

# Trombocitopenia como factor de riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes hospitalizados en una Unidad de Terapia Intensiva

## Thrombocytopenia as a risk factor for morbi-mortality in hospitalized patients in one Intensive Therapy Unit

Abad, Tatiana; Cermelj, Mónica; Scoles, Graciela.

*Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein"*

tatiabadz@hotmail.com  
dracermelj@monicacermelj.com.ar

Fecha recepción: 15/3/2021

Fecha aprobación: 9/4/2021

*TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017 - 2020*



ARTÍCULOS  
ORIGINALES

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 1: 9-18  
Enero - Abril 2021

**Palabras claves:** trombocitopenia, factor pronóstico, terapia intensiva.

**Keywords:** thrombocytopenia, risk factor, therapy unit.

### Resumen

Las alteraciones en el recuento plaquetario, principalmente el descenso del número de plaquetas llamado plaquetopenia o trombocitopenia, se observan con frecuencia en los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva. Distintos factores intervienen en el desarrollo de las mismas siendo más frecuente la causa multifactorial. La trombocitopenia en los pacientes hospitalizados en Terapia Intensiva puede ser un factor predictivo de mortalidad. En el presente estudio se analizan las causas de trombocitopenia en el paciente crítico, las complicaciones derivadas de la misma y su relación como factor predictor de mala evolución.

### Abstract

Alterations in the platelet count, mainly the decrease in the number of platelets called plateletpenia or thrombocytopenia, are frequently observed in pa-

tients admitted to the Intensive Care Unit. Different factors intervene in its development, the multifactorial cause being more frequent. Thrombocytopenia in patients hospitalized in Intensive Care can be a predictive factor of mortality. In the present study, the causes of thrombocytopenia in critically ill patients, the complications derived from it, and their relationship as a predictor of poor evolution are analyzed.

### Introducción

La plaqueta es un fragmento citoplasmático del megacariocito, que desempeña un papel fundamental en la hemostasia primaria. Sus valores normales son  $150-400 \times 10^9/L$ . Diversas patologías pueden generar un recuento plaquetario bajo denominado trombocitopenia, clasificado en tres grados: leve ( $100-150 \times 10^9/L$ ), moderado ( $50-100 \times 10^9/L$ ) o severo ( $<50 \times 10^9/L$ ).

Los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva presentan comúnmente alteraciones en la hemostasia, siendo la trombocitopenia un hallazgo frecuente. Puede ser causada por diversos mecanismos: hemodilución, disminución de la producción de plaquetas, aumento del consumo, destrucción plaquetaria, anticuerpos, pseudotrombocitopenia, aunque lo más habitual es que sea de causa multifactorial y pueda estar relacionada a diversos factores de riesgo.

La trombocitopenia se presenta con una prevalencia entre el 8.3-67.7% y una incidencia entre el 14-44%<sup>(34,26,17,33)</sup>. Dicha variabilidad numérica, así como su interpretación como factor pronóstico adverso, se asocia, según diversos estudios, a múltiples variables, entre las cuales se citan las características de la población, grado de trombocitopenia, edad mayor o menor de 65 años, patología de base y su severidad, medicación utilizada y a las características de la Unidad de Terapia Intensiva (Unidad de Cuidados Críticos clínicos, quirúrgicos o cardiológicos)<sup>(34,26)</sup>. Se detecta en el 50% de los pacientes durante su estadía en Cuidados Intensivos, un 10% con trombocitopenia severa. En muchos casos, dicho cuadro se puede asociar como factor predictor de morbilidad y mortalidad<sup>(26)</sup>.

El presente estudio tiene como objetivos analizar la incidencia de trombocitopenia en los pacientes internados en una Unidad de Terapia Intensiva de una institución de adultos mayores, la severidad de la misma, determinar las causas, su manejo en el paciente crítico y evaluar si los grados de trombocitopenia son un factor predictor de morbilidad/mortalidad en los pacientes críticos.

### **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, que incluyó 325 pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva de la Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein" durante el periodo comprendido entre el 01 de abril del 2018 y el 31 de marzo del 2019. Se incluyó a todos los pacientes internados con diagnósticos clínicos y quirúrgicos, ingresados de forma programada o por guardia. Se excluyeron los pacientes internados en Unidad de Cuidados Coronarios y pacientes sometidos a cirugías cardiológicas. Se revisaron las historias clínicas de 325 pacientes y se recolectaron las variables edad, antecedentes patológicos generales y oncohematológicos,

causa y fecha de internación hospitalaria, motivo y fecha de ingreso a Terapia Intensiva, resultados de laboratorio desde el ingreso hasta la externación, complicaciones asociadas, fecha y condiciones de egreso de Terapia Intensiva (vivo o fallecido). En los pacientes evaluados directamente por el Servicio de Hematología se realizó además del laboratorio general, frotis de sangre periférica y punción aspiración de médula ósea.

Se tabularon los datos en Excel, analizándose la prevalencia de trombocitopenia al ingreso, la incidencia de la misma durante la internación en Terapia Intensiva, expresando el resultado en valor absoluto y en porcentaje. Se efectuó la estratificación de la trombocitopenia según el recuento plaquetario, la duración de la misma y su posible asociación con el aumento de la morbi-mortalidad en los pacientes que la presentaron.

### **Resultados**

De los 325 pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva, se observó la presencia de trombocitopenia en 111 pacientes, con una prevalencia del 34% e incidencia del 17%. El rango de edad fue entre 42 a 93 años (promedio 73 años).

