



Trombocitosis en el paciente quemado

Thrombocytosis in the burned patient

Trombocitose no paciente queimado

Marco Antonio Garnica Escamilla,* Julio Enrique Herrera Islas,† Rebeca Galia Jimeno Papova,*

Thais Penélope Urueña Montero,§ Néstor Felipe Serviño Gómez,¶ Darwin Israel Carrillo Avilés,|| Daniela Torres Sancininea**

RESUMEN

La disfunción microcirculatoria de los tejidos después de una quemadura genera isquemia e hipoxia de tejidos y órganos, afectando el curso de la reparación tisular, así como la aparición de diversas complicaciones durante la reanimación del paciente quemado. La plaqueta es un componente importante de la sangre y durante una quemadura sufre alteraciones en su comportamiento reológico que, en última instancia, pueden favorecer la aparición y desarrollo de disfunción microcirculatoria. Estas alteraciones pueden ser explicadas por cambios en la morfología plaquetaria, en sus mecanismos de activación, adhesión y agregación al tiempo en que las funciones inmunológicas de las plaquetas parecen tener influencia directa sobre el pronóstico de la enfermedad, las tasas de infección y el tiempo de recuperación. El entendimiento de estos fenómenos puede ser de gran utilidad al generar un impacto directo sobre el curso de la evolución y ayudar al tratamiento del paciente quemado. En esta revisión se analizan las alteraciones plaquetarias con especial atención a la trombocitosis y sus posibles repercusiones durante la reanimación y tratamiento del paciente quemado.

Palabras clave: trombocitosis, plaquetas, quemadura, hemostasia, inflamación.

ABSTRACT

The microcirculatory dysfunction of the tissues after a burn generates ischemia and hypoxia of tissues and organs, weakening the course of tissue repair, as well as the generation of various complications during the resuscitation of the burned patient. The platelet is an important component of the blood and during a burn it undergoes alterations in its rheological behavior that, ultimately, can favor the appearance and development of microcirculatory dysfunction. These alterations can be explained by changes in platelet morphology, in their mechanisms of activation, adhesion, and aggregation, while the immunological functions of platelets seem to have a direct influence on the prognosis of the disease, infection rates, and time of infection. Recovery. The understanding of these phenomena can be very useful by generating a direct impact on the course of evolution and helping treatment. In this review, platelet alterations are analyzed with special attention to thrombocytosis and its possible repercussions during the resuscitation and treatment of the burned patient.

Keywords: thrombocytosis, platelets, burn, hemostasis, inflammation.

RESUMO

A disfunção microcirculatória dos tecidos após uma queimadura gera isquemia e hipóxia de tecidos e órgãos, afetando o curso da reparação tecidual, bem como o surgimento de diversas complicações durante a reanimação do paciente queimado. A plaqueta é um importante componente do sangue e durante uma queimadura sofre alterações em seu comportamento reológico que, em última instância, podem favorecer o aparecimento e desenvolvimento de disfunções microcirculatórias. Essas alterações podem ser explicadas por alterações na morfologia das plaquetas, em seus mecanismos de ativação, adesão e agregação, enquanto as funções imunológicas das plaquetas parecem ter influência direta no prognóstico da doença, nas taxas de infecção e no tempo de tratamento. A compreensão desses fenômenos pode ser muito útil gerando impacto direto no curso da evolução e auxiliando no tratamento do paciente queimado. Nesta revisão, as alterações plaquetárias são analisadas com atenção especial à trombocitose e suas possíveis repercussões durante a ressuscitação e tratamento de pacientes queimados.

Palavras-chave: trombocitose, plaquetas, queimadura, hemostasia, inflamação.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones por quemaduras son un problema de salud pública mundial, ya que tienen una alta prevalencia en la vida moderna. La edad, la ocupación y las circunstancias socioeconómicas influyen no sólo en la incidencia, sino también en el riesgo de muerte por quemaduras, siendo mayor entre los países de bajo desarrollo, con una alta variabilidad en las estrategias de tratamiento en relación con el desarrollo socioeconómico y los diferentes sistemas de atención médica con acceso variable a suministros y recursos médicos.¹

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos durante y después de la lesión por quemadura permitirá al médico la toma de decisiones correctas a lo largo de todo el proceso de tratamiento con la finalidad de evitar infecciones y otras complicaciones, las que podrían impedir un proceso de curación rápido y en última instancia repercutirán en la recuperación y la calidad de vida del paciente.

