

La disminución de plaquetas durante la injuria renal aguda

Eduardo M. Hernández-Barajas y Jonathan S. Chávez-Iñiguez

Servicio de Nefrología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco. Mexico.

Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco. Mexico.

En pacientes críticos es frecuente observar variaciones en el recuento de plaquetas, fenómeno asociado a la gravedad de la enfermedad, las que se comportan como un reactante de fase aguda (1). La cinética de las plaquetas en estos escenarios ha sido un enigma, con varios factores inflamatorios que promueven su producción estimulando directamente la médula ósea (2, 3) al mismo tiempo que reducen su recuento a través de la formación de microtrombos y su destrucción (3). Esta dicotomía se observa a través del consumo de plaquetas y formación desregulada de trombos, que contribuyen a eventos isquémicos y fallas orgánicas, como la injuria renal aguda (IRA). En pacientes sometidos a cirugía cardíaca se ha encontrado una relación entre el descenso de plaquetas y el desarrollo de IRA, evento probablemente asociado a la generación de microtrombos con la subsiguiente isquemia tisular (4). No existe tratamiento para la IRA, por lo que estamos limitados a atenuar sus secuelas, siendo necesario, en los casos mas graves el inicio de terapias de soporte renal. La hemodiálisis intermitente (HDi) es la modalidad más utilizada en el mundo (5), implica el uso de un filtro y un circuito extracorpóreo por el que circula la sangre. A

pesar de su popularidad, no está exenta de complicaciones, siendo una de ellas el cizallamiento de células sanguíneas en el circuito extracorpóreo. Esto afecta negativamente a la morfología y función de las plaquetas, que ya están susceptibles debido al proceso fisiopatológico de la enfermedad, lo que contribuye a su fragmentación. Todo esto da como resultado una reducción en el recuento de plaquetas (6).

Las plaquetas juegan un papel fundamental en la respuesta inflamatoria. En pacientes críticos, los niveles de plaquetas pueden aumentar o disminuir, ambos importantes y relevantes. El aumento del recuento de plaquetas se ha relacionado tanto con la agregación como con la inflamación y puede reflejar una hiperactivación plaquetaria. Una vez activadas, secretan mediadores inflamatorios y quimiocinas que actúan en sinergia con aminas vasoactivas, como IL-1 y las enzimas proteolíticas para aumentar la reacción inflamatoria y reclutar leucocitos en la pared de los vasos sanguíneos a través de la P-selectina y la subsiguiente formación de agregados de leucocitos plaquetarios, regulando así al alza la función proinflamatoria de los leucocitos.

Entre el 13-44% de los pacientes críticos tienen trombocitopenia (7). Las disminuciones de plaquetas son especialmente comunes en pacientes con sepsis, evento explicable a través de diferentes mecanismos: la expresión plaquetaria de TLR4 en sepsis está estrechamente relacionada con la trombocitopenia (8); el patógeno y sus productos metabólicos dañan directamente a los megacariocitos, reduciendo la producción de plaquetas y destruyéndolas; las endotoxinas

provocan adhesión plaquetaria; y el factor estimulante de colonias de macrófagos y el síndrome hemofagocítico eliminan las plaquetas (6).

Debemos tener en cuenta que la sepsis es la etiología responsable de la IRA en casi la mitad de los casos. Además, múltiples fármacos que se utilizan en estos pacientes también se han asociado con trombocitopenia, como quinolonas, vancomicina, sulfametoxazol y linezolid (7).

Es intuitivo pensar que las mayores disminuciones en las plaquetas son observadas en pacientes con IRA. Esta asociación podría explicarse por lo siguiente: la elevación de creatinina se ha asociado con una disminución de plaquetas en pacientes críticos (8). La urea siempre está elevada durante el IRA (9), cambio que se ha asociado con una reducción significativa de plaquetas (9) a través de mecanismos que involucran hasta 31 toxinas urémicas, como cianato, compuestos de guanidina, metilaminas, poliaminas, urea, hipuratos e indoles, entre otros.