La prevalencia en mayores de 65 años fue de 84%, y de 16% en menores de 65 años. No hubo diferencia significativa entre ambos sexos (Tabla 1).

Respecto a la severidad de la trombocitopenia, se observó que los pacientes presentaron un cuadro leve en un 42%, moderado en un 33% y severo con recuentos menores a  $50 \times 10^9/L$  en un 25% (Figura 1).

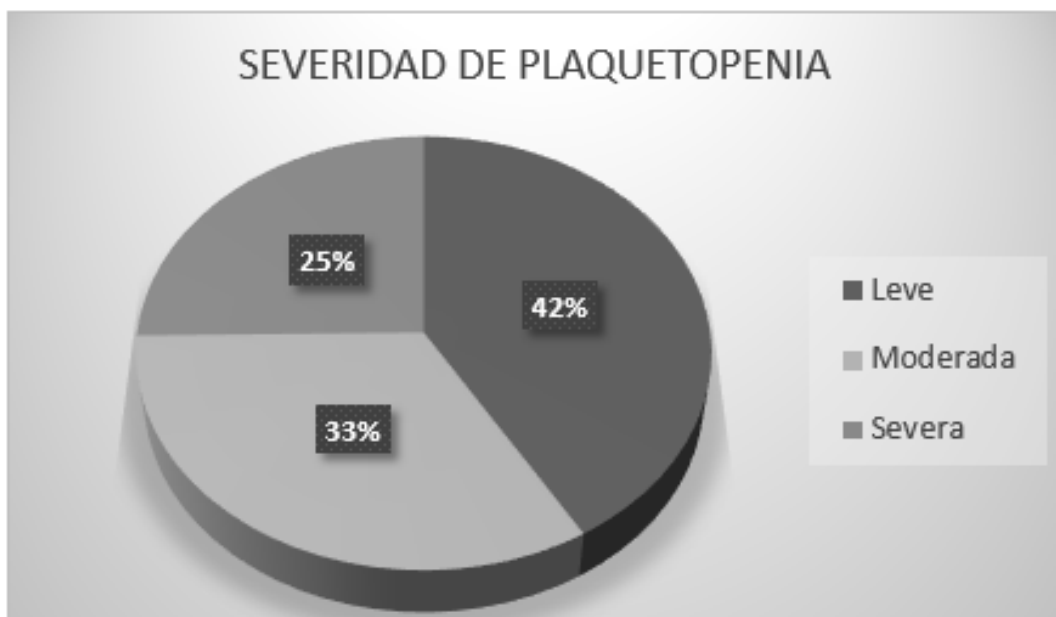
La mortalidad de los pacientes internados en Terapia Intensiva fue del 50% en los pacientes con trombocitopenia versus un 18% en el grupo con valores normales (Figura 2), y a medida que se profundizó la trombocitopenia, aumentó el índice de mortalidad, de un 22% en la trombocitopenia leve hasta un 85% en la trombocitopenia severa (Figura 3).

Otra variable que se analizó fue la duración de la trombocitopenia y su relación con la mortalidad, y se determinó que a medida que se prolongó en el tiempo la duración de la plaquetopenia, si bien fue disminuyendo el número de pacientes que la presentaron, el porcentaje de mortalidad fue en aumento (Figura 4).

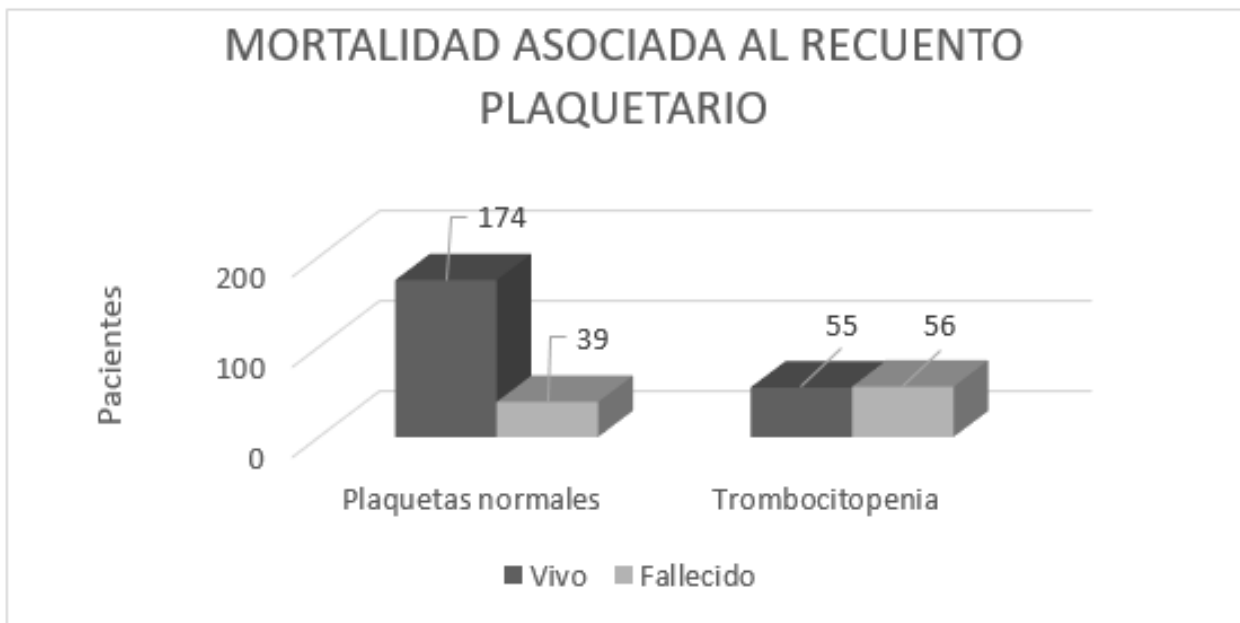
Se analizó la relación entre la normalización del recuento plaquetario y la mortalidad y se observó que de los 111 pacientes que desarrollaron trombocitopenia