PLAQUETAS

Los trombocitos (plaquetas) son una de las principales líneas celulares involucradas en la fisiopatología del paciente quemado grave durante y posterior a la lesión térmica, las cuales juegan un papel importante durante el proceso de recuperación.

En condiciones normales, el recuento plaquetario se encuentra entre 150,000-450,000/ μ L y la regulación de este proceso se lleva a cabo por la trombopoyetina (TPO) y su receptor (TPOR) sobre las células de este linaje, así como otras citoquinas como interleucinas 6 y 11 (IL-6, IL-11). Este proceso de trombopoyesis dura aproximadamente siete días en la médula ósea a partir de los megacarioblastos, que se transforman en proto-megacariocitos y más tarde éstos en megacariocitos; finalmente, estos últimos se escinden en fragmentos citoplasmáticos: las protoplaquetas. A partir de un megacariocito se originan seis protoplaquetas que dan lugar a su vez a $6-12 \times 10^3$ plaquetas (*Figura 1*).

Este proceso de fragmentación celular está regulado por la unión de la TPO a su receptor megacariocítico,

* Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra» (LGII).

† Hospital Central Militar, SEDENA.

§ Centro Médico ISSEMYM Ecatepec.

¶ Hospital General Regional No. 1, IMSS, Querétaro.

|| Hospital Regional General «Ignacio Zaragoza», ISSSTE.

** Hospital General de Zona No. 3, IMSS, San Juan del Río, Querétaro.

Recibido: 09/05/2023. Aceptado: 16/05/2023.

Citar como: Garnica EMA, Herrera IJE, Jimeno PRG, Urueña MTP, Serviño GNF, Carrillo ADI et al. Trombocitosis en el paciente quemado. Med Crit. 2023;37(5):429-433. <https://dx.doi.org/10.35366/113054>

www.medigraphic.com/medicinacritica

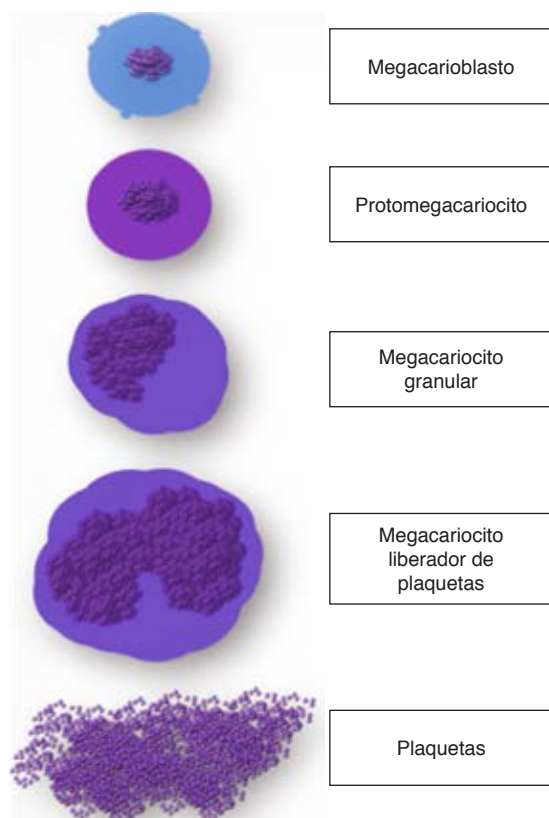


Figura 1: Trombopoyesis. Este proceso dura aproximadamente siete días. Ocurre en la médula ósea a partir de megacarioblastos, los cuales se convierten en protomegacariocitos y más tarde en megacariocitos que dan origen a los trombocitos o plaquetas.

