



Thrombocytopenia in the critically ill

Nadine Shehata, MD · Manuel L. Fontes, MD

Published online: 24 April 2013
© Canadian Anesthesiologists' Society 2013

Alterations in the number and function of platelets are observed frequently in patients with critical illness as recruitment and activation of platelets are central in conditions associated with tissue injury.¹ Thrombocytopenia, defined as a platelet count $< 150 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, has a reported prevalence of 8–67% and an incidence of 13–44% in critically ill patients.² The wide range of frequencies reflects the use of heterogeneous selection criteria in studies of critically ill patients and the various categorizations of thrombocytopenia (different platelet counts used to define thrombocytopenia).²

A considerable proportion of patients have thrombocytopenia within their first day in a critical care unit,³ and the etiology of this thrombocytopenia is often multifactorial. The most frequent etiologies include hemodilution, increased platelet consumption (secondary to tissue trauma, bleeding, and disseminated intravascular coagulopathy), increased platelet destruction by immune mechanisms or by extracorporeal circulation, decreased platelet production, increased platelet sequestration, the laboratory artifact of pseudothrombocytopenia, or a combination of several of these factors.⁴ Whenever the etiology of thrombocytopenia is unclear, its pattern may assist in determining the etiology.⁴ Platelet counts are often low for the first few days following surgery, with a platelet count nadir occurring one

to four days after cardiac surgery and one to two days after abdominal or liver transplantation surgery.^{5,6} Normalization of platelet count often occurs five to seven days following cardiac or liver transplantation surgery and within three to four days after abdominal surgery.^{5,6} A gradual decrease in platelet count that develops over five to seven days postoperatively may suggest either consumptive coagulopathy or bone marrow failure. On the other hand, an abrupt decrease in platelet count, i.e., within one to two days after an initial increase in platelet count that begins in the second week after surgery, is indicative of immunologic causes.

In this issue of the *Journal*, Williamson *et al.* contribute to our understanding of thrombocytopenia by describing its prevalence and incidence ($< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) in a large cohort of 20,696 critically ill patients. The authors used administrative data from a single large tertiary care centre database comprising post-cardiac and non-cardiac surgery cases, the medically ill, and trauma cases. The authors investigated the risk factors for thrombocytopenia as well as possible associations between thrombocytopenia and length of hospital stay, bleeding, and mortality.⁷ Diseases highly associated with thrombocytopenia were excluded (e.g., disseminated intravascular coagulation, microangiopathies, heparin-induced thrombocytopenia, aplastic anemia, other bone marrow failure syndromes, and secondary thrombocytopenia).

The authors showed that major bleeding (defined by select bleeding conditions) occurred more frequently among patients with prevalent and incident thrombocytopenia than among patients without thrombocytopenia (20.3% and 19.3% vs 12.5%, respectively; $P < 0.001$ for both comparisons), and this association was significant after adjusting for various confounding variables (adjusted odds ratio [OR] 1.32; 95% confidence interval [CI] 1.20 to

N. Shehata, MD
Departments of Medicine and Pathology and Laboratory
Medicine, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto,
ON, Canada

M. L. Fontes, MD (✉)
Department of Anesthesiology and Critical Care, Duke
University Medical Center, 2301 Erwin Road, Durham,
NC 27710, USA
e-mail: manuel.fontes@duke.edu

1.46; $P < 0.001$). Thrombocytopenia was found to be a risk factor for mortality. Prevalent and incident thrombocytopenia was associated with mortality rates of 14.3% and 24.7%, respectively, compared with 10.2% in patients without thrombocytopenia ($P < 0.001$ for both comparisons; OR 1.25; 95% CI 1.20 to 1.31). Although the risk associated with mortality has been described previously, the observation that thrombocytopenia had the greatest effect on mortality when it occurred with certain diagnoses (cancer, digestive, genitourinary, respiratory, vascular, infectious, trauma/injury, and circulatory/cardiac diseases) helps to prioritize the focus of future studies on the association between thrombocytopenia and mortality in critically ill patients.

While the association between thrombocytopenia and mortality reported by Williamson *et al.* and other investigators is intriguing,⁴ the underlying mechanism for this observation remains uncertain. Although the authors found a significant relationship between the risk of major bleeding and thrombocytopenia, bleeding was not shown to be definitively secondary to thrombocytopenia, as the temporal association between bleeding and thrombocytopenia cannot be determined from administrative data sets as identified by the authors - particularly in this cohort that included surgical patients. Which came first?

