38-42)</sup>, la trombocitopenia había sido sólo descrita como una de las complicaciones hematológicas más frecuentes del paciente crítico; con una incidencia calculada de 13-58% para cifras menores de  $150 \times 10^9$  célula/L; de 23-41% para plaquetas inferiores de  $100 \times 10^9$  uL y de 10-17% para recuentos de  $50 \times 10^9$  células/L ó menos <sup>(38, 41, 48)</sup>.

No fue sino hasta las últimas décadas cuando se investiga más allá de lo descriptivo y analiza los principales atributos de la trombocitopenia adquirida en terapia intensiva, tales como su relación a pronóstico adverso, sus grados de severidad, duración, tiempo de presentación, factores de riesgo asociados e identificación de principales causas.

De tal manera que, en la actualidad se cuenta con suficiente evidencia clínica con gran valor estadístico que indica una estrecha correlación entre la trombocitopenia desarrollada en terapia intensiva con tasas de mortalidad elevadas, estancias prolongadas y eventos hemorrágicos de intensidad moderada a severa (40, 41, 43, 44, 190).

Tal como lo respalda los resultados reportados en la serie examinada por Baughman *et al*; en la que demuestra que cuentas plaquetarias menores de  $50 \times 10^9$  L en algún momento de la vigilancia intrahospitalaria dentro de las unidades de medicina crítica, se acompañan de un riesgo relativo de mortalidad de 2.7 (IC 95% 1.02–7.10  $p \leq 0.05$ ) y de consumo excesivo de productos sanguíneos de 1.52 (IC 95% 1.05–2.20  $p \leq 0.05$ ) (191).

Por su parte, en cuanto a su duración, fueron otras cohortes prospectivas (1, 10, 15, 16) las que aportaron al estudio de la trombocitopenia evidencias sobre la repercusión de su persistencia en el tiempo en el pronóstico final de egreso; al argumentar, mayor número de muertes (estimadas en 38-54%) en los portadores de menos de  $100 \times 10^9$  L plaquetas por un lapso igual ó mayor a 5 días.

Sobre este último punto, el estudio de Strauss *et al* (44) arguyó que son las trombocitopenias menores de  $50 \times 10^9$  L las que conllevan un mayor número de desenlaces fatales, pues en su revisión de casos la muerte en este grupo de pacientes impactó al 50% de sus portadores, provocó 3 veces más eventos hemorrágicos y causó que mayor número de unidades de hemoderivados fueran transfundidos ( $p \leq .001$ ), en contraste con lo que reportó en pacientes graves libres de esta falla hematológica.

En lo referente al día esperado de presentación de la trombocitopenia, Baughman y Delphine *et al*; evidenciaron que la mayor depleción en las cifras plaquetarias ocurre entre el cuarto y el séptimo día (1, 6, 16, 17) en forma de dos presentaciones clínicas diferentes e independientes, entre los que logran o no sobrevivir a dicha complicación (Akca *et al* (44)).

Pues aunque en ambos grupos se presenta trombocitopenia entre el primer y cuarto día de admisión con retorno a rangos normales a finales de la primera semana; es sólo en la cohorte de egresados vivos en quienes, las plaquetas ascienden por encima de los valores de admisión al llegar al noveno día (44).

Por otra lado, en relación a su valor pronóstico en relación a tiempo de manifestación; este trabajo mencionó además que la trombocitopenia desarrollada después del décimo cuarto día (66% vs 33%  $p \leq 0.05$ ) tendía a generar mayor mortalidad que aquella presentada antes del cuarto día (44).

Adicionalmente Stephan y Marshall *et al*, encontraron mayor efecto de este problema hematológico sobre desenlaces fatales finales, en pacientes críticos en que se instaló después del segundo día (38, 46, 50) y se presentó de forma severa inicialmente.

A partir de los resultados de la serie de Vanderschueren *et al*; con 3 291 pacientes críticos, se propone a lo ya reportado, una nueva forma de analizar el comportamiento de las plaquetas en el tiempo de vigilancia en unidades de cuidados intensivos, pues comprobó que también, descensos mayores al 50% de las plaquetas calculadas a la admisión tienen repercusión directa sobre el número de defunciones.

Afirmación que fue validada por otra serie pequeña (Hanes SD *et al* <sup>(41)</sup>), pero con reducciones mayores al 30% (independientemente de que en términos absolutos éstas se encontraran en rangos normales), pues por regresiones logísticas se comportó como factor independiente de mortalidad y de eventos hemorrágicos (radio de odd de 4.1 por cada 100.0/nL; IC 95%, 1.9–8.8).

En lo que compete al establecimiento de causas, desde la década de los ochenta, se reconoció una relación directa entre la trombocitopenia severa y mayor mortalidad de quienes adquirirían sepsis <sup>(54)</sup>.

De modo que, Sprung *et al* <sup>(55)</sup> en un estudio retrospectivo extenso comprobó que trombocitopenias menores de 100 mil podían considerarse como marcador de pobre pronóstico en esta entidad al asociarse a riesgo relativo de mortalidad de 1.66 (IC 95%;1.06-2.60  $p \leq 0.05$ ), que concuerda con los resultados del análisis prospectivo multicéntrico coordinado por Brun-Buisson *et al* <sup>(23)</sup> y el de Lee *et al* <sup>(192)</sup> que calcularon un riesgo relativo similar de mortalidad tardía (riesgo de 1.5 IC 95%; 1.2-2.0  $p \leq 0.05$ ).

Por último, referente a la revisión de la etiopatogenia, hasta el momento actual, no existe un sólo evento fisiopatológico que explique el desarrollo de esta alteración dentro de las unidades de cuidados intensivos; sin embargo en la mayor parte de los casos, la presencia de sepsis con y sin coagulación intravascular diseminada pudiera ser el principal evento involucrado <sup>[192]</sup>, acompañado o no de los mecanismos inmunes relacionados a administración de fármacos, uso de heparinas ó del síndrome hemofagocítico <sup>(41,46)</sup>.

De hecho para Bogdonoff D. *et al*, la destrucción intravascular de plaquetas que acompaña la activación y consumo de los factores de coagulación representa la explicación más fiable del descenso plaquetario en pacientes con enfermedad grave.

Además puesto que la frecuencia de choque séptico en estos pacientes llega a ocurrir hasta en un 82%, la sola presencia de infección multiorgánica severa podría explicar la mayor parte de los casos de trombocitopenia en estos enfermos también <sup>(34, 193)</sup>.

Otra consideración en pacientes críticos son las pérdidas hemáticas con subsecuente reposición de cristaloides ó coloides en magnitud tal, que da lugar a síndrome de transfusión masiva con depleción de factores de coagulación y trombocitopenia subyacente <sup>(53)</sup>, tal como ocurre después de transfusión de un volumen sanguíneo total <sup>(41)</sup> ó de un procedimiento quirúrgico mayor que concurre con disminución temporal de plaquetas <sup>(51,162)</sup>, exacerbada en muchas ocasiones por el empleo de nutriciones enterales, catéteres intravenosos <sup>(193)</sup>, desarrollo de síndrome de distress respiratorio del adulto, choque y trauma <sup>(38, 41, 195, 196)</sup>.

La exposición a algunos fármacos ocupa otro rubro de escrutinio puesto que actualmente más de 100 agentes se han relacionado con este trastorno hematológico <sup>(38, 41, 48, 194)</sup>. Al respecto, George *et al*; después de recopilar reportes que hasta 2005 existían sobre fármacos que inducían trombocitopenia <sup>(41, 46)</sup> fue capaz de identificar 58 medicamentos con una relación causa efecto definitivo y 27 con causa probable, entre los que destacan las catecolaminas, quinolonas, analgésicos no esteroideos <sup>(44)</sup>, betalactámicos, sulfas, diuréticos, sulfonilureas, carbapenems, antimicóticos, inhibidores de bomba de protones, antihistamínicos entre otros, mención aparte

merece la heparina ya que por su alto empleo en los pacientes críticos es directamente responsable de reducciones  $\geq 10-30\%$  en las cifras de plaquetas basales <sup>(161, 197)</sup> y de fenómenos trombóticos potencialmente letales que hacen su diagnóstico diferencial obligado en las unidades de cuidados intensivos <sup>(162, 197)</sup>.

Finalmente de acuerdo con Strauss et al, dentro del estudio del paciente que presenta disminución en sus cifras plaquetarias, ha de considerarse como una variable independiente al antecedente de reanimación cardiopulmonar antes de ser transferido a unidades de cuidados intensivos pues tuvo un valor estadísticamente significativo en su estudio ( $p < .008$ ) <sup>(43)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

La detección de aquellos pacientes críticos con trombocitopenia después de ingresar a la unidad de terapia intensiva adquiere trascendencia debido a los siguientes puntos:

- a) Es un trastorno hematológico común que afecta hasta el 58% de los pacientes críticos.
- b) No existen estudios de cohortes en nuestro país que esclarezcan su incidencia, sus grados de severidad, sus factores de riesgo y principales causas.
- c) Produce alta mortalidad  $\geq 50\%$ ; cuando ésta se expresa menor a  $50 \times 10^9$  células.
- d) Se asocia a un riesgo de mortalidad relativo de 2.7 (IC 95% 1.02–7.10  $p \leq 0.05$ ) y riesgo de consumo excesivo de productos sanguíneos de 1.52 (IC 95% 1.05–2.20  $p \leq 0.05$ ).
- e) Genera un aumento en los días de estancia intrahospitalaria dejando secuelas importantes con incapacidad temporal o muchas veces permanente.
- f) Un profundo nadir de plaquetas o depleciones sostenidas provocan altas tasas de mortalidad en pacientes gravemente enfermos.
- g) Debido a que las reducciones plaquetarias mayores al 30% sobre las cifras de ingreso se asocia a más eventos hemorrágicos y desenlaces adversos, su detección pautaría a los clínicos a revisar el caso clínico, modificar la terapéutica tempranamente a fin de cambiar el pronóstico final de egreso.
- h) Por lo expuesto anteriormente, la monitorización diaria de las cuentas plaquetarias con el análisis de sus fluctuaciones en el tiempo podría ser considerado como un marcador de riesgo simple, accesible e independiente para toma de decisiones y de ajustes terapéuticos complementario a las escalas pronósticas de enfermedad validadas.

## PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

**Hipótesis 1. La probabilidad de mortalidad es mayor entre los pacientes que han desarrollado trombocitopenia en terapia comparada con aquellos que no presentan este trastorno.**

**Hipótesis 2. Existe mayor probabilidad de eventos hemorrágicos entre los pacientes que presentan trombocitopenia después de su admisión a terapia que la esperada en pacientes sin esta complicación.**

**Hipótesis 3. Los pacientes que se complican con trombocitopenia requieren mayores días de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos que los pacientes que no presentan esta alteración hematológica.**



## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Probar que existe diferencia en la prevalencia de trombocitopenia, factores de riesgo, causas precipitantes, número de eventos hemorrágicos asociados, días de vigilancia intrahospitalaria y mortalidad de pacientes portadores de trombocitopenia y los libres de este problema hematológico.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Estimar la prevalencia de trombocitopenia por grados de severidad en pacientes admitidos a terapia intensiva de Hospital Español por 30 meses consecutivos.
2. Precisar el tiempo promedio de duración de esta alteración hematológica.
3. Reportar los principales factores de riesgo y causas consignadas en los reportes clínicos de aquellos pacientes con trombocitopenia, que ameritaron manejo en la unidad de cuidados intensivos y cumplieron con los criterios de inclusión.
4. Determinar si la cantidad de días con cuentas plaquetarias bajas se relacionan con mayores niveles de mortalidad, en comparación con el grupo de pacientes que no presentaron dicha complicación.
5. Buscar si al igual que los descensos menores de  $150 \times 10^9$  L plaquetas también las reducciones mayores a 30% de las plaquetas cuantificadas al ingreso se relacionan con más número de desenlaces fatales.
6. Identificar si existe asociación entre el número de eventos hemorrágicos y el grado de severidad de trombocitopenia desarrollada.
7. Examinar si existe diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de hemorragias reportadas entre los complicados con trombocitopenia en comparación con los libres de este trastorno.
8. Estimar los días promedio empleados en vigilancia por terapia intensiva entre el grupo que presentó trombocitopenia y el grupo que la tuvo

## MÉTODO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la comprobación de las hipótesis se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo, que incluyó a pacientes mayores de 15 años hospitalizados en la unidad de terapia intensiva médico quirúrgica del Hospital Español de la ciudad de México por más de 4 días del periodo de junio de 2007 a mayo de 2009.