un protooncogén celular denominado (c-Mpl). Esta hormona, que se conoce como ligando del c-Mpl, se secreta continuamente en bajas concentraciones y se une con firmeza a las plaquetas circulantes. La reducción en el número de plaquetas aumenta la concentración de TPO libre y estimula la formación de megacariocitos, los cuales se escindirán hasta producir plaquetas. La TPO induce cambios alostéricos en la membrana citoplasmática del megacariocito, formando puentes citosólicos y la fragmentación de éstos, lo que representa el paso previo para la formación y liberación plaquetaria. Tras abandonar la médula ósea, cerca de un tercio de las plaquetas se acumulan en el bazo y el resto circulan en sangre periférica por un periodo de siete a diez días. Posteriormente, son eliminadas por el sistema reticuloendotelial.²

Por lo tanto, las plaquetas son fragmentos celulares anucleares circulantes, reconocidas ampliamente por su participación en la hemostasia; sin embargo, éstas también tienen un papel importante en el proceso de cicatrización de heridas y en la reparación del daño endotelial vascular a través de la expresión de citoquinas prorreparadoras y factores de crecimiento y también

funciones inmunológicas complejas como parte de la actividad del sistema inmune innato, contribuyendo a la eliminación efectiva de patógenos y regulando la respuesta inflamatoria ante la presencia de moléculas exógenas patrones moleculares específicos asociados a patógenos (PAMP's) o endógenas patrones moleculares asociados a daño (DAMP's), ya que expresan receptores tipo toll (TLR's)-2 y TLR-4, que se unen a las lipoproteínas bacterianas, iniciando una respuesta que favorece la actividad inflamatoria en lugar de la respuesta agregatoria.^{3,4}

Las funciones inmunológicas de las plaquetas son predominantemente mediadas por factores de crecimiento (almacenados dentro de las plaquetas) quimiocinas y citocinas, que son liberados después de su activación. Asimismo, son capaces de interactuar con otras líneas celulares, incluyendo los leucocitos, respondiendo mediante rutas de señalización complejas ante situaciones de «estrés» en relación con procesos infecciosos y no infecciosos (Figura 2).^{3,5}

Esta capacidad multifacética de las plaquetas las hace altamente relevantes durante el curso clínico posterior a una quemadura y se encuentra en relación directa con el proceso de curación de heridas por quemaduras, así como en la regulación del estado hipermetabólico inflamatorio de estos pacientes.

MONITOREO DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

La determinación cuantitativa de las plaquetas se realiza en la biometría hemática, en donde se analiza únicamente el número y tamaño plaquetario en un volumen determinado. El tiempo de sangrado puede realizarse a la cabecera del enfermo y nos indica de manera global la funcionalidad plaquetaria. Otras pruebas más

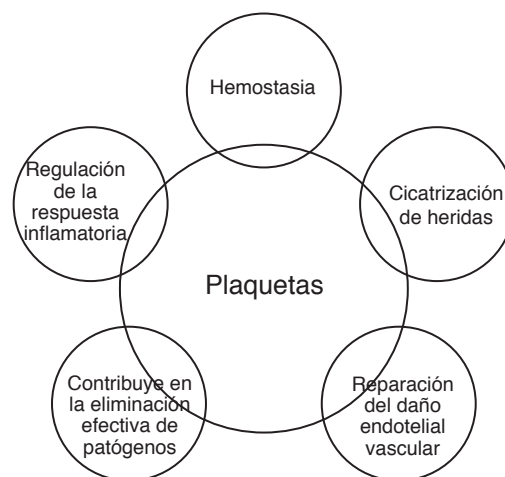


Figura 2: Funciones de las plaquetas. Entre sus múltiples funciones se encuentra la participación en procesos de cicatrización, hemostasia, funciones inmunológicas y mediadores de respuesta metabólica al estrés.

específicas pueden ser la determinación de la fracción inmadura de plaquetas (FIP), el análisis de la función plaquetaria y los estudios de agregación de plaquetas.