**Tabla 1.** Resultados generales.

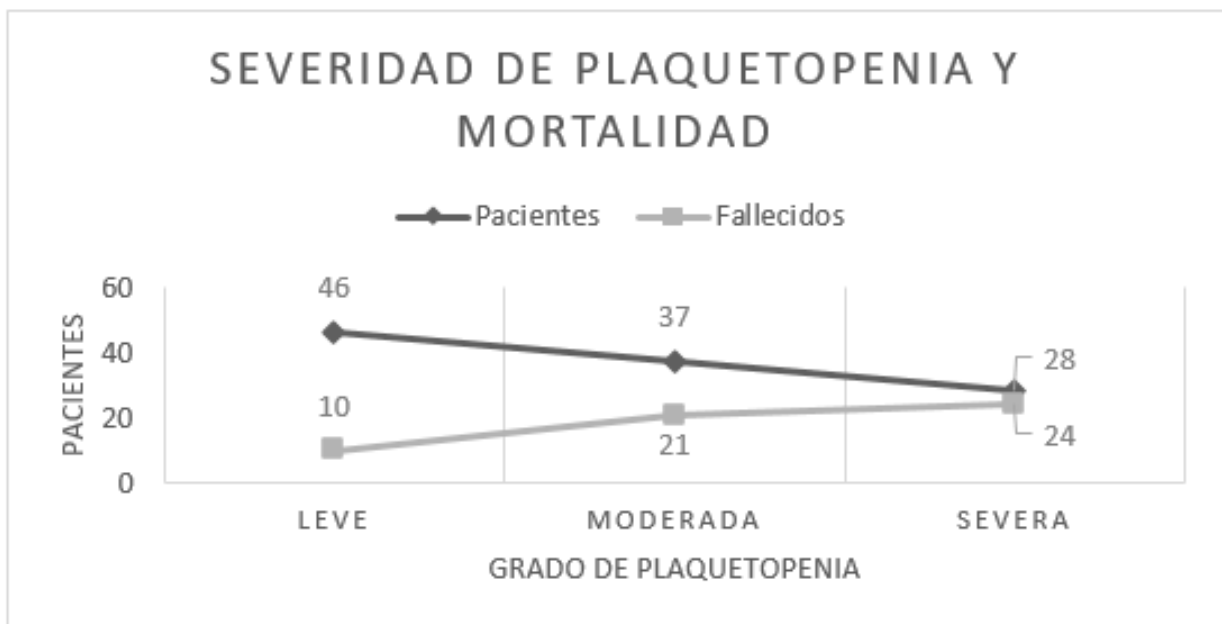
Variable	Valor (n=325)
<b>EDAD:</b>	
Menores de 65	18 (16%)
Mayores de 65	93 (84%)
Promedio	73
<b>SEXO:</b>	
Masculino	51 (46%)
Femenino	60 (54%)
Prevalencia	34%
Incidencia	17%
<b>SEVERIDAD:</b>	
Leve	46 (42%)
Moderada	37 (33%)
Severa	28 (25%)
<b>MECANISMOS:</b>	
Baja producción	17 (15%)
Secuestro	3 (3%)
Consumo o destrucción	88 (79%)
Pseudotrombocitopenia	3 (3%)
<b>CONDICIONES AL ALTA:</b>	
Vivo	55 (50%)
Fallecido	56 (50%)



**Figura 1.** Severidad de la plaquetopenia en los pacientes de Terapia Intensiva.



**Figura 2.** Mortalidad asociada al recuento plaquetario.



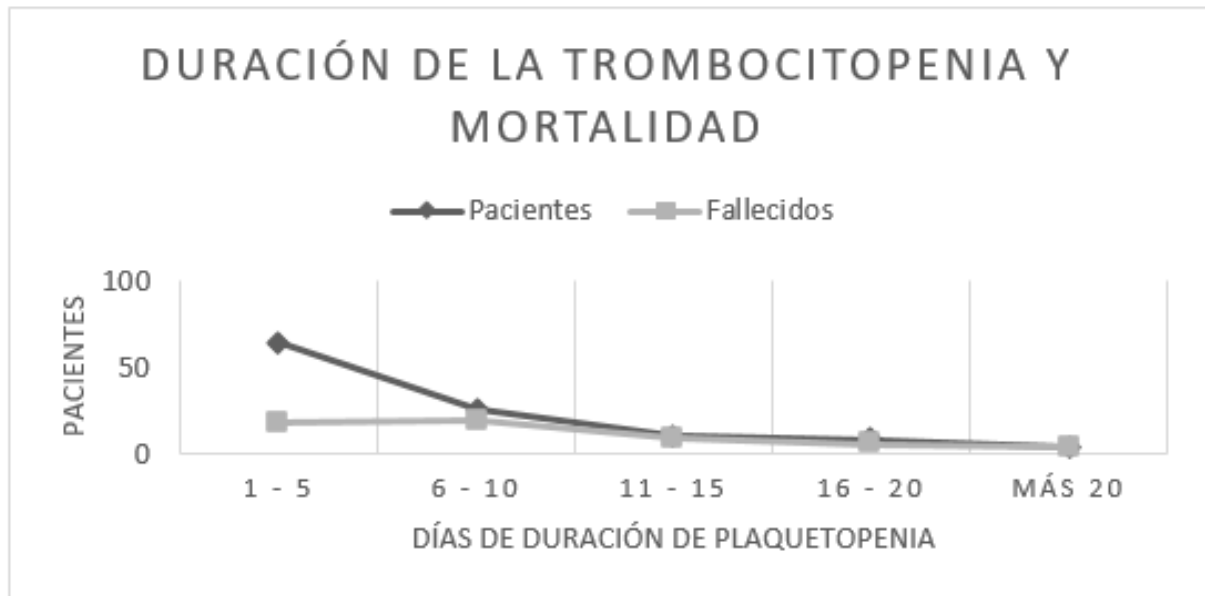
**Figura 3.** Relación entre la severidad de la plaquetopenia y la mortalidad.