Adicionalmente, los pacientes con IRA que requieren de HDi se pueden observar más anomalías plaquetarias y una activación plaquetaria sustancial, lo que aumenta aún más el riesgo de hemorragia y trombosis. Los pacientes con HDi pueden ver reducido su número de plaquetas hasta en un 20% (10). En la HDi se utiliza heparina no fraccionada (HNF) que puede provocar trombocitopenia inducida por heparina como evento adverso, una complicación rara (0.2-5% de pacientes expuestos a heparina) generalmente observado 5-14 días después de la exposición; las plaquetas generalmente disminuyen en >50% cuando hay nuevos eventos trombóticos o hemorrágicos. Además, los filtros utilizados en la HDi se han asociado con una reducción en el recuento de plaquetas a pesar de su alta biocompatibilidad, debido a la activación del complemento, leucostasis pulmonar,

hipersensibilidad al óxido de etileno, interacción entre la membrana AN69, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el método de esterilización y el agente hidrofílicante del filtro. Un estudio reveló la asociación de trombocitopenia ($<50 \times 10^3 \text{ cel/uL}$) con el inicio de TRR en pacientes con trasplante de hígado, y la necesidad de TRR aumentó la probabilidad de trombocitopenia 2-3 veces (11). Se ha descrito que el inicio de TRR con la modalidad de hemofiltración reduce el recuento de plaquetas en pacientes críticos. En un ensayo clínico, se observó que las plaquetas disminuyeron desde valores de $225 \times 10^3 \text{ cel/uL}$ al comienzo de TRR a $63 \times 10^3 \text{ cel/uL}$ al final de la misma (12).

En conclusión, la disminución de plaquetas se ha asociado al desarrollo de IRA y sus complicaciones, es posible que a mayores disminuciones exista más asociaciones con los eventos renales mayores, inclusive puede ser aún más notorio en los pacientes que inician HDi ya que este proceso contribuye aún más en el descenso plaquetario. En nuestro grupo de trabajo, estamos evaluando la asociación existente entre la disminución de plaquetas en pacientes con IRA con los desenlaces renales mayores a corto, mediano, y largo plazo.

1. Thomas MR, Storey RF. The role of platelets in inflammation. *Thromb Haemost.* 2015 Aug 31;114(3):449-58. doi: 10.1160/TH14-12-1067. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26293514.

2. **Franco AT**, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):582-8. doi: 10.1182/blood-2014-08-531582. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26109205; PMCID: PMC4520875.
3. **Estevez B**, Du X. New Concepts and Mechanisms of Platelet Activation Signaling. *Physiology (Bethesda)*. 2017 Mar;32(2):162-177. doi: 10.1152/physiol.00020.2016. PMID: 28228483; PMCID: PMC5337829.
4. **Kertai MD**, Zhou S, Karhausen JA, Cooter M, Jooste E, Li YJ, White WD, Aronson S, Podgoreanu MV, Gaca J, Welsby IJ, Levy JH, Stafford-Smith M, Mathew JP, Fontes ML. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):339-52. doi: 10.1097/ALN.0000000000000959. PMID: 26599400; PMCID: PMC5040517.
5. **Hoste EA**, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26162677.
6. **Guo Q**, Lou Y, Liu L, Luo P. How Can I Manage Thrombocytopenia in Hemodialysis Patient? A Review. *Ther Apher Dial*. 2020 Aug;24(4):352-360. doi: 10.1111/1744-9987.13448. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31661590.
7. **Hui P**, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest*. 2011 Feb;139(2):271-278. doi: 10.1378/chest.10-2243. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21071526.
8. **Wang YQ**, Wang B, Liang Y, Cao SH, Liu L, Xu XN. Role of platelet TLR4 expression in pathogenesis of septic thrombocytopenia. *World J Emerg Med*. 2011;2(1):13-7. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2011.01.002. PMID: 25214976; PMCID: PMC4129734.
9. **Baaten CCFMJ**, Sternkopf M, Henning T, Marx N, Jankowski J, Noels H. Platelet Function in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc*

Nephrol. 2021 Jul;32(7):1583-1598. doi: 10.1681/ASN.2020101440. Epub 2021 May 3. PMID: 33941607; PMCID: PMC8425648.

10. **Daugirdas JT**, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):147-57. doi: 10.1038/ki.2012.130. Epub 2012 May 16. PMID: 22592187.
11. **Ben Hamida C**, Lauzet JY, Rézaiguia-Delclaux S, Duvoux C, Cherqui D, Duvaldestin P, Stéphan F. Effect of severe thrombocytopenia on patient outcome after liver transplantation. *Intensive Care Med.* 2003 May;29(5):756-62. doi: 10.1007/s00134-003-1727-x. Epub 2003 Apr 3. PMID: 12677370.
12. **Reeves JH**, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, Santamaria JD. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2224-8. doi: 10.1097/00003246-199910000-00026. PMID: 10548211.