El volumen medio de plaquetas es de utilidad, ya que orienta la calidad de los trombocitos existentes. Un gran volumen medio de plaquetas sugiere la presencia de plaquetas inmaduras (las plaquetas jóvenes son más grandes).

El porcentaje de la FIP se evalúa por tinción de las mismas con un colorante fluorescente, el cual se puede medir con analizadores automatizados debidamente equipados con citometría de flujo. Un alto porcentaje de plaquetas jóvenes indica incremento en la producción de plaquetas, lo que sugiere la presencia de un trastorno que causa consumo de plaquetas/destrucción.

El análisis de la función plaquetaria (AFP-100) se realiza mediante aspiración de sangre entera a altas velocidades de cizallamiento, a través de membranas perforadas recubiertas con colágeno y epinefrina, o colágeno y difosfato de adenosina (ADP). En un paciente con hemorragia aguda y recuento plaquetario normal, el AFP-100 indica una deficiencia adquirida (por ejemplo, aspirina, uremia, etcétera) o un trastorno congénito de las plaquetas.

Las pruebas de agregación de plaquetas evalúan la función de las plaquetas mediante la exposición de plasma rico en plaquetas o sangre entera a diferentes agonistas plaquetarios como trombina, epinefrina, ADP, y ristocetina. La trombocitopenia (plaquetas < 50,000/L) dará lugar a resultados anormales.⁶

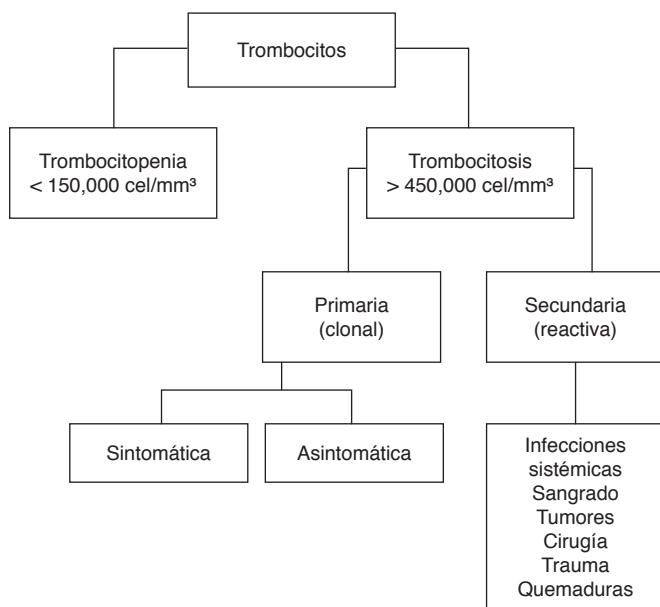


Figura 3: Clasificación de trombocitosis. Las trombocitosis se dividen en primarias y secundarias, siendo su etiología distinta. Las trombocitosis primarias son de origen mieloproliferativo, mientras que las secundarias tienen su origen en procesos inflamatorios.

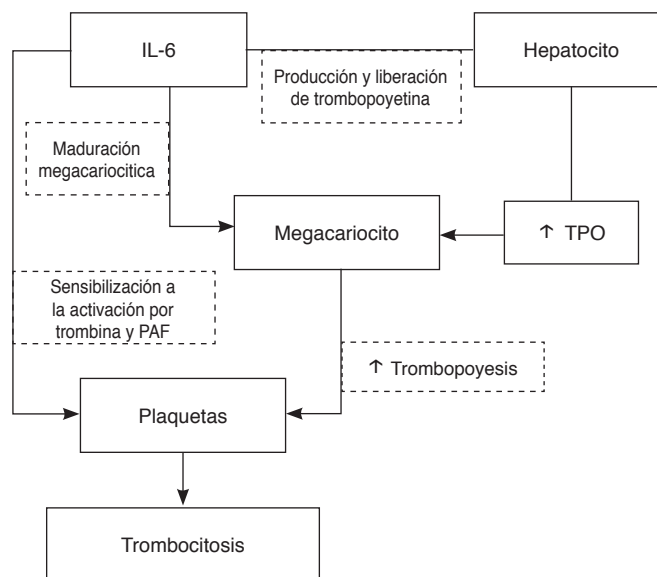


Figura 4: Mecanismos de trombocitosis secundaria mediados por IL-6. *In vitro* la IL-6 promueve la maduración de megacariocitos, mientras que *in vivo* interviene en el aumento de tamaño, la ploidía y su producción. PAF = factor agregante plaquetario. TPO = trombopoyetina.