The major predictors of thrombocytopenia associated with platelet consumption included liver cirrhosis, hypersplenism, coronary bypass grafting, intra-aortic balloon pump utilization, acute hepatitis, septic shock, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis. It could be argued that the increase in mortality observed could have arisen from microthrombotic complications rather than from bleeding. Critical to the maintenance of hemostatic balance are factors that potentiate bleeding and those opposing factors that promote thrombosis. Under normal conditions, the interplay amongst coagulation factors, platelets, fibrinogen, and the vascular endothelium allows for the circulatory system to fulfill its function of delivering blood and nutrients required for cellular function; however, perturbations in the aforementioned components can compromise cellular viability. Certainly, at the “macrovascular” level, the association found between pulmonary and venous thromboembolism supports this argument.

Thrombocytopenia has been identified as a stronger predictor of mortality,² but whether thrombocytopenia is a marker of the severity of illness or the cause of the severity has not been determined. The etiology of thrombocytopenia in critical care settings is most often multifactorial (e.g., drug-related, sepsis-related, disseminated intravascular coagulation, dilutional),⁸ and illness severity scores (ISS) are generally increased in thrombocytopenic patients.^{9,10} As the platelet count has been used as an ISS, i.e., a predictor of organ dysfunction for patients with sepsis,¹¹

thrombocytopenia may also be a predictor of ISS in critically ill patients with other co-existing medical conditions. Perhaps now is the time for a change in clinical approaches to thrombocytopenia, namely, to evaluate the implications beyond the risks of bleeding as well as the biologic functions and related pathophysiology of thrombocytopenia in patients with critical illness. In a recent systematic review examining the frequency and clinical significance of thrombocytopenia in critical care settings,² the association of thrombocytopenia with bleeding was addressed in only a single study of patients who had undergone liver transplantation ($n = 104$)¹²; no association between bleeding and thrombocytopenia was found. We need answers to unresolved questions, for example, when is it appropriate to transfuse or not to transfuse platelets? When is it safe to anticoagulate? What are the effects of thrombocytopenia on microvascular thrombosis? How prevalent is microvascular thrombosis in critical illness? What is the role of thrombocytopenia in tissue ischemia and vital organ injury?

Critical risk factors for thromboembolism have remained virtually unchanged since first described by Rudolf Virchow back in 1856,¹³ i.e., stasis, injury to vessel wall, and thrombophilia. The thrombocytopenia that results from tissue injury in critical illness may be indicative of an acquired thrombophilia that leads to microthrombosis and not to a propensity to bleed. Is it time for a paradigm shift in our thinking regarding the management of thrombocytopenia in the critically ill?

La thrombocytopénie chez les personnes gravement malades

Des altérations sont fréquemment observées au niveau du nombre et du fonctionnement des plaquettes chez les patients atteints de maladies graves. En effet, le recrutement et l'activation des plaquettes jouent un rôle central dans les pathologies associées aux lésions tissulaires.¹ Chez les patients gravement malades, la prévalence de thrombocytopénie, définie comme une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, serait de 8-67 %, et son incidence de 13-44 %, selon les études.² Cette large fourchette de fréquences est la conséquence de l'utilisation de critères de sélection hétérogènes pour les patients gravement malades ainsi que des diverses façons de catégoriser la thrombocytopénie (différentes numérations plaquettaires peuvent être utilisées pour définir la thrombocytopénie).²

Une proportion considérable de patients manifestent une thrombocytopénie au cours de leur première journée à