Considerando los siguientes criterios de exclusión.

- Antecedente de esplenectomía.
- Historia de desorden plaquetario primario.
- Diagnóstico clínicamente corroborado de Síndromes mieloproliferativos ó linfoproliferativos.
- Prescripción reciente de citostáticos.
- Féresis plaquetaria terapéutica ó profiláctica antes del ingreso ó en algún momento de la hospitalización en cuidados Intensivos.
- Datos no consignados en el expediente clínico o incompletos en las cédulas de registro.

Para cada paciente considerado dentro de la serie se recabó edad, sexo, antecedentes de enfermedades crónico degenerativas, otras comorbilidades (falla hepática, colagenopatías en tratamiento con inmunosupresores, cardiopatías y otras alteraciones estructurales), motivo de admisión, días totales de vigilancia en cuidados críticos y tiempo de estancia intrahospitalaria hasta la emisión del alta, presencia y subtipo de catéteres intravenosos o intrarteriales, número de hemoderivados transfundidos, prescripción médica indicada en la unidad de cuidados intensivos con énfasis en el empleo de heparinas, todas las intervenciones terapéuticas realizadas tales como terapia sustitutiva renal, empleo de bomba extracorpórea, horas de ventilación mecánica, reanimación cardiopulmonar antes de la admisión así como el número de decesos ocurridos en terapia o a pocos días del egreso relacionados directamente al motivo de ingreso a terapia que fueran adecuadamente respaldados por el certificado de defunción emitido por nuestra Institución.

De igual forma, por cada paciente se recopiló por un máximo de 20 días, la totalidad de las mediciones de plaquetas, del volumen plaquetario medio, la hemoglobina y su hematocrito correspondiente hasta el momento de su egreso de la unidad de cuidados críticos o de su fallecimiento.

Asimismo, por cada paciente se registraron diariamente tres sistemas de puntuación (TISS, SDOM Y SOFA) para estimar el grado de intervención médica, severidad de enfermedad y el número de órganos con falla.

Para determinar la prevalencia de hemorragias se consideraron dentro del protocolo todos aquellos eventos que ameritaran intervención terapéutica inmediata local ó que requirieran transfusión en las siguientes 24 horas.

Por último en los casos de reingreso cada variable fue recolectada nuevamente, con el fin de establecer si este se vinculaba con nuevos episodios de trombocitopenia y con un aumento en la prevalencia de mortalidad.

## **DEFINICIÓN Y CONSTRUCCIÓN DE VARIABLES.**

Con el fin de comprobar las hipótesis de trabajo anteriormente planteadas se diseñaron 3 modelos de regresión logística binaria y una regresión lineal múltiple con 4 distintas variables dependientes, cuya construcción se describe a continuación.

De forma paralela con la intención de investigar uno de los objetivos secundarios ya especificados, a cada modelo elaborado le fue sustituido el indicador trombocitopenia por la variable de reducción plaquetaria para establecer su relación con días de estancia hospitalaria, eventos hemorrágicos y mortalidad.

### **Variables Dependientes**

**Trombocitopenia. Variable Cuantitativa Discreta.** Este indicador fue definido como una o más cuentas menores de  $150 \times 10^9$  L (basado en los rangos de referencia hospitalaria) que se registrara en cualquier momento del estudio. A su vez cada paciente fue catalogado como recuperado de la anomalía hematológica después que, sus plaquetas retornaron a rangos normales por más de dos días consecutivos.

Para el análisis estadístico descriptivo de esta variable, se dividió la serie en dos grupos: el primero conformado por aquellos con más de 1 cuenta plaquetaria menor de 150 mil y el segundo por todos los que no cumplían con dicha condición.

**Episodios de sangrado. Variable cualitativa nominal dicotómica.** Esta agrupó a todos los pacientes que manifestó según las notas médicas algo de lo siguiente: epistaxis tratada con escleroterapia, hematuria macroscópica, sangrado de sitio quirúrgico ó de vías aéreas evidenciados durante las maniobras de aspiración, hemorragias activas de cavidad oral, de tubo digestivo o necesidad de hemotransfusión en menos de 24 horas.

**Días de estancia en Terapia Intensiva.** Esta variable cuantitativa continua sumó la totalidad de días con monitorización invasiva y vigilancia por personal entrenado en cuidados críticos.

**Mortalidad. Variable cualitativa dicotómica.** Este indicador dividió a la totalidad de pacientes en 2 categorías; el primero incluyó a los que se egresaron vivos de terapia hayan manifestado o no trombocitopenia mientras que el segundo recopiló a todos aquellos pacientes que pese a todas las intervenciones terapéuticas implementadas fallecieron dentro o fuera de la unidad por la misma razón por la que inicialmente fueron admitidos a vigilancia continua.

## **Variables independientes**

**Reducción plaquetaria.** Variable cuantitativa discreta. A fin de usar esta variable como indicador alternativo a la variable de trombocitopenia para buscar si existía o no asociación con más días de estancia intrahospitalaria, mayor prevalencia de sangrados y mayor probabilidad de mortalidad se calculó a cada paciente un porcentaje al multiplicar la menor cifra de plaquetas registrada por un factor de conversión de 100 dividida entre las plaquetas de ingreso con la finalidad de formar 2 grupos de pacientes: aquellos con reducciones porcentuales mayores a 30% y otro con aquellos que no superaban dicha cifra.

**Nadir plaquetario.** Variable cuantitativa discreta. El nadir de la serie fue definido como la menor cuenta plaquetaria registrada por cada paciente, a fin de usarse para describir el día en que se presentó y su duración.

**Motivo de admisión. Variable cualitativa nominal.** Este indicador se formó usando el principal problema médico por el cual se ingresó a monitorización cada paciente a terapia intensiva acorde a lo consignado en las notas de traslado.

Las causas de ingreso se subdividieron en 8 categorías principales. Falla respiratoria, evento neurológico, eventos cardiacos, cirugía electiva ó de urgencia, trauma, proceso infeccioso, transferencia debido a necesidad de ventilación mecánica después de reanimación cardiopulmonar y otros grupos de enfermedades que requerían vigilancia continua como incidentes quirúrgicos, traumas toraco-abdominales, desórdenes metabólicos e hidroelectrolíticos.

**Uso de vasopresores. Variable cualitativo ordinal dicotómica.** Necesidad de cualquier droga vasoactivas por más de 1 hora ( $\geq 5 \mu\text{g Kg min}$  dopamina/dobutamina,  $>0.5 \mu\text{g kg min}$  de epinefrina ó norepinefrina a cualquier dosis).

**Ventilación mecánica y horas de ventilación. Variable cuantitativa discreta.** En ella se consignaron las horas de soporte vital mecánico requeridas de forma continua.

**Accesos vasculares. Variable cualitativa nominal.** Por cada paciente incluido en la serie se registro el número total de accesos vasculares artificiales ó dispositivos intrarteriales o venosos indicados por el médico a cargo de la valoración continua; especificando su subtipo sin importar el tiempo total de utilización.

**Válvula protésica. Variable cualitativa nominal.** Si constaba en el expediente la implantación de material protésico o biológico antes o durante el ingreso a terapia esta variable se registro como positiva.

**Bomba de circulación extracorpórea. Variable cualitativa nominal.** Sólo se considerada dentro de los factores de riesgo de trombocitopenia si había una nota médica que respaldara su empleo.

**Heparinas. Variable cualitativa nominal.** Esta variable dicotomizó a los pacientes entre los que les era prescrita heparina de bajo peso molecular y los que emplearon heparina no fraccionada de manera subcutánea o en bolos para catéteres intravenosos. Cuando se contó con el antecedente de que el fármaco se hubiese empleado 100 días antes se anotó en un apartado especial.

Todos los casos certificados por alguna nota médica de trombocitopenia inducida por heparina se asentaron en los registros especificando su tipo (I o II).

**Causas defunción. Variable cualitativa nominal.** Con base en el certificado de defunción emitido por la Institución se subdividió los decesos en 5 subcategorías: infecciosa, hematológica, infecciosa, respiratoria ó neurológica.

**Transfusión masiva.** Variable cualitativa nominal dicotómica. Positiva si se había sustituido uno o más volúmenes sanguíneos totales en menos de 24 horas, asumiendo que un volumen sanguíneo corresponde a 75 ml/kg ó a 10 ó más unidades de sangre total en un adulto de 70 kg.

**Trombocitopenia inducida por fármacos. Variable cualitativa nominal.** Positiva si en las notas médicas se confirmaba que la causa de la trombocitopenia era la interacción directa de plaquetas con algún fármaco a través de mecanismos inmuno-mediados ó a través de supresión de megacariocitos en médula ósea

**Hemocultivo y Cultivo de expectoración. Variables cualitativas nominales.** Este antecedente se considero afirmativo si en el expediente se encontraba el reporte escrito del aislamiento. Cada microorganismo se subclasificó por familias: hongos, bacterias ó cultivos polimicrobianos.

**Duración de Trombocitopenia. Variable cuantitativa discreta.** Para el reporte de esta variable se consideró el total de días desde que se registró el primer descenso plaquetario hasta su normalización a rangos de referencia hospitalaria por 2 días consecutivos.

**Condición de Egreso. Variable cualitativa nominal.** De acuerdo con las hojas diarias elaboradas por el servicio de terapia intensiva se calificó como recuperado, egreso voluntario, mejorado ó defunción de cada paciente considerado dentro del estudio.

**SOFA. Variable cuantitativa discreta.** De forma diaria se recopiló el total de puntos resultantes de valorar 6 parámetros en 6 órganos (aparato respiratorio, hemostasia, función hepática, sistema cardiovascular, sistema nervioso central y función renal). Basándose en una escala de rangos de 0 a 4 que van ascendiendo si se presenta más variación respecto a la normalidad. Para el protocolo se consideró disfunción cuando los valores oscilan entre 1-2 y fracaso orgánico (con puntos entre 3 y 4). Para el análisis descriptivo se calculó el promedio de ingreso de este resultado y su cambio con respecto al día en que ocurrió el nadir de plaquetas (Ver apéndice I).

**TISS. Variable cuantitativa discreta.** A fin conocer el grado de intervenciones terapéuticas realizadas en cada paciente de la serie, evaluar su tratamiento activo, monitorización y cuidados comunes se recuperó de la hoja diaria de Terapia Intensiva el total de la calificación calculada. Considerando que aquellos con más de 40 puntos equivalen a pacientes inestables sujetos a cambios continuos en el tratamiento. (Ver apéndice II).

**SDOM (índice de Disfunción Orgánica Múltiple). Variable cuantitativa discreta.** Índice de disfunción orgánica múltiple con calificaciones para cada rubro que oscilan entre 0 y 4 que valora la función respiratoria, renal, hepática, cardiovascular, hematológica y neurológica. Para el día de ingreso se realizó una suma de todos los registros colectados para estimar un promedio en la serie y un nuevo cálculo se realizó para reportar las oscilaciones con respecto al día de mayor depleción de plaquetas. (Ver apéndice III)

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Todas las variables categóricas fueron comparadas usando el test de  $\chi^2$  y las variables continuas confrontadas con el test de Mann-Whitney. La probabilidad de mortalidad, de episodios hemorrágicos y de mayores días de internamiento entre los que habían adquirido trombocitopenia una vez admitidos a terapia intensiva fueron evaluados usando creando tres modelos de regresión logística seleccionando sólo algunas variables independientes. La calidad de la prueba se certificó con el test de  $\chi^2$ . Sólo las  $p \leq 0.05$  fueron consideradas estadísticamente significativas.