TROMBOCITOSIS

Las alteraciones cuantitativas de las plaquetas (trombopatías) se clasifican en trombocitopenia (recuento plaquetario reducido < 150,000/ μ L) y trombocitosis (excesivo número de plaquetas en la sangre > 450,000/ μ L).

A su vez, la trombocitosis se puede clasificar como primaria y secundaria (Figura 3).

Las trombocitosis primarias: también conocidas como trombocitemia esencial (ET, por sus siglas en inglés), son generalmente producidas por enfermedades mieloproliferativas, en las que la producción descontrolada de las plaquetas es secundaria a un trastorno clonal de las células madre que afecta a todos los progenitores de la médula ósea.

Las trombocitosis secundarias: se presentan en respuesta a estímulos inflamatorios múltiples, incluyendo infecciones sistémicas, condiciones inflamatorias crónicas, sangrado, tumores, cirugía, trauma, quemaduras, etcétera. Esta trombocitosis es secundaria a elevación en los niveles endógenos de TPO, IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11, INF-G, INF-A y catecolaminas; se ha relacionado con mayor producción hepática de TPO y estimulación de la megacariopoyesis, favoreciendo cifras elevadas de plaquetas en sangre. En estas situaciones, el recuento plaquetario suele ser < 1'000,000/mm³,⁶ (Figura 4).

Se ha demostrado que la IL-6 promueve la maduración megacariocítica *in vitro*. *In vivo*, la IL-6 tiene efectos sobre los megacariocitos, como el aumento del tamaño, la ploidía y la producción de plaquetas. Además, altera la función plaquetaria al sensibilizarlas a la acti-

vación por trombina y el factor activador de plaquetas. Finalmente, la IL-6 también actúa directamente sobre los hepatocitos para estimular la producción y liberación hepática de TPO. Por lo tanto, la influencia de la IL-6 sobre las plaquetas parece estar relacionada directamente con la trombocitopoyesis, más que con el aumento de la vida de las plaquetas o con la disminución de su secuestro esplénico.^{7,8}

PLAQUETAS EN EL PACIENTE QUEMADO

Hace más de 40 años que se conoce el efecto que genera la lesión por quemaduras sobre las propiedades de agregación en la pared vascular y la capacidad de agregación plaquetaria, encontrando picos de incremento en el índice de agregación plaquetaria intravascular en el periodo temprano (dentro de las primeras horas), en el pico de la enfermedad (día 7) y durante la recuperación (día 30), sugiriendo que la variación del equilibrio homeostático entre los sistemas generadores de prostaciclina y tromboxano de los vasos sanguíneos y las plaquetas en el periodo temprano de la enfermedad estarían relacionados con la reacción al estrés y la liberación de sustancias biológicamente activas (adrenalina, cortisona) a la circulación, mientras que en el pico de la enfermedad se relacionan con una marcada inflamación y aparición en la sangre de endotoxinas y productos de descomposición de fosfolípidos de la membrana celular.⁹

Después de una lesión por quemadura, la cantidad de plaquetas muestra un curso variable, con un descenso máximo (trombocitopenia) alrededor del tercer al quinto día posterior a la quemadura, seguido de un pico reactivo entre los días 10 a 18 y un retorno gradual a los valores normales alrededor del día 24, pudiendo cursar con trombocitosis temporal de duración variable, con altos recuentos plaquetarios hasta 50 días después de la lesión. Este comportamiento está relacionado con el porcentaje de superficie corporal total quemada (%TBSA) y la edad, mientras que no parece existir relación con el sexo del paciente. Por otro lado, existe asociación entre los niveles de plaquetas y el desarrollo de sepsis, así como una correlación pronóstica, donde el recuento máximo de plaquetas puede tener un alto valor predictivo de mortalidad.^{3,10,11}