durante su internación, 50 pacientes normalizaron los valores plaquetarios y de éstos el 16% falleció, frente a un 75% de mortalidad en el grupo que mantuvo en el tiempo la trombocitopenia (Figura 5).

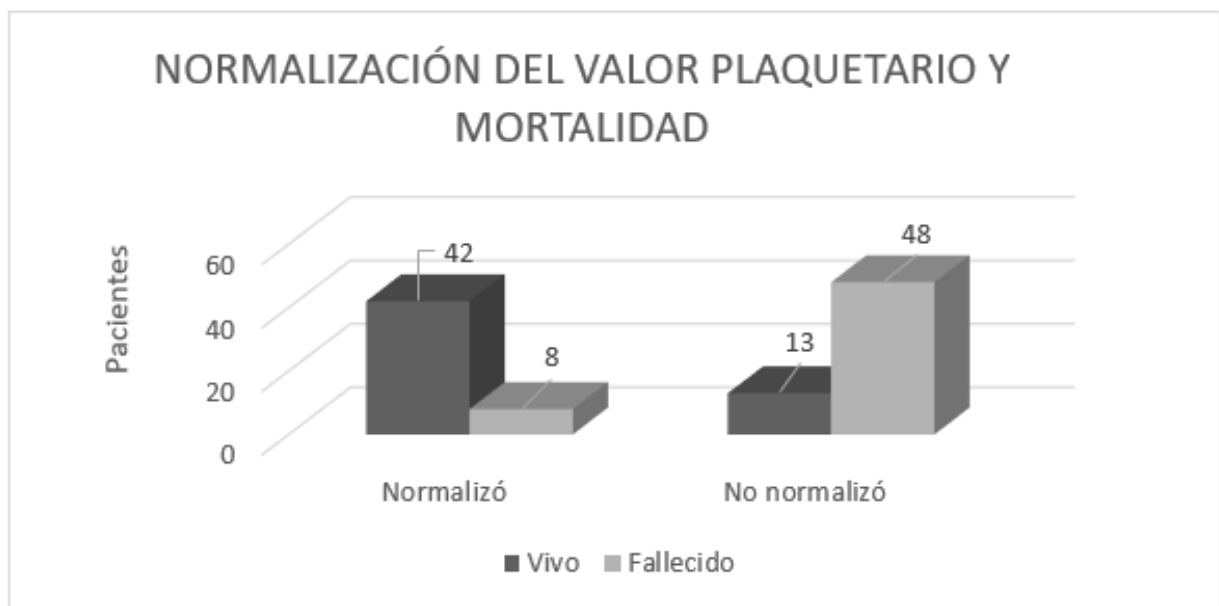
Entre los mecanismos fisiopatológicos de la trombocitopenia predominó el consumo o destrucción plaquetaria en un 79%. En menor frecuencia se

encontró una baja producción de plaquetas en un 15%, secuestro plaquetario en un 3% y pseudotrombocitopenia, en un 3% (Figura 6).

Se analizaron las diversas etiologías de trombocitopenia, siendo las principales causas los procesos infecciosos en un 38% y el consumo plaquetario secundario a procedimientos quirúrgicos mayores