Para evaluar cual de las siguientes variables independientes; categoría de admisión, factores de riesgo, prescripción de medicamentos inductores de trombocitopenia, sepsis, coagulación intravascular diseminada, hemorragias, número de microorganismo patológicos colonizantes y cantidad de hemoderivados transfundidos mostraban mayor probabilidad de inducir trombocitopenia se diseño un nuevo modelo de regresión logística binaria.

## RESULTADOS

### Análisis Descriptivo.

#### Pacientes.

Por un periodo de 30 meses, 171 pacientes fueron incluidos en esta revisión después de cumplir con la totalidad de los criterios de inclusión. El análisis se limitó a 162 registros (91.52% de la totalidad de datos recabados). 15 pacientes fueron excluidos del examen ulterior, debido a que a uno de ellos fue diagnosticado con Leucemia Linfocítica Crónica después de su admisión; otro más, carecía de la recolección completa de las variables en la cédula de registro y 13 habían recibido féresis plaquetaria antes de su admisión o durante su vigilancia en la unidad de cuidados críticos; y por tanto, se consideró que su inclusión causaría sesgo en la evaluación de la prevalencia, duración de la trombocitopenia y del efecto de la reducción porcentual de plaquetas de ingreso sobre la mortalidad, los días de estancia intrahospitalaria y los eventos hemorrágicos relacionados.

Cabe mencionar que 6 de los pacientes excluidos tuvieron un desenlace fatal antes de egresarse de terapia intensiva.

#### Descripción de Población.

De los 162 registros analizados estadísticamente; 51.85 % correspondió al género femenino y 48.15% al sexo masculino. El promedio de edad para toda la serie fue de 66 años (desviación estándar  $\pm$  17.79 años).

Además, 108 pacientes (66.66%) portaban al ingreso una enfermedad crónica degenerativa, esto es, a 28.70% ya les habían sido diagnosticada años antes Diabetes Mellitus tipo 2; a 64.81% Hipertensión Arterial Sistémica, a 27.77% Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva y a 19.44% 2 ó más de estas enfermedades. Entre toda la serie se encontró ratificado por imagen, hiperesplenismo en 2.4%. A la par, 3.7% (6 pacientes) presentaban una enfermedad reumatológica a su ingreso a terapia siendo sólo 1 (0.66%) sujeto a tratamiento con inmunosupresores.

Sobre esta apartado debe decirse que de acuerdo con el resultado del análisis logístico binario, ninguna comorbilidad en la totalidad de la serie previamente diagnosticada mostró relación con las reducciones plaquetarias inferiores a  $150 \times 10^9$  células ( $p \leq 0.54$ )

En cuanto a la principal razón médica consignada en el expediente clínico para la transferencia a cuidados intensivos continuos, se comportaron como sigue: 71 (43.82%) casos eran por falla respiratoria; 32 (19.75%) vinculados a enfermedad infecciosa, 22 (13.58%) a desórdenes neurológicos, 14 (8.64%) a ingresos para observación por incidentes quirúrgicos, tales como sangrado transoperatorio, trauma toraco-abdominal con hipotensión o trastornos hidroelectrolíticos, 11 (6.7%) a casos postoperatorios y 12 (7.4%) a problemas cardiovasculares con inestabilidad.

Al buscar diferencias entre el grupo de pacientes con trombocitopenia adquirida en terapia contra el grupo que no la presentó por su motivo de admisión a la unidad de cuidados críticos no se encontró diferencia significativa entre ambas cohortes ( $p \leq 0.54$ ).

En cuanto al comportamiento de las escalas pronósticas para la totalidad de la serie, el promedio durante el ingreso reveló un SOFA de 3.77, TISS de 22.38 y SDOM de 3.5.

Para el grupo de trombocitoénicos, el promedio de SOFA fue de 4.6, TISS 23.96 y SDOM 4.23, en contraste con las escalas del grupo no trombocitopénico, quienes registraron un SOFA de 2.99, TISS de 20.98 y SDOM de 2.84.

Entre los pacientes que ingresaron sin ningún problema plaquetario (84.56%  $n=137$ ) y que días más tarde registraron un nadir menor de  $150 \times 10^9$  L no hubo cambios significativos en las escalas (La delta entre el puntaje de ingreso y el día de nadir se estimó en -0.98 para el score SOFA; -0.2 para la escala TISS y 0.78 para el SDOM).

Tomando los resultados de la regresión logística binaria donde la variable de interés analizada eran las disminuciones porcentuales de plaquetas mayores al 30% se encontró mayor probabilidad de adquirir trombocitopenia en terapia entre quienes al ingreso tenían más de 8 puntos en la escala de SOFA comparado con aquellos pacientes con menor puntaje en el día de admisión.

El tiempo medio de estancia en la unidad crítica fue de 12.2 días para la totalidad de pacientes (12.9 días para los que desarrollaron trombocitopenia vs 11.5 días en los que no la presentaron) con un promedio de 15.3 días en vigilancia intrahospitalaria antes de su egreso hospitalario.

Sobre este punto, cabe decir que el total de días que permanecieron bajo observación y monitoreo continuo los pacientes portadores de trombocitopenia y los libres de esta alteración hematológica estadísticamente no fue diferente ( $p \leq 0.95$ ) de acuerdo a lo reportado por la regresión lineal formulada.

El porcentaje de defunciones en la unidad de terapia fue de 8% siendo las causas atribuidas a esta; 41.66 % ( $n=5$ ) causas cardíacas y 58.33% ( $n=7$ ) a razones infecciosas.



## Análisis de causas precipitantes de Trombocitopenia.

En los casos confirmados de trombocitopenia verdadera, los principales mecanismos reportados en el expediente clínico como responsables del inicio de este trastorno hematológico fueron: sepsis 32.71% (n=53); origen multifactorial en 16.66% (n=27); coagulación intravascular diseminada 6.17% (n=10); secuestro esplénico 3.08% (n=5); hemólisis 3.08% (n=5); hemodilución 11.72% (n=19) y hemorragia 6.17% (n=10).

En los casos de sepsis o de algún proceso infeccioso agregado a la condición médica de ingreso; los aislamientos de 204 especies indicaron la colonización por vía hematológica o a nivel de vías aéreas de 52.94 % (n=118) bacterias; 7.3 % hongos y de 9.3% (n=19) casos con sobreinfección polimicrobiana. En promedio  $1.26 \pm 1$  microorganismos se aislaron por cada paciente infectado. Las especies con más prevalencia reportados fueron Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae y Streptococcus pneumoniae.

De acuerdo con el análisis de la regresión lineal múltiple, un mayor número de colonizantes en un mismo huésped provocaba un aumento en los días de permanencia en terapia intensiva ( $p \leq 0.0001$ ).

La confirmación de un hemocultivo positivo no mostró diferencias entre los que tenían alteración en sus recuentos plaquetarios y los que no ( $p \leq 0.38$ ) ni se vincula a mayor probabilidad de precipitarla ( $p \leq 0.60$ )

### Gráfica I.

Gg



Distribución de causas de trombocitopenia acorde a lo consignado en la nota clínica destacando la provocada por sepsis y la derivada de hemodilución ( $p \leq 0.54$  para los portadores de trombocitopenia y los que no presentaron dicha alteración)

### **Factores de riesgo vinculados a Trombocitopenia.**

70.98% de pacientes requirieron de algún vasoactivo para conservar su estabilidad hemodinámica; en 85.18% (n=138) fue necesario el soporte de la ventilación por medios mecánicos, el promedio de horas para ello fue de 151.73 hrs. 11.11% (n=18) recibieron terapia sustitutiva renal por tiempos variables. 1 o más dispositivos para monitoreo invasivo fue instalado a la totalidad de los incluidos, en promedio portaban  $1.83 \pm 0.85$  catéteres, el 83.95% correspondiendo a catéteres venosos centrales, 7.4% a Swanz Ganz y 92.59 % a líneas arteriales; además solo 1.23% (2 pacientes) estuvieron bajo efecto de una bomba extracorpórea.

87.03% (141) pacientes se encontraron bajo tromboprolifaxis o tratamiento con heparina (69.75% con régimen de heparina de bajo peso molecular vs 65.43% en tratamiento con heparina no fraccionada). Revisando entre la cohorte de pacientes con trombocitopenia adquirida en terapia y el grupo libre de esta alteración no se encontró diferencia entre ambos ( $p \leq 0.53$ ) en torno al número total de prescripciones de heparina de bajo peso molecular vs la no fraccionada ( $p \leq 0.14$  vs  $p \leq 0.06$ ), pero sí en el número de catéteres venosos centrales utilizados ( $p \leq 0.016$ ).

En cuanto a los medicamentos que son capaces de inducir trombocitopenia 96.91% pacientes estuvieron expuestos (en promedio 3 medicamentos les fueron suministrados) a betalactámicos (70.06%); 4.45% a antiarrítmicos, 15.28% a anticonvulsivos, 40.76% a inhibidor de bomba de protones y 6.17% a antiagregantes plaquetarios. Por último en este apartado, cabe señalar que después de revisar la evolución de cada paciente en los expedientes clínicos a ninguno le fue practicado en algún momento un aspirado de médula ósea con la finalidad de esclarecer la causa de la depleción plaquetaria.

Sólo las variables independientes horas de ventilación mecánica, necesidad de terapia dialítica, diagnóstico de coagulación intravascular diseminada y hemorragias tuvieron una probabilidad de originar depleciones plaquetarias ( $p \leq 0.05$ ) en el modelo de regresión logística para trombocitopenia.

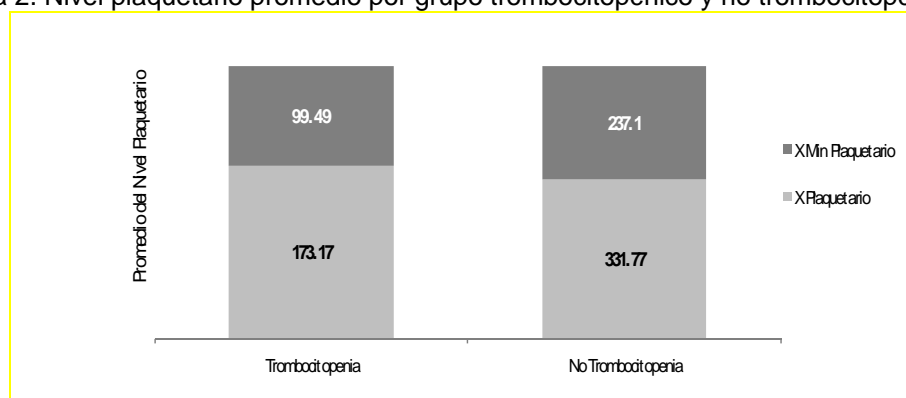
### **Trombocitopenia, reducciones porcentuales sobre las cifras de ingreso y su relación al tiempo.**

Un número total de 30 pacientes (18.51% del total) tuvieron un promedio de plaquetas menores de  $150 \times 10^9 /L$ ; mientras que 76 (46.91%) desarrollaron trombocitopenia al menos alguna vez durante su tiempo de estadía y observación clínica; 29 de ellos (1.7%) la portaban al momento de la admisión y 84.56% (n=137) la desarrollaron durante la evolución clínica.

De acuerdo con el grado de severidad 55.26% (n= 42) presentaron trombocitopenia leve; 32.89% (n=25); trombocitopenia moderada, 9.2% (n=7) trombocitopenia severa y sólo 2.6% (n=2) trombocitopenia menor de  $20 \times 10^9$  L.