En 2011, Warner y colaboradores publicaron un estudio sobre trombocitopenia en población pediátrica con quemaduras. Encontraron que el desarrollo temprano de trombocitopenia seguido de trombocitosis en pacientes pediátricos con quemaduras se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y se ve afectado por el tamaño de la quemadura, así como por la presencia de sepsis. En 2017, se realizó un estudio en siete pacientes con más de 15% de superficie corporal total quemada en los que se practicaron análisis hematológicos y de coa-

gulación; mediante tromboelastografía, se encontraron cambios procoagulantes, concluyendo que las plaquetas, después de la lesión por quemadura, parecen ser funcionales y no demasiado activadas. Sin embargo, los pacientes con quemaduras parecen permanecer en un estado procoagulante durante un periodo prolongado, lo que puede afectar la evolución del paciente.^{3,12}

Existen relativamente pocos estudios en pacientes con quemaduras que permitan definir de forma clara los mecanismos de trombocitosis y su influencia durante la recuperación del paciente quemado. Sin embargo, se ha identificado que los pacientes con quemaduras, gravemente lesionados, tienen valores de coagulación dentro de los límites normales al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con una transición a un estado de hipercoagulabilidad después de una semana de recuperación.¹³

La importancia del entendimiento de las funciones plaquetarias y su regulación teóricamente puede impactar de forma directa en la evolución clínica del paciente quemado durante su recuperación. Un incremento en la reactividad plaquetaria (no necesariamente en el recuento plaquetario) puede implicar el posible desarrollo de trombosis, mientras que la disfunción plaquetaria puede incluso aumentar la susceptibilidad a la infección o retrasar la cicatrización de heridas o incrementar el riesgo de sangrado, que a su vez influye en los protocolos de reanimación, así como en el momento de la cirugía.^{3,14}

Se ha estudiado el impacto positivo que tiene la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) sobre quemaduras de segundo grado, identificando que ayuda a acelerar el proceso de curación en ratas, aunque su uso no parece tener efectos sobre las quemaduras de tercer grado. Se postula que los efectos positivos del uso de plasma rico en plaquetas pueden estar relacionados con la reducción de las pérdidas hemáticas, el aumento del éxito de los injertos de piel y acelerar la tasa de curación, aunque no se ha evaluado si su uso puede conducir a aumento de la fase inflamatoria y la proliferación de fibroblastos que pueda conducir a la aparición de cicatrices hipertróficas.^{15,16}

CONCLUSIONES

Los pacientes con quemaduras graves tienen altas probabilidades de evolucionar con hipercoagulabilidad al ingreso o durante la recuperación intrahospitalaria. Los resultados de los recuentos plaquetarios tienen utilidad como marcadores en relación con mortalidad, sepsis y riesgo de trombosis, por lo que es importante tener siempre en cuenta los estudios relacionados con la actividad plaquetaria y los valores resultantes de los recuentos de trombocitos durante la reanimación y la evolución hospitalaria del paciente quemado.

Actualmente, se cuenta con evidencia de las propiedades hemostáticas y la competencia inmunogénica de las plaquetas; sin embargo, aún no queda completamente claro el papel que tienen en los procesos fisiológicos y patológicos. Si bien se ha estudiado el comportamiento de los niveles plaquetarios y su actividad en el paciente quemado, encontrando utilidad como factor predictivo en la mortalidad, el desarrollo de sepsis o de enfermedad tromboembólica, hacen falta aún estudios clínicos que nos ayuden a comprender mejor el efecto de la trombocitosis y la posible aplicabilidad de estrategias que ayuden a favorecer sus niveles sanguíneos y su funcionamiento; además, se debe tener en cuenta que por su rol en la hemostasia y la trombosis, estas desempeñan un papel clave en el proceso inflamatorio y en la respuesta inmune, por lo que optimizar la suma de sus procesos puede ser clave en la reparación tisular y la respuesta inmunológica en el paciente quemado, sin alterar su función hemostática.