l'unité des soins intensifs,³ et l'étiologie de cette thrombocytopénie est souvent multifactorielle. Les étiologies les plus fréquentes comprennent l'hémodilution, une augmentation de la consommation plaquettaire (secondaire à un traumatisme tissulaire et à une coagulopathie intravasculaire disséminée), une augmentation de la destruction plaquettaire en raison de mécanismes immuns ou de la circulation extracorporelle, une réduction de la production plaquettaire, une augmentation de la séquestration plaquettaire, l'artéfact de laboratoire de pseudo-thrombocytopénie, ou une combinaison de plusieurs de ces facteurs.⁴ Si l'étiologie de la thrombocytopénie est peu claire, son évolution peut nous aider à déterminer son étiologie.⁴ Les numérations plaquettaires sont souvent basses les premiers jours post-chirurgie, le nadir de la numération plaquettaire survenant un à quatre jours après une chirurgie cardiaque et un à deux jours après une chirurgie abdominale ou de greffe du foie.^{5,6} La normalisation de la numération plaquettaire survient fréquemment cinq à sept jours après une chirurgie cardiaque ou de greffe du foie et trois à quatre jours après une chirurgie abdominale.^{5,6} Une diminution progressive de la numération plaquettaire qui se manifeste plus de cinq à sept jours après l'opération pourrait être le signe d'une coagulopathie de consommation ou d'aplasie médullaire. En revanche, une réduction abrupte de la numération plaquettaire qui surviendrait un à deux jours après une augmentation initiale de la numération plaquettaire commençant la deuxième semaine après la chirurgie indiquerait plutôt des causes immunologiques.

Dans ce numéro du *Journal*, Williamson *et coll.* contribuent à notre compréhension de la thrombocytopénie en décrivant sa prévalence et son incidence ($< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) dans une vaste cohorte de 20 696 patients gravement malades. Les auteurs ont utilisé les données administratives de la base de données d'un seul grand centre de soins tertiaires comprenant les cas de chirurgies post-cardiaques et non cardiaques, les cas médicaux et les cas de traumatisme. Les auteurs ont examiné les facteurs de risque de thrombocytopénie ainsi que les associations possibles entre la thrombocytopénie et la durée de séjour à l'hôpital, les saignements, et la mortalité.⁷ Les maladies fortement associées à la thrombocytopénie étaient exclues (par ex. la coagulation intravasculaire disséminée, les microangiopathies, la thrombocytopénie induite par l'héparine, l'anémie aplasique, les autres syndromes d'aplasie médullaire et la thrombocytopénie secondaire).

Les auteurs ont démontré que les saignements majeurs (définis par certaines conditions spécifiques) survenaient plus fréquemment chez les patients dont la prévalence et l'incidence de thrombocytopénie étaient plus élevées que chez les patients sans thrombocytopénie (20,3 % et 19,3 % vs. 12,5 %, respectivement; $P < 0,001$ pour les deux

comparaisons). En outre, cette association était significative après ajustement pour tenir compte de plusieurs variables parasites (rapport de cotes [RC] ajusté 1,32; intervalle de confiance [IC] 95 % 1,20 à 1,46; $P < 0,001$). Il a été démontré que la thrombocytopénie était un facteur de risque de mortalité. La prévalence et l'incidence de thrombocytopénie étaient associées à des taux de mortalité de 14,3 % et 24,7 %, respectivement, comparativement à 10,2 % chez les patients sans thrombocytopénie ($P < 0,001$ pour les deux comparaisons; RC 1,25; IC 95 % 1,20 à 1,31). Bien que le risque associé à la mortalité ait été décrit par le passé, l'observation, dans cette étude, que la thrombocytopénie avait un effet plus prononcé sur la mortalité lorsqu'elle survenait dans le cadre de certains diagnostics (maladies oncologiques, digestives, génito-urinaires, respiratoires, vasculaires, infectieuses, traumatiques / lésions, et circulatoires/cardiaques), nous encourage à porter une attention particulière, dans les études futures, à l'association entre thrombocytopénie et mortalité chez les patients gravement malades.

Alors que l'association entre thrombocytopénie et mortalité rapportée par Williamson *et coll.* et d'autres chercheurs soit intéressante, le mécanisme sous-jacent de cette observation demeure incertain. Bien que les auteurs aient découvert une relation significative entre le risque de saignement majeur et la thrombocytopénie, ils n'ont pas établi hors de tout doute que le saignement était secondaire à la thrombocytopénie. En effet, l'association temporelle entre saignement et thrombocytopénie ne peut être déterminée en se fondant sur des bases de données administratives tels que celles identifiées par les auteurs – particulièrement dans cette cohorte, qui comprenait des patients ayant subi une chirurgie. Qu'est-ce qui est survenu en premier, le saignement ou la thrombocytopénie?