**Figura 4.** Relación entre la duración de la trombocitopenia y la mortalidad.

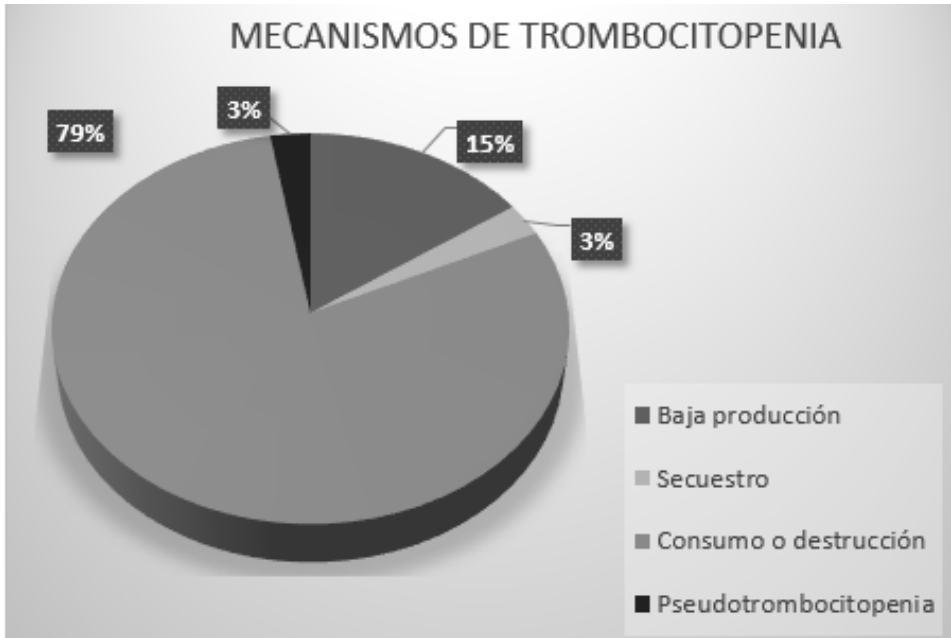


**Figura 5.** Relación entre la normalización del valor plaquetario y mortalidad.

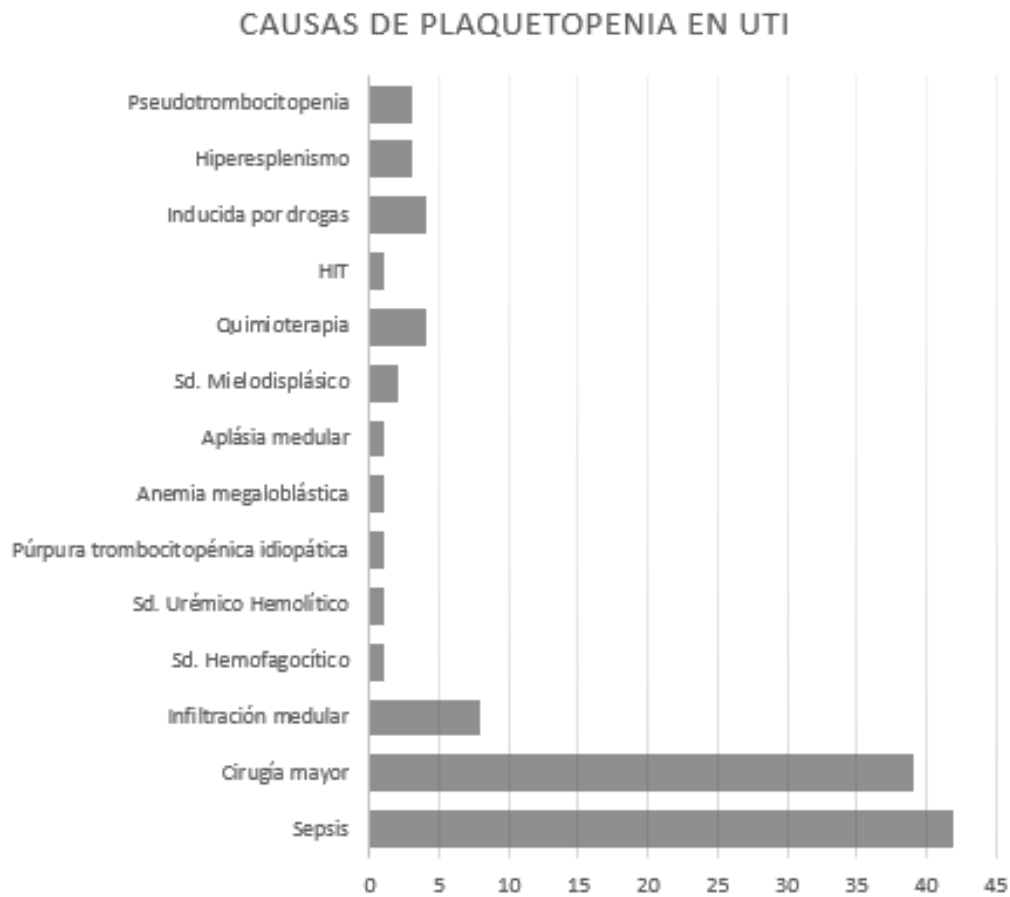
en un 35% y en menor porcentaje con un 7% la trombocitopenia secundaria a infiltración medular por patologías oncohematológicas como leucemia aguda y linfoma no Hodgkin (Figura 7). En menor frecuencia se encontró secuestro plaquetario por hipersplenismo en hepatópatas, trombocitopenia secundaria a drogas de uso prolongado (Ej: linezolid o

fenitoína) y trombocitopenia secundaria a quimioterapia.

Síndrome hemofagocítico, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica inmune, anemia megaloblástica síndrome mielodisplásico y trombocitopenia inducida por heparina, se encontraron cada una de ellas en un solo paciente.



**Figura 6.** Mecanismos de trombocitopenia.



**Figura 7.** Causas de plaquetopenia en UTI (%).

Un 3% de los pacientes presentó pseudotrombocitopenia inducida por EDTA confirmada por frotis de sangre periférica y recuento plaquetario en muestra obtenida con tubo citratado.

A pesar de las causas anteriormente descritas es importante recalcar que la mayoría de los pacientes tenían trombocitopenia de origen multifactorial.

## Discusión

Las plaquetas cumplen un rol esencial en la hemostasia. La presencia de trastornos plaquetarios congénitos o adquiridos, cuantitativos o cualitativos determinará el desarrollo de cuadros clínicos trombóticos o hemorrágicos<sup>(6)</sup>.