El nadir promedio de plaquetas fue alcanzado el día 4 (el tiempo más corto registrado ocurrió el día 1 y el más largo el día 18) con una duración promedio de 6.25 días (siendo el tiempo de duración mínimo de 2 días y el máximo de 20 días). El promedio de la cifra de plaquetas el día del nadir para la totalidad de la serie fue de  $172.54 \times 10^9$  L vs  $71.06 \times 10^9$  L de la cohorte con trombocitopenia.

Gráfica 2. Nivel plaquetario promedio por grupo trombocitopénico y no trombocitopénico



Descensos mayores del 30% de las cifras de ingreso ocurrieron en 43.82% casos (n =71), hecho que se comportó estadísticamente diferente entre los que presentaron trombocitopenia y los que no ( $p \leq 0.00001$ )

Además cabe mencionar que entre la cohorte de pacientes trombocitopénicos tuvieron lugar las depleciones plaquetarias más significativas puesto que los decrementos superaron el 53.52 % de los valores basales vs 10.73 % de los que nunca la desarrollaron.

La duración promedio de la trombocitopenia moderada y severa fue de 5.67 días contra 4.1 días de los portadores de trombocitopenia leve respectivamente.

Al tiempo del egreso las cuentas de plaquetas habían retornado a rangos normales en 46.05 % de los portadores de por lo menos una cifra baja de plaquetas de cualquier severidad durante su permanencia en terapia y solo 5.71% se recuperó del trastorno antes de fallecer. El promedio del VPM, hemoglobina y hematocrito de las mediciones recabadas se estimó en 8.21%, 11.26 mg/dl y 33.82 % cifras que estadísticamente no difirieron de los valores presentados por quienes cursaban con trombocitopenia con promedios de 10.90 %, 11 mg/dl y 33 % respectivamente.

Por otra parte, es de destacar que después de promediar los registros continuos de plaquetas de todos los egresados; un total de 53.08% nunca presentaron esta complicación hematológica.

### **Eventos hemorrágicos.**

Un total de 40 pacientes (24.69% del total de la población de estudio) experimentaron por lo menos un evento hemorrágico; 65% de las cuales ocurrieron en los portadores de trombocitopenia ( $n= 26$ ) y 35% ( $n= 16$  pacientes críticos) sin esta complicación. Entre los que presentaron un evento hemorrágico el nadir plaquetario promedio fue de  $75.35 \times 10^9$  L vs  $181.73 \times 10^9$  L de los que no tenían esta alteración. Estadísticamente la comparativa entre los grupos de pacientes con o sin recuento de plaquetas menores de  $150 \times 10^9$  L presentó una diferencia estadística en la cantidad de eventos hemorrágicos ( $p \leq 0.0007$ ) y mayor probabilidad de ser la causal de depleciones plaquetarias ( $p \leq 0.004$ ).

Por otra parte para la totalidad de la serie un número estimado de  $2.57 \pm 3.8$  paquetes globulares fueron indicados.

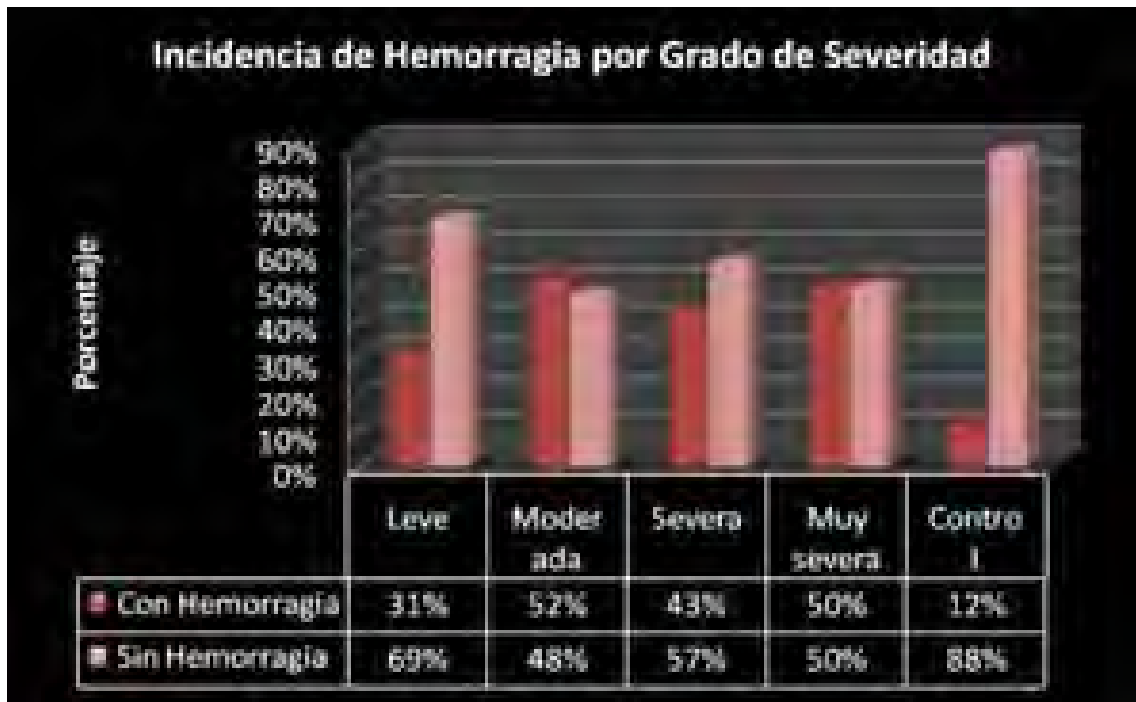
13 pacientes recibieron féresis plaquetaria terapéutica o profiláctica con una cuenta plaquetaria promedio de  $42.23 \times 10^9$  L: 9 de ellas indicadas (70.2%) con un nadir plaquetario de  $8$  a  $40 \times 10^9$  x L.

Ha de decirse que de estos, pese a esta intervención terapéutica 38.46% ( $n=5$ ) fallecieron sin lograr recuperarse de la depleción plaquetaria.

Entre los pacientes con trombocitopenia severa y muy severa el promedio del VPM al tiempo del nadir fue de 9.59 % vs el 10.6% de quienes no tenían la alteración no existiendo diferencia estadística entre ambos grupos ( $p \leq 0.67$ ).

Dividiendo la serie entre los que portaban trombocitopenia severa y presentaron hemorragia a cualquier nivel se calculó que esta complicación ocurrió en 4 pacientes con un promedio de VPM de 9.95% cifra similar y no estadísticamente significativa al VPM de 9.3% (5 pacientes) de los que no tuvieron hemorragias.

El resultado del análisis bivariado entre el VPM promedio y las variables dependientes construidas correlacionó a aquellos con un VPM menor de 6.5 con mayores tasas de mortalidad y más número de transfusiones ( $p \leq 0.05$ ) pero no con más eventos hemorrágicos.



Grafica 3. Nótese que la mayor prevalencia de sangrados ocurre entre los portadores de trombocitopenia de moderada a severa intensidad ( $p \leq 0.00072$ ) que entre los que permanecieron libres de esta complicación).

### PREVALENCIA DE MORTALIDAD Y FACTORES ASOCIADOS

Ocurrieron un total de 43 defunciones (afectando al 26.54% del total de la población de estudio); 13 (30.23%) ocurridas en terapia y 30 (69.76%) después del egreso de la Unidad. De 5 pacientes admitidos no pudo conocerse el pronóstico final puesto que solicitaron, alta voluntaria.

El promedio de la mortalidad en terapia intensiva fue de 28% para portadores de trombocitopenia y de 62% para los no portadores. La prevalencia de mortalidad de acuerdo con la severidad de la trombocitopenia fue 30 % para la leve; 26 % para la moderada y 17 % para la severa a muy severa.

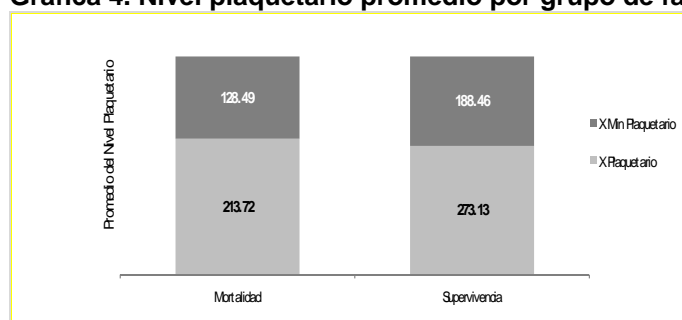
Entre los que fallecieron en la unidad de cuidados críticos se presentó un mayor declive en la cuenta plaquetaria 53.52 % vs 25.70% de los que lograron sobrevivir.

En cuanto a la duración de la trombocitopenia por 4 ó más días no se comprobó mayor probabilidad de mortalidad ( $p \leq 0.48$ ).

En resumen el resultado del análisis logístico binario muestra que, entre la cohorte de pacientes con trombocitopenia adquirida en terapia en contraposición con los que no mostraban este problema hematológico con  $p \leq 0.05$  muestran mayor probabilidad de morir (4.69 veces  $p \leq 0.003$ ), de ser tratados con terapia sustitutiva renal (riesgo 4.3 veces  $p \leq 0.034$ ) y de presentar eventos hemorrágicos (riesgo 3.13 veces  $p \leq 0.009$ ).

Finalmente de acuerdo a las probabilidades arrojadas por la regresión logística, la utilidad clínica de sensar y detectar a los pacientes con reducciones mayores del 30% en sus plaquetas de admisión residiría en que este hecho se relaciona con una mayor probabilidad de fallecer (hasta 3.4), de ser colonizados por organismos patógenos, de mostrar más de 2 fallas de órganos después de ingresar a terapia y de desarrollar coagulación intravascular diseminada ( $p \leq 0.05$ ).

**Gráfica 4. Nivel plaquetario promedio por grupo de fallecidos y sobrevivientes**



## COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS

Con el objeto de estimar si los pacientes con trombocitopenia tienen una mayor probabilidad de mortalidad comparado con aquellos que no desarrollan este trastorno, se consideró adecuado utilizar una regresión logística binaria. Esto debido a que este modelo estadístico compara dos grupos y asigna resultados en términos de probabilidades.

Siendo la variable dependiente de esta regresión logística binaria, la mortalidad y las independientes, la edad, la trombocitopenia adquirida en terapia, duración superior a 4 días del trastorno hematológico, hemorragias, días de estancia en terapia intensiva, número de medicamentos suministrados, antecedente de enfermedades crónico-degenerativas y SOFA con puntaje mayor a 8 y TISS arriba de 20 puntos, los hallazgos más importantes, se resumen en la siguiente tabla:

Variables independientes	Mortalidad/Supervivencia		
	B	e <sup>b</sup>	Valor p
Constante	-6.221	0.002	0.000*
Edad	0.050	1.510	0.001*
Trombocitopenia	1.547	4.695	0.003*
Duración	-0.378	0.685	0.480
Hemorragia	0.146	1.157	0.754
Días de estancia en terapia	0.057	1.058	0.012*
Medicamentos	-0.039	0.962	0.804
Comorbilidades	0.242	1.274	0.588
Sofa	0.491	1.633	0.545
Tiss	0.203	1.226	0.659
Chi-Cuadrado	39.515		0.000

Debido a que las variables que resultaron significativas en el análisis fueron la edad, la trombocitopenia adquirida en terapia y los días de estancia en la unidad crítica, puede concluirse que la probabilidad de fallecer es 4.695 veces superior en los pacientes que adquieren trombocitopenia en comparación con aquellos que nunca la desarrollan ( $p=0.003$ ).

Por otra parte, la probabilidad de morir es 1.157 mayor en los pacientes que permanecen en observación durante más días que aquellos que egresan en menor tiempo. Asimismo, existe una probabilidad de defunción mayor en los pacientes más longevos.

