



**VARIACIÓN DEL RECUENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES CON  
INFECCIONES POR *Escherichia coli* HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE  
BOGOTÁ D.C DE JULIO 2018 A JULIO 2019.**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO  
TRABAJO DE GRADO  
BOGOTÁ D.C.  
2019- II**



**VARIACIÓN DEL RECUENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES CON  
INFECCIONES POR *Escherichia coli* HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE  
BOGOTÁ D.C DE JULIO 2018 A JULIO 2019.**

**LEIDY PAOLA ALARCÓN CAMARGO  
LEIDY DAYANA GÓMEZ LÓPEZ**

**ANA LUCÍA OLIVEROS ROZO  
Asesora Interna**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO  
TRABAJO DE GRADO  
BOGOTÁ D.C.  
2019- II**

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestra gratitud a Dios, quien con su bendición llenó siempre nuestra vida y nos dio fuerza para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

Nuestro profundo agradecimiento a la doctora Luz Emilia Rincón gerente del *Laboratorio Clínico de Marly Daniel Gamboa & Cía. Ltda.* y a la doctora Claudia Ramírez bacterióloga del área de microbiología del laboratorio por confiar en nosotras y permitir que realizáramos el proceso de recolección de datos dentro de la institución.

Finalmente queremos expresar nuestro más grande y sincero agradecimiento a la profesora Ana Lucia Oliveros Roza que nos colaboró durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	7
<b>INDICE DE TABLAS</b>	8
<b>RESUMEN</b>	9
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	11
<b>2. ANTECEDENTES</b>	13
<b>3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	17
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	18
<b>5. OBJETIVOS</b>	20
5.1. Objetivo general	20
5.2. Objetivos específicos	20
<b>6. MARCO REFERENCIAL</b>	21
6.1. Origen y características histológicas de las plaquetas	21
6.2. Génesis plaquetaria	26
6.3. Activación plaquetaria	27
6.4. Funciones de las plaquetas en el organismo humano	28
6.5. Infecciones bacterianas	30
6.5.1 Transmisión de enfermedades bacterianas	30
6.6. Función inmunológica y defensiva de las Plaquetas	31
6.6.1 Defensa antimicrobiana del huésped	32
6.6.2 Interacción Plaqueta – Patógenos	35
6.6.2.1 Interacción Plaqueta – virus	35
6.6.2.2 Interacción Plaqueta – Hongos	36
6.6.2.3 Interacción Plaqueta – Protozoos	37
6.6.2.4 Interacción Plaqueta – Bacterias	38
6.6.3 Plaquetas y Sepsis	40

6.7.	Interacción Plaqueta - <i>Escherichia coli</i>	41
6.8	Transfusiones de plaquetas como coadyuvantes en el tratamiento de infecciones	45
<b>7.</b>	<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>48</b>
7.1.	Tipo de Estudio.	48
7.2.	Universo, Población, Muestra	48
7.3.	Hipótesis, Variables	48
7.4.	Técnicas y Procedimientos	49
<b>8.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>51</b>
<b>9.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>69</b>
<b>12.</b>	<b>PARTICIPACIÓN EVENTOS</b>	<b>70</b>
	<b>REFERENCIAS</b>	<b>71</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

		<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b>	Estructura de la plaqueta.	26
<b>Figura 2</b>	Megacariopoyesis.	27
<b>Figura 3.</b>	Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos.	34
<b>Figura 4.</b>	Propiedades estructurales y funcionales de las plaquetas indicativas de sus múltiples funciones en defensa antimicrobiana del huésped.	35
<b>Figura 5.</b>	Tipos de interacción entre bacterias y plaquetas.	40

## ÍNDICE DE TABLAS

		<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b>	Receptores Toll.	41
<b>Tabla 2</b>	Patotipos de <i>Escherichia coli</i> implicados en enfermedades	43
<b>Tabla 3</b>	Características de los patotipos de <i>Escherichia coli</i> diarreogénica para el humano	44



**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA.**

**VARIACIÓN DEL RECUENTO PLAQUETARIO EN PACIENTES CON  
INFECCIONES POR *Escherichia coli* HOSPITALIZADOS EN UNA CLÍNICA DE  
BOGOTÁ D.C DE JULIO 2018 A JULIO 2019.**

**RESUMEN**

Se ha observado que en pacientes con infección bacteriana ocasionada por *Escherichia coli*, el recuento plaquetario en el cuadro hemático del paciente tiende a presentar trombocitopenia en el inicio de la infección y trombocitosis en el transcurso y resolución de la misma, este cambio genera la hipótesis de que las plaquetas tienen una función inmune en las infecciones por *Escherichia coli*, lo que origina la variación del recuento plaquetario.