El hallazgo de trombocitopenia en los pacientes de Terapia Intensiva es frecuente y generalmente de origen multifactorial, con una prevalencia entre el 8.3-67.7% y una incidencia entre el 14 - 44%, según características de los pacientes, patología y Unidad de Cuidados Críticos<sup>(34,26,17,33)</sup>.

Según la literatura, un 50% de los pacientes internados en Terapia Intensiva presentan trombocitopenia, la cual es severa en un 5-20% de los casos y se puede considerar como un factor predictor de morbilidad y mortalidad<sup>(34,26)</sup>.

Los mecanismos asociados a la trombocitopenia en el paciente crítico aún no son completamente conocidos, pero se han descrito: disminución de la producción plaquetaria en casos de patología medular preexistente, fibrosis, infiltración tumoral, infecciones virales agudas o crónicas, secuestro plaquetario por hiperesplenismo y hepatopatía crónica asociada a hipertensión portal o presencia de balones aórticos de propulsión cardíaca<sup>(34,26,32)</sup>. La destrucción o consumo plaquetario es uno de los principales mecanismos en los pacientes de Terapia Intensiva, ya sea por activación plaquetaria por trombina (Ej: CID), mediada por anticuerpos (Ej: trombocitopenia inducida por heparina por anticuerpos contra el complejo heparina-PF4)<sup>(4)</sup> o mediada por drogas (Ej: ácido valproico, linezolid, trimetoprima-sulfametoxazole) que corrige con la suspensión del fármaco<sup>(34,5)</sup>. El hallazgo de púrpura trombocitopénica inmune en los pacientes de Terapia Intensiva se da generalmente por la preexistencia de dicho trastorno<sup>(19)</sup>.

En los últimos años se descubrió la capacidad de los neutrófilos de liberar su contenido en forma de trampas extracelulares llamadas NETs durante los procesos infecciosos, las cuales inducen la destrucción de

microorganismos y la activación y agregación plaquetaria, generando un descenso rápido de plaquetas y favoreciendo la aparición de trombosis<sup>(9,2,22)</sup>. En pacientes de Terapia Intensiva se ha objetivado la relación entre los niveles plasmáticos de histonas y la trombocitopenia, y que la formación de NETs a nivel de pequeños vasos generan daño pulmonar o hepático aumentando así la mortalidad<sup>(34,22)</sup>.

Una gran parte de los pacientes de Terapia Intensiva se encuentran internados por procesos infecciosos, y el 50% de los pacientes con shock séptico desarrollan trombocitopenia<sup>(32,15)</sup>. La unión de toxinas a receptores plaquetarios, produce un cambio conformacional que facilita la adhesión al endotelio y a otras células, incrementando la actividad procoagulante y el daño endotelial<sup>(1)</sup>. En la sepsis grave se observa una activación de la hemostasia primaria que desencadena la activación plaquetaria, generando trombocitopenia y activación de la hemostasia secundaria<sup>(20)</sup>. La trombocitopenia en pacientes con shock séptico se puede interpretar como una respuesta escasa a la infección, con un pronóstico desfavorable<sup>(15)</sup>.

Entre otros mecanismos de trombocitopenia tenemos la hemodilución en pacientes con hidratación a gran escala y los cuadros de pseudotrombocitopenia originados por una aglutinación in vitro, mediada por anticuerpos relacionados con el EDTA<sup>(7)</sup>.

## Plaquetas e inmunidad

En la actualidad se conoce que las plaquetas intervienen también en la inmunidad innata y adaptativa<sup>(2)</sup>. Existe una correlación entre los procesos infecciosos y la plaquetopenia, asociada a un incremento en la mortalidad<sup>(20)</sup>. La relación de las plaquetas con la inmunidad se debe a su interacción con células endoteliales y leucocitos, el reconocimiento de microorganismos mediante receptores tipo Toll que contribuyen al inicio de la respuesta inmune y la liberación de quimioquinas, moléculas de adhesión y citoquinas contenidas en los gránulos plaquetarios liberados durante su activación, formando además agregados con monocitos y neutrófilos circulantes<sup>(9,28,18)</sup>.

## Fracción de plaquetas inmaduras (IPF%)

Las plaquetas inmaduras o “reticuladas” son fracciones del citoplasma del megacariocito recién liberadas con mayor contenido de ARN que las maduras y una vida media menor a las 24 horas<sup>(8)</sup>. Constituyen un marcador no invasivo de la actividad

megacariocitopoyética de la médula ósea. El IPF% permite realizar el diagnóstico diferencial de trombocitopenia, donde un IPF% aumentado se asocia a trombocitopenia de origen inmune por consumo y recuperación medular, mientras que un IPF% disminuido nos indica trombocitopenia de origen central por supresión medular<sup>(8)</sup>. El IPF% permite el monitoreo de la trombocitopenia postquimioterapia o en el trasplante de células madres hematopoyéticas, donde un incremento en su valor precede a la recuperación plaquetaria<sup>(8)</sup>. La literatura describe el uso del IPF% como marcador pronóstico en los procesos infecciosos, donde pacientes con sepsis aguda presentaron un IPF% elevado debido al consumo plaquetario asociado a coagulopatía<sup>(8)</sup>.