Con el fin de analizar el efecto de las fluctuaciones en las cantidades de plaquetas durante el tiempo de vigilancia intrahospitalaria, se sustituyó la variable de trombocitopenia por la de reducción porcentual mayor al 30% en las plaquetas de ingreso.

Los resultados de la regresión logística muestran que aquellos pacientes con descensos mayores al 30% en su pool plaquetario comparado con los que no superan este porcentaje tienen una probabilidad de fallecer superior a 3.4.

Variables independientes	Mortalidad/Supervivencia		
	B	e <sup>b</sup>	Valor p
Constante	-6.221	0.002	0.000*
Edad	0.050	1.510	0.001*
Porcentaje de reducción plaquetaria >30	1.227	3.410	0.006*
Duración	-0.378	0.685	0.480
Hemorragia	0.146	1.157	0.754
Días de estancia en terapia	0.057	1.058	0.012*
Medicamentos	-0.039	0.962	0.804
Comorbilidades	0.242	1.274	0.588
Sofa	0.491	1.633	0.545
Tiss	0.203	1.226	0.659
Chi-Cuadrado	39.515		0.000

Para confirmar la segunda hipótesis de trabajo, el siguiente modelo logístico binario se formuló, considerando como variable dependiente los eventos hemorrágicos y como independientes, la trombocitopenia desarrollada en terapia, el empleo de heparinas, diagnóstico de sepsis, de coagulación intravascular diseminada, anticoagulación, número total de paquetes globulares transfundidos y horas en soporte con ventilación mecánica. El resultado de las probabilidades calculadas más importantes se anotó en la tabla siguiente:

Variables independientes	Hemorragias/Sin Alteraciones Hemostáticas		
	B	e <sup>b</sup>	Valor p
Constante	-3.599	0.027	0.001*
Edad	0.021	1.021	1.020
Trombocitopenia	1.307	3.694	0.004*
Heparinas	-0.236	0.790	0.713
Consumo	0.320	1.377	0.699
Sepsis	-0.473	0.623	0.325
Anticoagulantes	0.347	1.377	0.598
Horas de Ventilación Mecánica	0.002	1.002	0.043*
Paquetes Globulares	0.169	1.184	0.005*
Chi-Cuadrado	37.921		0.000

Los resultados empleando el modelo logístico binario indican mayor probabilidad de sangrado ( $p \leq 0.004$ ) entre el grupo de pacientes que presentan trombocitopenia después de su transferencia a terapia que aquellos que no tiene tal alteración. Por otra parte a medida que aumenta el número de unidades sanguíneas transfundidas y las horas de ventilación mecánica se eleva la probabilidad de presentar trastornos hemorrágicos a 1.184 ( $p \leq 0.005$ ). Haciendo el mismo ensayo de sustitución de la variable trombocitopenia por el de reducción porcentual mayor al 30% no se comprobó mayor probabilidad de sangrados entre los grupos de pacientes divididos por esta variable.

Para la verificación de la tercera hipótesis, debido a que la variable dependiente es numérica continua se desarrolló una regresión lineal múltiple, usando como variables independientes la edad de los pacientes, la adquisición de trombocitopenia en terapia, el número de horas de ventilación mecánica, coinfección por microorganismos, diagnóstico de padecimientos crónicos degenerativos y de coagulación intravascular diseminada.

No se encontró efecto del descenso de plaquetas en cualquier momento de la hospitalización en terapia con los días de internamiento requeridos por cada paciente; sin embargo, más horas de apoyo mecánico de la ventilación y un mayor número de microorganismos colonizando un huésped, provocaron mayores días de atención médica.



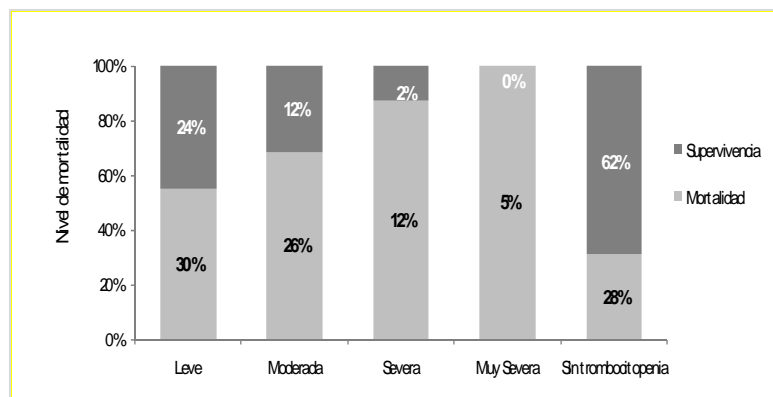
Variables independientes	Días de estancia hospitalaria en Terapia Intensiva	
	B	Valor p
Constante	2.100	0.351
Edad	0.009	0.760
Trombocitopenia	0.610	0.952
Medicamentos	0.085	0.836
Horas de Ventilación Mecánica	2.069	0.000*
Aislamientos positivos	2.069	0.000*
Consumo	0.879	0.699
Comorbilidades	0.056	0.957

La búsqueda de variables independientes relacionadas a una mayor probabilidad de adquirir trombocitopenia en terapia relacionó de acuerdo al modelo logístico binario al uso de vasopresores, a mayores horas de ventilación mecánica, a terapia dialítica, a coagulación intravascular diseminada y a episodios hemorrágicos con su aparición cuando la variable dependiente empleada fue: 1 o más cifras de plaquetas menores de  $150 \times 10^9$  L.

Esta probabilidad también ascendió entre los que tuvieron reducciones en sus plaquetas de ingreso superiores al 30% y que presentaban a su vez puntajes de SOFA mayores a 8 puntos, eran colonizados por microorganismos patógenos y desarrollaban coagulación intravascular diseminada.

Variables independientes	Trombocitopenia/No Trombocitopenia		
	B	e <sup>b</sup>	Valor p
Constante	-3.100	0.450	0.001*
Edad	0.016	1.016	0.116
Hemorragia	1.143	3.136	0.009*
Hemodiálisis	1.420	4.138	0.034*
Ventilación	1.577	4.840	0.012*
Coagulación Intravascular Diseminada	2.529	12.543	0.028*
Chi-Cuadrado	37.594		0.000

Gráfica 6. Mortalidad por nivel de severidad de la Trombocitopenia



## DISCUSIÓN

Indiscutiblemente la trombocitopenia es una entidad con alta frecuencia en la terapia intensiva de nuestra institución que alcanza magnitudes de 46.91% cuando el punto de corte se establece en más de una medición menor de  $150 \times 10^9$  L plaquetas y de 32.89% si esta se define con menos de 100 mil plaquetas que concuerda a lo ya reportado por otras series (23-58%)<sup>1, 2, 3, 4, 8</sup>. Incluso tal como lo afirma la revisión de Baughman PR<sup>(1, 6, 16, 17)</sup> y Chakraverty R et al la trombocitopenia severa en esta revisión sólo ocupó 2.6% de las presentaciones de esta complicación.

Por otra parte pese a que está bien establecido por los resultados en otras cohortes su origen multifactorial, en este estudio la presencia de sepsis fue el principal factor contribuyente (32.71%) además de hemodilución (11.72%) y coagulación intravascular diseminada (6.17%).

En esta serie la trombocitopenia inducida por fármacos incluida la relacionada a heparina tuvo poca prevalencia explicado por presencia simultánea de otros factores de riesgo como sepsis ó coagulación intravascular diseminada que hicieron difícil su identificación.

Aunque el aspirado de médula ósea posee un gran poder diagnóstico en los casos indeterminados<sup>(6)</sup> este no fue solicitado para ningún paciente incluido en esta revisión.

En cuanto a los factores de riesgos un hecho diferente emergen a lo ya reportado por otros estudios; la gran vulnerabilidad de los portadores de trombocitopenia adquirida en terapia a mayores terapias de intervención tales como aumento en las horas de ventilación mecánica invasiva ( $p \leq 0.012$ ) y de terapia sustitutiva renal ( $p \leq 0.034$ ).

En lo relacionado a los eventos hemorrágicos, estos fueron menores entre los que no desarrollaron trombocitopenia (35%) con marcado aumento (65%) una vez desarrollado el trastorno dentro de la unidades de terapia debido a menores cifras plaquetarias registradas (en promedio  $\leq 75.35 \times 10^9$  L). Para los portadores de trombocitopenia severa esta no predijo mayores eventos hemorrágicos ya que fueron pocos los eventos registrados ( $\leq 10\%$ ). Esta observación es concordante con el hecho de que no sólo las cuentas absolutas de plaquetas, sino también los desórdenes de la coagulación o de la función plaquetaria intervienen en el riesgo de sangrado de cualquier paciente con depleción plaquetaria<sup>(18, 19)</sup>.

Tomando los argumentos de un estudio que incluyó pacientes con afecciones hematológicas preferentemente originadas en la médula ósea y trombocitopenia severa se encontró que un volumen plaquetario menor ( $\leq 6.5\%$ ) predecía con mayor fiabilidad eventos de hemorragia que los recuentos totales de plaquetas<sup>(20)</sup> **argumento que en esta serie no puede sostenerse pues la tendencia hemorragipara** no fue sustancialmente diferente entre aquellos con  $VPM \geq 6.5\%$  probablemente debido a que los mecanismo de trombocitopenia en el paciente crítico son más heterogéneos abarcando producción

deficiente, secuestro esplénico, dilución y destrucción periférica. Aunque un el VPM  $\leq$  6.5% no mostró relación con más hemorragias, en la serie si tuvo correlación con mayores tasas de mortalidad y más número de transfusiones ( $p \leq 0.05$ ).

Por otra parte no debe ignorarse que la detección de trombocitopenia en los pacientes críticos a su ingreso ó a pocos días de su admisión tiene un pronóstico desfavorable al aumentar la probabilidad de morir a 4.6 veces. Este estudio a diferencia de otros prueba que los pacientes con trombocitopenia presentan más probabilidad de episodios de hemorragia, de pronostico adverso ( $p \leq 0.003$ ), de necesidad de mayores horas de ventilación mecánica ( $p \leq 0.012$ ), de más horas de hemodiálisis ( $p \leq 0.034$ ), más de 2 fallas orgánicas, de coagulopatía por consumo y más microorganismos patógenos complicando a un huésped ( $p \leq 0.05$ ) que aquellos libres del problema. También el grado de descenso en relación a las plaquetas de admisión tiene un significado en el pronóstico final. En la serie los que no sobrevivieron presentaron un mayor declive en la cuenta plaquetaria (53.52 % vs 25.70%) que los que lograron sobrevivir, de hecho aquellos con reducciones mayores al 30% tuvieron más fallas orgánicas, más hemocultivos positivos, aumento en mortalidad y coagulopatía por consumo ( $p \leq 0.05$ ).

En resumen la trombocitopenia por si misma y sus descensos mayores al 30% son marcadores de probabilidad de mortalidad y hemorragias complementarios e independientes a las escalas pronósticas ya establecidas, de enorme utilidad para pautar cambios terapéuticos diarios e incentivar a buscar la corrección de sus causas subyacentes.

## CONCLUSIONES

- Una o más cuentas plaquetarias  $\leq 150 \times 10^9$  L después de la admisión de los pacientes a terapia intensiva es frecuente (46.91%)
- Los pacientes trombocitopénicos comparados con los que no desarrollan esta complicación muestran
  - a) 4.6 más probabilidad de fallecer.
  - b) 3.6 más probabilidad de tener un evento hemorrágico.
- La probabilidad de presentar trombocitopenia ascendió 12.46 veces entre los pacientes que presentaron hemorragias.
- Acorde al análisis logístico de esta serie los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar trombocitopenia una vez admitidos a terapia son aquellos en quienes se emplearon mayores horas de ventilación mecánica, tuvieron terapia dialítica, desarrollaron coagulación intravascular diseminada o presentaron eventos hemorrágicos ( $p \leq 0.05$ ).
- La prevalencia de mortalidad acorde a la severidad de la trombocitopenia fue 55.26 % para la leve; 32.89 % para la moderada y 11.84 % para la severa.
- Entre los que fallecieron en la unidad de cuidados críticos se presentó un mayor declive en la cuenta plaquetaria 53.52 % vs 25.70% de los que lograron sobrevivir.
- La trombocitopenia por 4 ó más días no se relacionó a mayor probabilidad de mortalidad ( $p \leq 0.48$ ).
  - En este estudio las reducciones mayores al 30% de las plaquetas de admisión se vincularon a mayor probabilidad de fallecer (hasta 3.4), de ser colonizados por organismos patógenos, de mostrar más de 2 fallas de órganos después de ingresar a terapia y de desarrollar coagulación intravascular diseminada ( $p \leq 0.05$ ).