Con la finalidad de resolver esta hipótesis se obtuvo información registrada en una base de datos del software WHONET del laboratorio clínico que entra en estudio del seguimiento del recuento plaquetario de pacientes hospitalizados con infección por *Escherichia coli* desde Julio 1 de 2018 hasta julio 30 de 2019. Esta información se recopiló en tablas de Excel con los siguientes ítems: sexo, edad, muestra, servicio de hospitalización, recuento de plaquetas ( $10^3 \mu\text{l}$ ) al inicio de la

identificación por *Escherichia coli* y en los hemogramas posteriores. Se realizó una revisión bibliográfica acerca de las características de las plaquetas y sus funciones en el organismo, las cuales no solo se limitan a su participación en procesos de coagulación sino también promueven la muerte del patógeno tanto directa como indirectamente, lo que permite la protección del huésped contra el agente infeccioso.

Esta investigación es importante porque se obtienen datos que evidencian la acción de las plaquetas frente a procesos infecciosos, de manera que se avanza en el conocimiento del tema y permite comprender los mecanismos por los cuales las plaquetas intervienen en la respuesta inmune.

**PALABRAS CLAVES:** Plaquetas, *Escherichia coli*, sepsis, infecciones bacterianas, trombocitopenia, trombocitos, recuento plaquetario.

**ESTUDIANTES:** Alarcón Camargo Leidy Paola  
Gómez López Leidy Dayana

**ASESOR:** Oliveros Rozo Ana Lucia

## 1. INTRODUCCIÓN

Las plaquetas cumplen un papel vital en el proceso de coagulación, pero sus propiedades y características le confieren una función inmune. El número de plaquetas en circulación y la acción de vasoconstricción del vaso sanguíneo después de un daño endotelial permiten que sean las primeras células en llegar al tejido lesionado y liberar mediadores de inflamación que permiten acciones de vigilancia y comunicación con células del sistema inmune.<sup>1</sup>

Las plaquetas son reconocidas actualmente como células de la inmunidad innata y juegan un papel complejo en la sepsis.<sup>2</sup> Las plaquetas tienen la capacidad de detectar señales externas a través de receptores de reconocimiento de patógenos y ajustar la respuesta inmune innata apropiadamente para patógenos que presentan diferentes tipos de señales de "peligro".<sup>2</sup>

Las plaquetas con su actividad de reparación, con su capacidad de servir como enlace entre la hemostasia y la inflamación, y su capacidad de retener patógenos le dan una característica inmune esencial para estar presente en la defensa del huésped.<sup>3</sup>

La actividad inmune aunque no tan conocida como su función hemostática, ahora es claramente evidente; por lo tanto, es importante entender cómo las plaquetas con su actividad inmune interactúan con los diferentes patógenos en especial con las bacterias, ya que en esta interacción las plaquetas liberan múltiples sustancias bactericidas que destruyen los microorganismos.<sup>2</sup> También se han descrito otra

serie de mecanismos de interacción entre las plaquetas y las bacterias que le dan más relevancia a la función inmune de las plaquetas.

Se pretende seguir avanzando en el conocimiento, para de esta forma, comprender mejor algunas problemáticas sobre el tema, con ello quizás en un futuro se pueda, a modo de ejemplo, implementar estrategias para mejorar la infección en el huésped afectado en función de las características propias del microorganismo causal y de las plaquetas como tal.

## 2. ANTECEDENTES

Las plaquetas fueron descubiertas por Bizzozero<sup>4</sup> en 1882, y a lo largo de la historia han sido consideradas como fragmentos citoplasmáticos anucleados provenientes de los megacariocitos.