### Expresión clínica y manejo de la trombocitopenia:

Si bien el riesgo de hemorragias espontáneas es bajo con plaquetas mayores a  $10 \times 10^9/L$ , pacientes con trombocitopenia suelen requerir mayor soporte transfusional de glóbulos rojos y concentrados plaquetarios, conductas alternativas frente al requerimiento de anticoagulación o trombo profilaxis y restricción en procedimientos invasivos<sup>(33,32)</sup>. La activación plaquetaria durante los cuadros infecciosos y de respuesta inflamatoria sistémica contribuye al desarrollo de microangiopatía trombótica y de coagulación intravascular diseminada, aumentando la mortalidad<sup>(1)</sup>. Es fundamental confirmar la trombocitopenia e identificar su causa en el paciente crítico, muchas veces multifactorial, para su tratamiento y pronta corrección<sup>(15)</sup>. Realizar un examen físico exhaustivo, descartar sangrados, identificar patología de base, medicación prescrita, antecedentes patológicos y modo y tiempo de presentación de la trombocitopenia<sup>(11)</sup>.

### Trombocitopenia y soporte transfusional

En pacientes con trombocitopenia el sangrado es la principal indicación de soporte transfusional<sup>(15)</sup>. Valores menores de  $10 \times 10^9/L$  con sangrado, o menores a  $20 \times 10^9/L$  con riesgo de hemorragia requieren soporte transfusional, la realización de procedimientos invasivos deberá ser con plaquetas mayores a  $50 \times 10^9/L$ , y pacientes con hemorragia intracerebral o procedimientos neuroquirúrgicos deberán mantener valores plaquetarios mayores a  $100 \times 10^9/L$ <sup>(32)</sup>. Pacientes con trombocitopenia inmune o trombocitopenia inducida por heparina tienen restringidas las transfusiones plaquetarias<sup>(32)</sup>. La literatura

reporta que el riesgo de hemorragia durante procedimientos invasivos, como la colocación de accesos venosos centrales, está principalmente relacionado con la experiencia del operador que con el nivel plaquetario del paciente<sup>(12)</sup>. Tener en cuenta las complicaciones asociadas a las transfusiones, como reacciones anafilácticas y refractariedad plaquetaria, conociendo que los pacientes críticos tienen una respuesta pobre al soporte transfusional. Pacientes con sangrado persistente deberán ser transfundidos hasta un recuento mayor a  $50 \times 10^9/L$ <sup>(15,11)</sup>.

### Manejo de la trombocitopenia en la sepsis

El tratamiento de los pacientes con shock séptico es complejo y debe iniciarse de manera inmediata e individualizada. Diversos artículos reportan que el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes sépticos como el clopidogrel (antagonista del receptor P2Y12-ADP) disminuyó la liberación de mediadores inflamatorios e incrementó el valor de plaquetas, mientras que los antagonistas de la GPIIb/IIIa como el abciximab, inhibieron la agregación plaquetaria y la disfunción endotelial disminuyendo la mortalidad. El ácido acetilsalicílico demostró incrementar el óxido nítrico inhibiendo la interacción entre el endotelio y elementos celulares<sup>(22,1)</sup>. El uso de interleukina-7 mejoró el funcionamiento de los linfocitos T, mientras que los antagonistas del TLR-4 (Ej: berberine) compiten por afinidad contra los lipopolisacáridos bacterianos, disminuyendo el estrés oxidativo y la inflamación. El tratamiento con N-acetilcisteína demostró un efecto antioxidante beneficiosos en pacientes sépticos<sup>(22)</sup>.

### ¿Predictor de mortalidad?

En los pacientes críticos, la regulación fisiológica de las plaquetas mediada por la producción medular, el pool plaquetario en hígado y bazo, y la eliminación en el sistema retículo endotelial se encuentra afectada, por lo que la trombocitopenia se podría considerar un marcador de pérdida de la homeostasis<sup>(15)</sup>. Los pacientes con trombocitopenia requieren mayor soporte transfusional, orgánico y un aumento en los días de internación en Terapia Intensiva<sup>(34,26)</sup>. Varios estudios han destacado la asociación de la trombocitopenia y su severidad como un factor predictor independiente de mortalidad<sup>(34,26)</sup>. En nuestro estudio se observó mayor mortalidad en los pacientes con trombocitopenia durante su internación

versus pacientes con valores normales, y este índice de mortalidad se incrementó a medida que aumentó la severidad de la plaquetopenia y su duración en el tiempo.

### Conclusión

Los pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva presentan comúnmente alteraciones en la hemostasia, siendo la más frecuente la trombocitopenia, evidenciando un desequilibrio en los mecanismos reguladores de las plaquetas e identificándose como un factor predictor de mala evolución.

Este rol como factor pronóstico de morbi-mortalidad puede explicarse por la función de las plaquetas en eventos hemorrágicos y trombóticos, y como mediadoras de la inflamación y la infección, siendo participes en la inmunidad innata y adaptativa.

En este estudio se observó un aumento significativo en la mortalidad a medida que disminuyó el recuento plaquetario y aumentó su duración en el tiempo, sin embargo dicho parámetro se asociaba además a un pobre estado clínico del paciente, lo que podía contribuir a su pronóstico ominoso.

A pesar de que la trombocitopenia en el paciente crítico se identifica como un factor de mala evolución, no existe evidencia de que las transfusiones

prometan una mejoría respecto a morbi-mortalidad. Tomando en cuenta el papel que desempeñan las plaquetas dentro de la inmunidad, nos podemos preguntar ¿los pacientes que presentan trombocitopenia pueden ser considerados pacientes inmunocomprometidos debido a que se encuentra afectada la respuesta inmune frente a infecciones?