Por las limitaciones del diseño del estudio no se estableció con claridad los principales factores de riesgo relacionados a trombocitopenia en la terapia intensiva de nuestro Hospital de tal manera que la intención será analizarla de manera prospectiva diseñando un nuevo protocolo que ya se encuentra en revisión.

## APÉNDICES.

**SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).** Escala pronostica creada en la Conferencia de Consenso de París en 1994 organizado por la European Society of Intensive Care Medicine a fin de establecer grado de Falla orgánica múltiple.

SOFA					
	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	< o = = 400	< o = 300	< o = 200	< o = 100
Renal: creatinina (umol/L)	< o = 110	110- 170	171- 299	300- 440 diuresis < o = 500ml/dia	>440 o diuresis < 200 ml/dia
Hepatico: bilirrubina umol/L	< o = 20	20- 32	33- 101	102- 204	>204
Cardiovascular: hipotension	No hipotension	MAP <70mmH g	Dopa mine ≤ 5 <sup>a</sup> Dobut amina (cualquier dosis)	Dopami ne >5 <sup>a</sup> o epinefrina ≤ 0.1 <sup>a</sup> o norepinefrina ≤ 0.1 <sup>a</sup>	Dopamin a > 15 <sup>a</sup> o epine>0.1 <sup>a</sup> , o norepinefrina > 0.1 <sup>a</sup>
Hematologico: Plaquetas	➤ 150	< o = 150	< o = 100	< o = 50	< o = 20
Neurologico: Glasgow	15	13- 14	10-12	6-9	<6
<sup>a</sup> Agentes adrenergicos por mas de una hora (dosis en ug/Kg/por minuto). FiO <sub>2</sub> fraccion inspirada de oxigeno, MAP presion arterial media, PaO <sub>2</sub> presion arterial de oxigeno.					

## Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

	0	1	2	3	4
Función respiratoria: (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> en mmHg)	>400	= o < 400	= o < 300	= o < 200	= o < 100
Evaluación neurológica: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Función renal: creatinina sérica (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9	>5
Función cardiovascular PAM (mmHg)	= o > 70	<70	Dopa <5 gamas o Dobutamina	Dopa >5 gamas o adrenalina < 0.1 gamas	Dopa >15 gamas o adrenalina > 0.1 gamas
Función hepática Bilirrubina sérica (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Función hematológica: Recuento de plaquetas	>150	= o < 150	= o < 100	= o < 50	= o < 20

## INDICE DE DISFUNCIÓN ORGANICA MULTIPLE

SISTEMA ORGÁNICO	0	1	2	3	4
Respiratorio <sup>a</sup> (Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	>300	226-300	151-225	76-150	<75
Renal <sup>b</sup> (Creatinina sérica)	<100	101-200	201-350	351-500	>500
Hepático <sup>c</sup> (Bilirrubina sérica)	<20	21-60	61-120	121-240	>240
Cardiovascular <sup>d</sup> (Presión según FC)	≤10.0	10.1-15.0	15.1-20.0	20.1-30.0	>30
Hematológico <sup>e</sup> (Conteo de plaquetas)	>120	81-120	51-80	21-50	<20
Neurológico <sup>f</sup> (Escala Coma Glasgow)	15	13-14	10-12	7-9	<6

- a. La relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> es calculada sin referencia con el uso o modo de ventilación mecánica y sin referencia a la presión positiva al final de la espiración.
- b. La concentración de creatinina sérica es medida en mmol/L.
- c. La concentración de bilirrubina sérica es medida en mmol/L.
- d. La Presión ajustada a la frecuencia cardiaca calculada como el producto de la FC por la presión de la aurícula derecha, presión venosa central ( PVC ) entre la presión arterial media ( PAM ).
- e. El conteo de plaquetas es medido en plaquetas/ml.
- f. Escala de Glasgow para el coma: en pacientes que reciben sedación o relajantes musculares se asume una función normal, a menos que exista evidencia de alteración mental intrínseca.

## VALORACIÓN DE NIVEL DE GRAVEDAD TISS

4 puntos	3 puntos
a) Parada cardíaca y/o desfibrilación, en las últimas 48h.	a) Nutrición parenteral por vía central
b) Ventilación controlada con o sin PEEP	b) Marcapasos a demanda
c) Ventilación controlada con relajantes musculares	c) Tubo de drenaje torácico.
d) Taponamiento varices esofágicas con Sengstaken	d) Ventilación asistida o IMV
e) Infusión arterial continua de drogas	e) CPAP
Fcatéter en arteria pulmonar(Swuan-Ganz)	f) Perfusión de K concentrado ( más de 60 mEq)
g) Medida del gasto cardíaco (Termodilución)	g) Intubación traqueal
h) Marcapasos auricular o ventricular (electrocáteter)	h) Aspiración traqueal en paciente no intubado.
i) Hemodiálisis en paciente inestable (2 primeras)	i) Balance de líquidos mayores que usuales
j) Dialisis peritoneal / lavados peritoneales	j) Gasometría/Analítica/Coagulación más de 4/día
k) Hemoperfusión con carbón activado/ Hemofiltración	k) Transfusión de más de 5 U. Sangre/día
l) Hipotermia inducida para menos de menos de 30°C	l) Medicación en bolo no pautaada
m) Traje anti-shock	m) Infusión de una droga vasoactiva.
n) Transfusión de plaquetas.	n) Perfusión continua de antiarritmicos
ñ) Balón de contrapulsación aórtica	ñ) Cardioversión por arritmias
o) Transfusión de sangre rápida a hiperpresión	o) Manta para hipotermia
p) Procedimiento quirúrgico urgente en ultimas 24 h.	p) Línea arterial periférica
q) Lavados por hemorragia digestiva	r) Diuresis forzada por sobrecarga hídrica o edema cerebral
r) Endoscopia o broncoescopia urgente.	s) Tratamiento rápido contra acidosis-alcalosis metabólica
s) Infusión de más de una droga vasoactiva.	t) Toraco, para, o pericardiocentesis urgente



	u) Anticoagulación rápida (primeras 48 h)
	v) Fletotomía por sobre carga de volumen
<b>1 punto</b>	x) Antibioterapia con más de 2 antibióticos I.V.
a) Monitorización ECG	y) Tto de convulsiones o encefalopatía metabólica.
b) Controles vitales horarios	z) Exploración que motiva traslado de la unidad (RX, etc...)
c) 1 catéter venoso	aa) Monitorización de la presión intracraneal
Anticoagulación crónica (larga evolución)	ab) Tracción ortopédica compleja.
e) Balance diario corriente	
f) Analítica convencional	<b>2 puntos</b>
g) Medicación IV intermitente pautada	a) Presión venosa central
h) Cambios de ropa habituales / apósitos	b) Dos catéteres i.v.
i) Tracción ortopédica corriente	c) Hemodialisis en paciente estable
j) Tto ulcera de decúbito	d) Traqueotomía reciente (menos de 48 h.)
l) Snda urinaria	e) Respiración espontánea a través de tubo en t (traqueal)
m) Oxigenoterapia por máscara o catéter nasal.	f) Cuidados en traqueostomía
n) Antibióticos iv. (2 ó menos)	g) Nutrición enteral
ñ Fisioterapia respiratoria	h) Reposición pérdidas líquidas no pautadas.
o) Sonda nasogástrica	i) Quimioterapia parenteral
p) Punción lumbar	j) Signos vitales neurológicos horarios (hoja de comas)
q) Curas amplias de heridas, fístulas, etc.	h) Múltiples cambios de ropa / apósitos.
r) Nutrición parenteral periférica.	l) Perfusión de pitresina i.v. (vasopresina)
s) Terapia i.v. Con antimetabolitos.	

<b>GRADO</b>	<b>TISS (puntaje)</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>
I	< 10	Observación
II	10 a 19	Vigilancia activa
III	20 a 39	Vigilancia intensiva

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tisdale JE. Antiplatelet therapy in coronary artery disease: Review and update of efficacy studies. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55 (Supl 1):S8-16.
2. Morgorstern E. Human platelet morphology/ ultrastructure. In von Bruchhausen F, Walter U (Eds). *Handbook of experimental 140 pharmacology*, vol 126. Platelets and their factors, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1997; 28-60.
3. Klinger MHF. The storage lesion of platelets: ultrastructural and functional aspects. *Ann Hematol*, 1996; 76:103-12.
4. Ggralnick HR. Inhibition of von Willebrand factor binding to activated platelets by the tetrapeptide Arg-Gly-Asp-Ser and the dodecapeptide of fibrinogen grammachain, *Clin Res*, 1986; 34:458-62.
5. Phillips DR. The platelet membrane glycoprotein IIb-IIIa complex. *Blood* 1988; 71:831-47.
6. Jennings LK, Phillips OR. Purification of glycoprotein's Iib and III from human platelet membrane and characterization of calcium dependent glycoprotein IIb-IIIa complex. *J Biol Chem* 1982; 257:10458-66.
7. González J. Distribución celular y subcelular, estructura y dinámica molecular y función del receptor de fibrinógeno en plaquetas humanas. La integrina aIIb-b3 o glicoproteína IIb/ IIIa. *Rev. Iberoamer Thromb Hemost* 1993; 6:31-2.
8. Jv W. Haynes DH. Intracellular calcium storage and release in the human platelet Chlortetracycline as a continuous monitor. *Cir Res* 1984; 55:595-608.
9. Watson JD. *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, Inc, 1983. Seuter F, Scriabine A. Platelets and platelet aggregation inhibitors. In Antomaccio M. (De). *Cardiovascular pharmacology*, second edition. Raven Press, New York 1984; 475-518.
10. Adams GA. Platelet adhesion. Past and present. In Largrester G (De) *The platelets physiology and pharmacology*. Academic Press Inc, 1985; 15-37.
11. Hynes RD., *Integrins: a family of cell surface receptors*. *Cell* ,1987; 48:549-54.
12. Ruoshaht E., Pierschbacher M. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrands. *Science*, 1987; 238:491-7.
13. Zucker MP., Inhibition o von Willebrand factor- induced platelet agglutination by ADP does not result from reduced binding of total von Willebrand factor or its longer multimers, *J Lab Clin Med* 1990; 116:305-16.
14. Mihta J., Mihta P., Krap Y., Lausen D., The primary wave of epinephrine induced platelet aggregation represents alpha 2-adrenoceptor status, *Thromb Res*, 1988; 49:531-7.