REFERENCIAS

1. Opriessnig E, Luze H, Smolle C, Draschl A, Zrim R, Giretzlehner M, et al. Epidemiology of burn injury and the ideal dressing in global burn care - Regional differences explored. *Burns*. 2022; S0305-4179(22)00168-1. doi: 10.1016/j.burns.2022.06.018.
2. Carrillo E, Garnica ER, MA, Ramírez R, FJ. Trombocitosis. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013;20(4):254-256.
3. Marck RE, van der Bijl I, Korsten H, Lorinser J, de Korte D, Middelkoop E. Activation, function and content of platelets in burn patients. *Platelets*. 2019;30(3):396-402. doi: 10.1080/09537104.2018.1448379.
4. Johnson BZ, Stevenson AW, Barrett LW, Fear MW, Wood FM, Linden MD. Platelets after burn injury - hemostasis and beyond. *Platelets*. 2022;33(5):655-665. doi: 10.1080/09537104.2021.1981849.
5. Cognasse F, Laradi S, Berthelot P, Bourlet T, Marotte H, Mismetti P, et al. Platelet inflammatory response to stress. *Front Immunol*. 2019;10:1478. doi: 10.3389/fimmu.2019.01478.
6. Carrillo ER, Tamez CA, Garnica EMA, Sánchez PH, Carrillo CDM, Carrillo CCA. Alteraciones de la hemostasia en el enfermo con quemaduras. *Med Crit Col Mex Med Crit*. 2018;32(1):41-47.
7. Burstein SA. Effects of interleukin 6 on megakaryocytes and on canine platelet function. *Stem Cells*. 1994;12(4):386-393. Available in: <https://doi.org/10.1002/stem.5530120405>
8. Senchenkova EY, Komoto S, Russell J, Almeida-Paula LD, Yan LS, Zhang S, Granger DN. Interleukin-6 mediates the platelet abnormalities and thrombogenesis associated with experimental colitis. *Am J Pathol*. 2013;183(1):173-181. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.03.014.
9. Lukoianova TI, Kozel'skaia LV. Funktsional'nye povrezhdeniia sosudov i vnutrisosudistaia agregatsiia trombotsitov pri ozhogovo? bolezni [Functional damage of blood vessels and intravascular platelet aggregation in burns]. *Biull Eksp Biol Med*. 1983;95:20-22.
10. Marck RE, Montagne HL, Tuinebreijer WE, Breederveld RS. Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*. 2013;39(4):714-722. doi: 10.1016/j.burns.2013.01.015.
11. Cato LD, Wearn CM, Bishop JRB, Stone MJ, Harrison P, Moiem N. Platelet count: a predictor of sepsis and mortality in severe burns. *Burns*. 2018;44(2):288-297. doi: 10.1016/j.burns.2017.08.015.
12. Warner P, Fields AL, Braun LC, James LE, Bailey JK, Yakuboff KP, et al. Thrombocytopenia in the pediatric burn patient. *Journal of Burn Care & Research*. 2011;32(3):410-414. Available in: <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e318217f91b>
13. Van Haren RM, Thorson CM, Valle EJ, Busko AM, Guarch GA, Andrews DM, et al. Hypercoagulability after burn injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1):37-43; discussion 43. doi: 10.1097/TA.0b013e3182984911.
14. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci*. 2008;13:3532-3548. doi: 10.2741/2947.
15. Pallua N, Wolter T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns*. 2010;36(1):4-8. doi: 10.1016/j.burns.2009.05.002.
16. Venter NG, Marques RG, Santos JS, Monte-Alto-Costa A. Use of platelet-rich plasma in deep second- and third-degree burns. *Burns*. 2016;42(4):807-814. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.002.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Garnica Escamilla

E-mail: teranestmarco@yahoo.com.mx