Les principaux prédictors de thrombocytopénie associés à la consommation de plaquettes comprenaient la cirrhose du foie, l'hypersplénisme, le pontage aorto-coronarien, l'utilisation d'un ballonnet intra-aortique, l'hépatite aiguë, le choc septique, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. On pourrait soutenir que l'augmentation de la mortalité observée pourrait être due à des complications microthrombotiques plutôt qu'à des saignements. Les facteurs qui potentialisent le saignement sont cruciaux au maintien de l'équilibre hémostatique, tout comme les facteurs contraires qui favorisent la thrombose. Dans des circonstances normales, les interactions entre les facteurs de coagulation, les plaquettes, la fibrinogène et l'endothélium vasculaire permettent au système circulatoire de remplir son rôle, soit de distribuer le sang et les nutriments nécessaires au fonctionnement cellulaire; toutefois, des perturbations de ces diverses composantes peuvent compromettre la viabilité cellulaire.

Il ne fait aucun doute qu'au niveau 'macrovasculaire', l'association observée entre thrombo-embolie pulmonaire et thrombo-embolie veineuse appuie cette thèse.

La thrombocytopénie a été identifiée comme étant liée étroitement à la mortalité,² mais on n'a pas déterminé si elle constituait un marqueur de la gravité de la maladie ou si elle était la cause de la gravité. L'étiologie de la thrombocytopénie dans le cadre de soins intensifs est, la plupart du temps, multifactorielle (c.-à-d. liée à un médicament, à un sepsis, à une coagulation intravasculaire disséminée, à une dilution),⁸ et les scores de gravité de la maladie (ISS) sont en général plus élevés chez les patients atteints de thrombocytopénie.^{9,10} La numération plaquettaire ayant été utilisée comme ISS, soit comme un prédicteur de dysfonctionnement des organes chez les patients septiques,¹¹ la thrombocytopénie pourrait également être un prédicteur d'ISS chez les patients en état critique présentant d'autres conditions médicales coexistantes. Peut-être que le temps est venu de modifier les approches cliniques à la thrombocytopénie : en d'autres termes, d'évaluer les implications au-delà des risques de saignement ainsi que les fonctions biologiques et la physiopathologie de la thrombocytopénie chez les patients atteints de maladies graves. Dans une revue méthodique récente examinant la fréquence et l'importance clinique de la thrombocytopénie dans un contexte de soins critiques,² l'association entre thrombocytopénie et saignement n'a été abordée que dans une seule étude portant sur des patients ayant subi une greffe du foie ($n = 104$)¹²; aucune association entre les saignements et la thrombocytopénie n'a été observée. Nous avons besoin de réponses à ces questions non résolues : par exemple, quand est-il indiqué de transfuser ou de ne pas transfuser des plaquettes? À quel moment est-il sécuritaire d'administrer des anticoagulants? Quels sont les effets de la thrombocytopénie sur la thrombose microvasculaire? Quelle est la prévalence de thrombose microvasculaire dans les maladies graves? Quel rôle joue la thrombocytopénie dans l'ischémie tissulaire et les lésions aux organes vitaux?

Les facteurs de risque majeurs de thrombo-embolie n'ont littéralement pas changé depuis leur première description par Rudolf Virchow en 1856,¹³ et sont : la stase, une lésion à la paroi d'un vaisseau, et la thrombophilie. La thrombocytopénie résultant d'une lésion tissulaire dans le contexte d'une maladie grave pourrait indiquer une thrombophilie acquise menant à une

microthrombose et non à une propension au saignement. Est-il temps de changer le paradigme de notre réflexion concernant la prise en charge de la thrombocytopénie chez les patients gravement malades?

Competing interests None declared.

Conflits d'intérêt Aucun.

References

1. Katz JN, Kolappa KP, Becker RC. Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness. *Chest* 2011; 139: 658-68.
2. 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; 139: 271-8.
3. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 753-6.
4. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in the intensive care unit patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 135-43.
5. 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: 3843-6.
6. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, et al. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 30-6.
7. Williamson DR, Lesur O, Tetrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anesth* 2013; 60: this issue. DOI: 10.1007/s12630-013-9933-7.
8. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 497-519.
9. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28: 1871-6.
10. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002; 30: 1765-71.
11. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23: 1638-52.
12. 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: 756-62.
13. Virchow R. *Gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medtzin*. Frankfurt: Medinger Sohn & Co; 1856. p. 219-20.