15. Morton LF, Fitzsimmons CM, Rauterberg J., Barnes MJ. Platelet-reactive sites in collagen *Biochem J.* 1987; 248:413-7.
16. Valles A, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martínez-Salas V, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release and recruitment. *Blood* 1991; 78:154-62.
17. Roseblum W. Platelet adhesion and aggregation without endothelial denudation or exposure of basal lamina and/or collagen. *J. Vasc. Res.*, 1997; 34:409-17.
18. Butt E, Walter U. Platelet phosphodiesterases. In von Bruchhausen F, Walter U (Eds). *Handbook of experimental pharmacology vol 126. Platelets and their factors.* Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1997; 219-30.
19. Hernandez R., Alemany M., Bozzo J., Buchanan MR, Ordmas A., Bastida E, Platelet adhesivity to subendothelium is influenced by polymorphonuclear leukocytes: Studies with aspirin and salicylate, *Haemostasis*, 1993; 23:1-7.
20. Tschoepe D, Schweppert B. Platelet flow cytometry. Adhesive proteins. In von Bruchhausen F, Walter U (Eds). *Handbook of experimental pharmacology vol 126. Platelets and their factors* Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1997; 619-29.
21. Kaul ES, Waack BJ, Padgett RC, Brooks RM, Hestad DP. Altered vascular response to platelets from hypercholesterolemic humans, *Cir. Res.* 1993; 72:237-43.
22. Ware JA, Smith M, Salzman EW. Synergism of platelet-aggregating agents. Role of elevation of cytoplasmic calcium, *J. Clin Invest* 1987; 80:267-73.
23. Clackson-Welsh L. Platelet-derived growth factor receptor signals, *J. Biol Chem* 1994; 269:32023 6.
24. Douglas WW. Histamina y 5 hidroxitriptamina (serotonina) y sus antagonistas. En Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica ER* 1987:604-39.
25. Moncada S, Flower RJ, Vane JR. Prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano A2. En Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica ER* 1987:660-73.
26. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AY, Czeisler Ch A, Rutherford JD, Willich SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death, *N. Eng. J. Med.* 1987; 316:1514-8.
27. Reed E. Drews and Steven E. Weinberger. *Thrombocytopenic Disorders in Critically Ill Patients.* *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp. 347–351, 2000.
28. Reed E. Drews, MD. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 24 (2003) 607– 622.

29. Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Am J Clin Pathol* 1991;96:770–3.
30. McKrae KR, Herman JH. Posttransfusion purpura: two unusual cases and a literature review. *Am J Hematol* 1996;52:205–11.
31. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Zacherl J, Stiegler G, Stohlawetz P, Fuchsjaeger N, et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood* 2000;95:795– 801.
32. George JN, Raskob GE, Shah SR, Rizvi MA, Hamilton SA, Osborne S, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886– 90.
33. Wade EE, Rebuck JA, Healey MA, Rogers FB. H2 antagonist- induced thrombocytopenia: is this a real phenomenon. *Intensive Care Med* 2002; 28:459–65.
34. Levi, M., and H. ten Cate. 1999. Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med.* 341:586–592.
35. Rintala, E., O. P. Seppala, P. Kotilainen, V. Pettila, and V. Rasi. 1998. Protein C in the treatment of coagulopathy in meningococcal disease. *Crit. Care Med.* 26:965–968
36. Gando, S., T. Kameue, S. Nanzaki, and Y. Nakanishi. 1996. Disseminated intravascular coagulation is a frequent complication of systemic inflammatory response syndrome. *Thromb. Haemost.* 75:224–228.
37. Gordon, S. G., and W. P. Mielicki. 1997. Cancer procoagulant: a factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue. *Blood. Coagul. Fibrinolysis* 8:73–86.
38. Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest* 1993; 104:1243–1247.
39. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Critical Care* 2004; 8:R82–R90.
40. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28:1871–1876.
41. Stephan F, Hollande J, Richard O, et al. Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 1999; 115:1363–1370.
42. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754–1758.

43. Strauss R, Wehler M, and Mehler K, et al. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Critical Care Med* 2002; 30:1765–1771.
44. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al. The Time course of platelet counts in critically ill patients. *Critical Care Med In Press*, 2002; 30:753–756.
45. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 2002, 274: 968–274.
46. François Stephan, Jacques de Montblanc, Ali Cheffi and Francis Bonne. Thrombocytopenia in critically ill surgical patients: a case–control study.
47. Wilson JJ, Neame PB. Evaluating attributable mortality and transfusion requirements. *Crit Care* 2001, 3:151–15817.
48. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al: Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Critical Care Med* 2000, 23:1638—1652.
49. Maarten W. N. Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Critical Care Medicine*. Volume 28, Issue 12. December 2000.
50. Delphine Moreau MD Platelet Count Decline An Early Prognostic Marker in Critically Ill Patients With Prolonged ICU Stays. *Chest* - Volume 131, Issue 6 (June 2007).
51. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003; 163:2518–2524.
52. V. Hariharan; J Paddle. Admission platelet count as a prognostic indicator in intensive care. *Critical Care* March 2008, 12 (Suppl 2):1186.
53. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gram-negative bacteria. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 2000, 68:344–355.
54. Svanbom M: A prospective study on septicemia. Clinical manifestations and complications, results of antimicrobial treatment and report of a follow-up study. *Scand J Infect Dis* 2000, 12:189–206.
55. Sprung CL, Peduzzi PN, Shatney CH, et al: Impact of encephalopathy on mortality in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1990,18:801–806.
56. William H. Matthai Jr MD. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients Diagnosis and Management. *Chest*. Volume 127, Issue 2. February 2005.
57. M Oliveira Thrombocytopenia is associated with mortality in hospitalized patients with low risk of death. *Critical Care* 2008, 12 (Suppl 2)

58. Warkentin TE, Kelton GJ. A 14 year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996; 101: 502-507.
59. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, and Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: Incidence, analysis of risks factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; 56: 12-16.
60. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-215.
61. Fabris F, Ahmad S, Cella G, Jeske WP, Walenga JM, Fareed J. Pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia. Clinical and diagnostic implications-a review. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1657-1666.
62. Ahmad S, Igbal O, Tobu M, Demir M. Immunobiology and pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis syndrome-An update. *Turk J Haematol* 2002; 19: 127-131.
63. Schmugge M, Risch L, Huber AR, Benn A, Fischer J. Heparin- induced thrombocytopenia-associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 109; 10: 1-4.
64. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-1292.
65. Warkentin TE. Laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10(Suppl 1):35-45.
66. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1-7.
67. Amiral, Marfaing-Koka A, Poncz M, Meyer D. The biological basis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Platelets* 1998; 9: 77-82.
68. Bock PE, Luscombe M, Marshall SE, Pepper DS, Holbrook JJ. The multiple complexes formed by the interaction of platelet factor IV with heparin. *Biochem J* 1980; 191: 769-76.
69. Ahmad S, Walenga JM, Jeske WP, Cella G, Fareed J. Functional heterogeneity of antiheparin-platelet factor IV antibodies: Implications in the pathogenesis of HIT syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 (suppl I): 32 A.
70. Brandt E, Flad HD. Structure and function of platelet-derived cytokines of the Beta-thromboglobulin/interleukin 8 family. *Platelets* 1992; 3: 295-298.
71. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335.
72. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-215.
73. Warkentin TE, Soutar RI, Panju A, Ginsberg JS. Acute systemic reactions to IV bolus heparin therapy: Characterization and relationship to heparin-induced thrombocytopenia (Abstract). *Blood* 1992; (suppl 1): 160a.

74. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348: 581-582.
75. Walenga JM, Lewis BE, Hoppensteadt DA, Wood JJ, Ahmad S, Bakhos M. Management of heparin-induced thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis syndrome. *Clin Appl Thromb Haemat* 1997; 3 (suppl 1): 53A.
76. Girolami B, Girolami A. Heparin Induced Thrombocytopenia: A review. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 803-809
77. Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt DA, Jeske WP, Lietz H, Ahmad S, Callas D, Messmore HL, Haas S. Selectins in the HIT syndrome: Pathophysiologic role and therapeutic modulation. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (suppl 1): 37.
78. Pötsch B, Klövekorn WP, Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2000; 343: 515.
79. Breddin HKL, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV, for the CORTES Investigators. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis.
80. Ahmad S, Lietz H, Daud AN. Upregulation of tissue factor pathway inhibitor by a low-molecular-weight heparin, clivarin, is associated with decreased prevalence of antiheparin-PF 4 antibodies: Diagnostic and therapeutic implications. *Int Angiol* 2001; 20 (suppl 1): 42A.
81. Untch B, Ahmad S, Jeske WP, Messmore HI, Hoppensteadt DA, Walenga JM, Lietz H, Fareed J. Prevalence, isotype and functionality of anti-heparin-platelet factor IV antibodies in patients treated with heparin and clinically suspected for heparin-induced thrombocytopenia: The pathogenic role of IgG. *Thromb Res* 2002; 105: 17.
82. Lindhoff-Last E, Gerdson F, Acherman H, Bauersacks R. Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001; 113: 886-889.
83. Lena M. Napolitano, MD. Heparin-induced thrombocytopenia in the critical care setting: Diagnosis and management. *Crit Care Med* 2006; 34:2898–2911.
84. Greinacher A, Farner B, Kroll H, et al: Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 132–135
85. Warkentin TE: Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1415–142.
86. Lorenzo Alberio, MD. Rapid Determination of Anti-Heparin/Platelet Factor 4 Antibody Titers in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Am J Med.* 2003;114: 528–536.
87. Creager MA, Beckman JA. Assessment of arterial and venous thrombosis. In: Loscalzo J, Schafer A (eds). *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998. p. 491.



88. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, Vissoc AM, Fressinaud E, Wolf M, Meyer D. Platelet factor IV complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 95-96.
89. Warkentin TE, Hirte HW, Anderson DR, Wilson WE, O'Connell GJ, Lo RC. Transient global amnesia associated with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1994; 97: 489-491
90. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-337.
91. Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998; 113: 161-171.
92. Vipani W. Quinine as a cause of purpura. *Lancet* 1865;2:37-37.
93. Stroncek DF. Drug-induced immune neutropenia. *Transfus Med Rev* 1993;7:268-274.
94. Van Den Bemt PM, Meyboom RH, Egberts AC. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Drug Saf* 2004;27:1243-1252.
95. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood* 1993;82:2714-2718.
96. Reddy JC, Shuman MA, Aster RH. Quinine/quinidine-induced thrombocytopenia: a great imitator. *Arch Intern Med* 2004;164:218-220.
97. Warkentin TE. Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al., eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005:2305-25.
98. George JN, Raskob GE, Shah SR, et al. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886-890.
99. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-1607.
100. Li X, Hunt L, Vesely SK. Drug-induced thrombocytopenia: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2005;142:474-475.
101. Arnold J, Ouwehand WH, Smith GA, Cohen H. A young woman with petechiae. *Lancet* 1998;352:618-618.
102. Azuno Y, Yaga K, Sasayama T, Kimoto K. Thrombocytopenia induced by Jui, a traditional Chinese herbal medicine. *Lancet* 1999;354:304-305.
103. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-1777.
104. Aster R. Drug-induced thrombocytopenia. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. New York: Academic Press, 2007:887-902.



105. Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, *et al.* Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006;81:193-198.
106. Belkin GA. Cocktail purpura: an unusual case of quinine sensitivity. *Ann Intern Med* 1967;66:583-586. Visentin GP, Newman PJ, Aster RH. Characteristics of quinine- and quinidine-induced antibodies specific for platelet glycoproteins IIb and IIIa. *Blood* 1991;77:2668-2676.
107. Lavy R. Thrombocytopenic purpura due to lupinus termis bean. *J Allergy Clin Immunol* 1964;35:386-389.
108. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, *et al.* Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773-1777.
109. Von Drygalski A, Curtis BR, Bouglie DW, *et al.* Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;356:904-910.
110. Asvadi P, Ahmadi Z, Chong BH. Drug-induced thrombocytopenia: localization of the binding site of GPIIb/IIIa-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 2003;102:1670-1677.
111. Parker CW. Hapten immunology and allergic reactions in humans. *Arthritis Rheum* 1981;24:1024-1036.
112. Curtis BR, Divgi A, Garrity M, Aster RH. Delayed thrombocytopenia after treatment with abciximab: a distinct clinical entity associated with the immune response to the drug. *J Thromb Haemost* 2004;2:985-992.
113. McCorry RB, Johnston P. Fatal delayed thrombocytopenia following abciximab therapy. *J Invasive Cardiol* 2006;18:E173-E174.
114. Curtis BR, Swyers J, Divgi A, McFarland JG, Aster RH. Thrombocytopenia after second exposure to abciximab is caused by antibodies that recognize abciximab-coated platelets. *Blood* 2002;99:2054-2059.
115. Aster RH. Can drugs cause autoimmune thrombocytopenic purpura? *Semin Hematol* 2000;37:229-238.
116. Mueller-Eckhardt C, Salama A. Drug-induced immune cytopenias: a unifying pathogenetic concept with special emphasis on the role of drug metabolites. *Transfus Med Rev* 1990;4:69-77.
117. Shulman NR, Reid DM. Mechanisms of drug-induced immunologically mediated cytopenias. *Transfus Med Rev* 1993;7:215-229.
118. Aster RH. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology* 2005;209:149-153.
119. Neau D, Bonnet F, Michaud M, *et al.* Immune thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine: retrospective study of seven cases. *Scand J Infect Dis* 1998;30:115-118.

120. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Makiperna A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination: a report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993;82:267-270.
121. Bougie D, Aster R. Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001;97:3846-3850.
122. Pillai S. Two lymphoid roads diverge -- but does antigen bade B cells to take the road less traveled? *Immunity* 2005;23:242-244.
123. Tchong JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, et al. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001;104:870-875.
124. Von Dem Borne AE, Pegels JG, van der Stadt RJ, van der Plas-van Dalen CM, Helmerhorst FM. Thrombocytopenia associated with gold therapy: a drug-induced autoimmune disease? *Br J Haematol* 1986;63:509-516.
125. Garner SF, Campbell K, Metcalfe P, et al. Glycoprotein V: the predominant target antigen in gold-induced autoimmune thrombocytopenia. *Blood* 2002;100:344-346.
126. Fireman Z, Yust I, Abramov AL. Lethal occult pulmonary hemorrhage in drug-induced thrombocytopenia. *Chest* 1981;79:358-359.
127. Knowler MT, Bowton DL, Owen J, Dunagan DP. Quinine-induced disseminated intravascular coagulation: case report and review of the literature. *Intensive Care Med* 2003;29:1007-1011.
128. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann Intern Med* 2001;135:1047-1051.
129. Schmitt SK, Tomford JW. Quinine-induced pancytopenia and coagulopathy. *Ann Intern Med* 1994;120:90-91 Freiman JP. Fatal quinine-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1990;112:308-309.
130. Nijsten MW, ten Duis HJ, Zijlstra JG, et al: Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 2000; 28:3843–3846.
131. Merten M, Dong JF, Lopez JA, et al: Cholesterol sulfate: A new adhesive molecule for platelets. *Circulation* 2001; 103:2032–2034.
132. Slaughter TF, Greenberg CS: Heparin-associated thrombocytopenia and thrombosis: Implications for perioperative management. *Anesthesiology* 1997; 87:667–675.
133. Carvalho-Tavares J, Hickey MJ, Hutchison J, et al: A role for platelets and endothelial selectins in tumor necrosis factor $\alpha$ -induced leukocyte recruitment in the brain microvasculature. *Circ Res* 2000; 87:1141–1148

134. Boldt J, Menges T, Wollbruck M, et al: Platelet function in critically ill patients. *Chest* 1994; 106:899–903
135. George JN. Platelets. *Lancet* 2000; 355: 1531–1539
136. François B, Trimoreau F, Vignon P, et al: Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: Role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med* 1997; 103:114–120
137. Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, et al: Platelet activation and function after trauma. *J Trauma* 2001; 51:639–647.
138. Faraday N, Scharpf RB, Dodd-o JM, et al: Leukocytes can enhance platelet-mediated aggregation and thromboxane release via interaction of P-selectin glycoprotein ligand 1 with P-selectin. *Anesthesiology* 2001; 94:145–151.
139. Butenas S, Cawthern KM, van't Veer C, et al: Antiplatelet agents in tissue factor-induced blood coagulation. *Blood* 2001; 97:2314–2322.
140. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, et al: Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2001; 104:163–167.
141. Bennett JS, Shattil SJ: Platelet Function. *In: Hematology*. Williams WJ (Ed). New York, McGraw Hill, 1990, pp 1233–1241.
142. Isogai E, Kitagawa H, Isogai H, et al: Effect of leptospiral lipopolysaccharide on rabbit platelets. *Int J Med Microbiol* 1992; 271:186–196.
143. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, et al: Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 1997; 23:379–385.
144. Lo SK, Burhop KE, Kaplan JE, et al: Role of platelets in maintenance of pulmonary vascular permeability to protein. *Am J Physiol* 1988; 254:H763–H771.
145. Bone RC, Francis PB, Pierce AK: Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976; 61:585–589.
146. Venturini CM, Weston LK, Kaplan JE: Platelet cGMP, but not cAMP, inhibits thrombin-induced platelet adhesion to pulmonary vascular endothelium. *Am J Physiol* 1992; 263: H606–H612.
147. Matera C, Falzarano C, Berrino L, et al: Effects of tetanus toxin, *Salmonella typhimurium* porin, and bacterial lipopolysaccharide on platelet aggregation. *J Med* 1992;23:327–338.
148. Itoh H, Cicala C, Douglas GJ, et al: Platelet accumulation induced by bacterial endotoxin in rats. *Thromb Res* 1996; 83:405–419.
149. Beijer L, Botting J, Crook P, et al: The involvement of platelet activating factor in endotoxin-induced pulmonary platelet recruitment in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1987; 92:803–808.

150. Ogura H, Kawasaki T, Tanaka H, et al: Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis. *J Trauma* 2001; 50:801–809
151. Yaguchi A, Pradier O, Lobo F, et al: Platelet aggregation is impaired at the level of cyclooxygenase and thromboxane synthetase in severe sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:166
152. Taylor FB, Collier BS, Chang AC, et al: 7E3F(ab')<sub>2</sub>, a monoclonal antibody to the platelet GPIIb/IIIa receptor, protects against microangiopathic hemolytic anemia and microvascular thrombotic renal failure in baboons treated with C4b binding protein and a sublethal infusion of *Escherichia coli*. *Blood* 1997; 89:4078–4084
153. Pu Q, Wiel E, Corseaux D, et al: Beneficial effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor (AZ-1) on endothelium in *Escherichia coli* endotoxin-induced shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 1181–1188
154. Clemmons DR, Isley WL, Brown MT: Dialyzable factor in human serum of platelet origin stimulates endothelial cell replication and growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80:1641–1645.
155. Heffner JE, Cook JA, Halushka PV: Human platelets modulate edema formation in isolated rabbit lungs. *J Clin Invest* 1989; 84: 757–764
156. Zamora CA, Baron D, Heffner JE: Washed human platelets prevent ischemia-reperfusion edema in isolated rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1991; 70:1075–1084.
157. Strange C, Gottehrer A, Birmingham K, et al: Platelets attenuate oxidant-induced permeability in endothelial monolayers: Glutathione-dependent mechanisms. *J Appl Physiol* 1996; 81:1701–1706
158. Kirschenbaum LA, Aziz M, Astiz ME, et al: Influence of rheologic changes and platelet-neutrophil interactions on cell filtration in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1602–1607.
159. Sheu JR, Lee CR, Lin CH, et al: Mechanisms involved in the antiplatelet activity of *Staphylococcus aureus* lipoteichoic acid in human platelets. *Thromb Haemost* 2000; 83:
160. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344:1888–1894 Abstract.
161. Dillon WC, Eckert GJ, Dillon JC, et al. Incidence of thrombocytopenia following coronary stent placement using abciximab plus clopidogrel or ticlopidine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50:426–430 Abstract.
162. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:2121–2131 Abstract.

163. Eikelboom JW, Anand SS, Mehta SR, et al. Prognostic significance of thrombocytopenia during hirudin and heparin therapy in acute coronary syndrome without ST elevation. *Circulation* 2001; 103:643–650 Abstract.
164. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 1999; 99:2892–2900 Abstract.
165. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KM, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:311–319 Abstract.
166. Williams RT, Damaraju LV, Mascelli MA, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies: an independent predictor of 30-day myocardial infarction after acute coronary ischemic syndromes. *Circulation* 2003; 107:2307–2312 Abstract.
167. Mattioli AV, Bonetti L, Sternieri S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with unfractionated heparin: prevalence of thrombosis in a 1 year follow-up. *Ital Heart J* 2000; 1:43–44 Abstract.
168. Greinacher A, Janssens U, Berg G, et al. Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 1999; 100:587–593 Abstract
169. Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation* 2001; 103:1838–1843 Abstract.
170. Sane DC, Damaraju LV, Topol EJ, et al. Occurrence and clinical significance of pseudothrombocytopenia during abciximab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:75–83 Abstract.
171. Steinhubl SR, Tan WA, Foody JM, et al. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999; 281:806–810 Abstract.
172. Hankey GJ. Clopidogrel and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2000; 356:269–270 Citation.
173. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356:2037–2044 Citation.
174. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436–443.
175. Berkowitz SD, Harrington RA, Rund MM, et al. Acute profound thrombocytopenia after c7E3 (abciximab) therapy. *Circulation* 1997; 95:809–813 Abstract.
176. Medan M, Kereiakes DJ, Hermiller JB, et al. Efficacy of abciximab readministration to coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000; 85:435–440.

177. Bouglie DW, Wilker PR, Wuitschick ED, et al. Acute thrombocytopenia after treatment with tirofiban or eptifibatide is associated with antibodies specific for ligand-occupied GPIIb/IIIa. *Blood* 2002; 100:2071–2076 Abstract.
178. Alving BM. How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood* 2003; 101:31–37 Citation.
179. Lewis BE, Matthai WH, Cohen M, et al. Argatroban anticoagulation during percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57:177–184 Abstract.
180. Jang IK, Lewis BE, Matthai WH, et al. Argatroban in conjunction with glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, nonrandomized pilot study. *J Thromb Thrombolysis* (in press).
181. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289:853–863 Abstract.
182. Greisshammer M, Bangerter M, Sauer T, et al. Etiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999; 245:295–300 Abstract.
183. Martin JF, Daniel TD, Towbridge EA. Acute and chronic changes in platelet volume and count after cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia in man. *Thromb Haemost* 1987; 57:55–58 Abstract.
184. Gerdisch M, Wallis DE, Birger-Botkin S, et al. Pre-operative platelet count as baseline is not predictive of heparin-induced thrombocytopenia following cardiac surgery: the HITME (Heparin-Induced Thrombocytopenia Multicenter Evaluation) Trial [abstract]. *Blood* 2002; 100:688a.
185. Vonderheide RH, Thadhani R, Kuter DJ. Association of thrombocytopenia with the use of intra-aortic balloon pumps. *Am J Med* 1998; 105:27–32 Abstract.
186. Warkentin TE, Sheppard JI, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96:1703–1708 Abstract.
187. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, et al. Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest* 1993; 104:1436–1440 Abstract.
188. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: sequelae of late recognition. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:787–791 Abstract.
189. Ben Hamida C, Lauzet JY, Rezaiguia-Delclaux S, et al. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med* 2003; 29:756–762.

190. Wilson JJ, Neame PB, Kelton JG: Infection-induced thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemostas* 1982, 8:217–233.
191. Lee KH, Hui KP, Tan WC: Thrombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality in the intensive care unit. *Singapore Med J* 1993, 34: 245–246.
192. Vincent JL, Moreno R , Takala J , et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine . *Intensive Care Medicine* 1996; 22:707–710.
193. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA: Incidence and risk factors of Thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* 1997, 31:285–289.
194. Bogdonoff D, Williams M, Stone D: Thrombocytopenia in the critically ill patient . *J Critical Care* 1990; 3: 186–205.
195. Theodore E. Warkentin, MD. Heparin-Induced Thrombocytopenia *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007) 589–607.
196. Neame PB, Kelton JG , Walker IR , et al: Thrombocytopenia in septicemia: The role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980; 56:88–92 Abstract.