El uso de agentes antiplaquetarios en pacientes sépticos parecerían tener un efecto protector, entonces ¿existiría un beneficio en su uso en pacientes sépticos con trombocitopenia severa o estaríamos aumentando el riesgo de sangrado por la disfunción plaquetaria que inducirían?

La trombocitopenia en pacientes críticamente enfermos es mayormente de causa multifactorial, por lo tanto resulta crucial tratar las causas etiológicas de base para su manejo.

En estos pacientes la plaquetopenia se interpreta más como un marcador pronóstico asociado al estado del paciente o gravedad del cuadro base, que como un factor pronóstico independiente de mortalidad.

Proponemos además realizar un futuro trabajo, evaluando la utilidad de la fracción de plaquetas inmaduras en pacientes críticos con plaquetopenia, como factor pronóstico de morbi-mortalidad.

**Conflictos de interés:** Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Akinosoglou K, Alexopoulos D. Use of antiplatelet agents in sepsis: A glimpse into the future. *Thrombosis Research*. 2004;133:131-138.
2. Aranda F, Perés S, Larrañaga G. Inmunotrombosis: implicancias de las trampas extracelulares de neutrófilos en el desarrollo y progresión de la enfermedad tromboembólica venosa. *Hematología*. 2015;19(3):231-245.
3. Arepally G. Heparin induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25; 129(21):2864-2872.
4. Aris M, Duboscq C, Martinuzzo M y col. Trombocitopenia inducida por heparina (HIT). Guías de diagnóstico y tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología*. 2019; 309-322.
5. Aster R, Curtis B, McFarland J y col. 2009 Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7:911-918.
6. Bermejo E. Fisiología de la hemostasia normal. Plaqueta. *Hematología*. 2017;21. N° Extraordinario:10-18.
7. Bizzaro N. Pseudothrombocytopenia. *Platelets*, 3rd edition. 2013; Chapter 48. 989-997.
8. Cambiazzo S. Fracción de plaquetas inmaduras.

- Hematología. 2017;21(3):335-337.
9. Carestia A, Kaufman T y Schattner M. Rol de las plaquetas en la formación de trampas de ADN derivadas de neutrófilos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2016;50(2):247-54.
  10. Cuker A y Neunert C. How I treat refractory immune thrombocytopenia. *Blood Journal*. 2016;128(12):1547-54.
  11. DeLoughery T. Thrombocytopenia in Critical Care Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2002;17(6):267-282.
  12. DeLoughery T, Liebler J, Simonds V y col. Invasive line placement in critically ill patients: do hemostatic defects matter? *Transfusion*. 1996;36:827-831.
  13. Fondevila C, Goette N, Lavergne M y col. Trombocitopenia immune. *Guías de diagnóstico y tratamiento*. Sociedad Argentina de Hematología, 2019; 219-236.
  14. Gómez N, Macías R y Pedroso I. El factor de activación plaquetaria y su relación con el daño oxidativo. *Revista Cubana de Investigación Biomed*. 2001; 20(1):64-69.
  15. Greinacher A, Selleng S. How I evaluate and treat thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Blood Journal*. 2016;128(26):3032-3042.
  16. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis*. 2017;36(2):195-198.
  17. Hui P, Cook D, Lim W y col. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness. *Chest Journal*. 2011;139(2):271-278.
  18. Koupenova M, Clancy L, Corkrey H y col. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circulation Research*. 2018;122(2):337-351.
  19. Lambert M, Gernsheimer T. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood Journal*. 2017;129(21):2829-2835.
  20. Marco C, Sánchez M, Hortiguera V y col. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción orgánica. *Med Intensiva*. 2012;36 (3):185-192.
  21. Muronoi T y col. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis Research*. 2014;144:169-175.
  22. Naime A, Ganaes J, Lopes M. Sepsis: the involvement of platelets and the current treatments. *Current Molecular Pharmacology*. 2018;11(4):261-269.
  23. Ostadi Z, Shadvar K, Sanaie S y col. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(1):282-287.
  24. Quach M, Chen W, Li R. Mechanisms of platelet clearance and translation to improve platelet storage. *Blood Journal*. 2018;131(14):1512-1521.
  25. Ramadan A, Wuescher L, Randall W. Platelets: essential components of the immune system. *Current Trends in Immunology*. 2015;16:65-78.
  26. Riveros, D. El paciente trombocitopénico en la Unidad de Cuidados Intensivos. XIII Congreso del Grupo CAHT. 2018;22:30-36.
  27. Secchim L, Migliari L, Franklin B. Regulation of Innate Immune Responses by Platelets. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(Art. 1320):1-9.
  28. Semple J, Freedman J. Platelets and innate immunity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67:499-511.
  29. Sharathkumar A, Shapiro A. Trastornos de la función plaquetaria. *Tratamiento de la Hemofilia*. 2008;19:1-22.
  30. Thachil J, Warkentin T. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *British Journal of Haematology*. 2017;177(1):27-38.
  31. Van Den Bemt P, Meyboom R. Drug-Induced immune thrombocytopenia. *Drug Safety*. 2004;27 (15):1243-1252.
  32. Wang H, Aguilera C, Knopf K y col. Thrombocytopenia in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2013;28(5):268-280.
  33. Williamson D, Albert M, Heels D. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis. Frequency, risk factors, and outcomes. *CHEST Journal*. 2013;144 (4):1207-1215.
  34. Zarychanski R., Houston D. Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: The past, present, and future. *Hematology*. 2017;1:660-666.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.