Se han descrito varias funciones para las plaquetas, intervienen en el proceso de hemostasia y fibrinólisis y en la reparación-cicatrización de los tejidos lesionados. Sin embargo, a través del tiempo, estudios han demostrado que las plaquetas cumplen otra importante función como lo es intervenir en la defensa del organismo.<sup>5,6</sup> Se plantea que las plaquetas son activadas por diversos microorganismos, mediadores de la inflamación y complejos inmunes formados en los sitios de infección, lo que hace que sean una de las primeras células en llegar a los sitios afectados sirviendo como mediador para la activación de otras células inmunes y además liberan múltiples sustancias bactericidas.<sup>5,6</sup>

La interacción entre la plaqueta y la bacteria no tiene una fecha de primer reporte definida, pero el reporte más antiguo se publica en 1971 por los autores Clawson et al<sup>7</sup>, quienes con estudios experimentales con cepas comunes de bacterias enfrentadas con plaquetas humanas y de conejo, concluyeron que existía una interacción importante, donde las bacterias estimulaban la formación de agregados plaquetarios quedando luego, éstas atrapadas en grandes agregaciones. Las bacterias que interactúan con mayor frecuencia con las

plaquetas son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli*.<sup>8</sup>

En 2005, White<sup>9</sup>, en su publicación “Platelets are covercytes, not phagocytes: Uptake of bacteria involved channels of the open canalicular system”, menciona que la captación de bacterias por las plaquetas humanas es más similar a la ingestión de los mismos organismos por los neutrófilos, por medio del proceso de absorción bacteriana empleando ácido tánico como un trazador denso de electrones.

Cinco años más tarde, el autor Yeaman<sup>6</sup>, en su publicación “Interacciones bacteria-plaquetas: la virulencia se encuentra con la defensa del huésped” le da un papel más importante a la plaqueta, papel que se podría tener presente en el diagnóstico clínico del paciente. Desde múltiples perspectivas, las plaquetas son cada vez más reconocidas como células efectoras inmune innatas críticas, que también unen y facilitan la optimización de la inmunidad adaptativa.<sup>10</sup>

Para el año 2012, se publica un artículo por Riaz et al<sup>11</sup>, donde se demuestra a través de un estudio la capacidad de las plaquetas humanas para participar en la defensa del huésped contra las infecciones bacterianas: se determinó mediante la evaluación de su capacidad para matar a *Escherichia coli*. Se encontró que aunque tanto *Escherichia coli* opsonizada como no conjugada se asociaron con plaquetas, solo *Escherichia coli* opsonizada con IgG fueron eliminados eficientemente a menos que las plaquetas fueran activadas por un potente agonista. La actividad bactericida dependía de FcγRIIA, era sensible a la

citocalasina D, pero no se debía a metabolitos de oxígeno reactivos. Estos datos sugieren que las plaquetas pueden jugar un papel importante en la protección contra la infección.<sup>11</sup>

Autores como Garraud et al<sup>8</sup>, exponen en un estudio del 2013, la característica especial que tienen las plaquetas para actuar en procesos infecciosos, debido a la expresión de una serie de receptores (tipo TLR) y ligandos que permiten la unión plaqueta- microorganismo, facilitando la fagocitosis y posterior destrucción a través de la liberación de una serie de sustancias tóxicas para estos agentes infecciosos o la inhibición de la patogenicidad.

En ese mismo año, Michael et al<sup>12</sup>, explican que se pueden observar diferencias claves en la interacción bacteriana con las plaquetas tanto en la agregación como en el período de retraso entre las fases de contacto y de agregación irreversible. Por ejemplo, *Escherichia coli* logra una agregación plaquetaria considerablemente menos rápida y vigorosa.

En 2016, Lenehan et al<sup>13</sup>, exponen que la interacción de las bacterias con las plaquetas es vital en la patogénesis de la sepsis y otras infecciones fatales. Las plaquetas son parte del sistema inmune innato e interactúan con patógenos invasores en el torrente sanguíneo y se cree que el lipopolisacárido (LPS) juega un papel en esta interacción. Realizaron un estudio que demuestra por primera vez que el receptor scavenger CD36 y los receptores Toll-like; TLR2 y TLR4 / MD2 son receptores de plaquetas para la adherencia directa de *Escherichia coli* LPS a las plaquetas.

Un año más tarde, Matus et al<sup>14</sup>, estudiaron el bloqueo de TLR4 que resultó en una disminución de la activación plaquetaria, TF-PCA y TG, revelando la participación de este receptor inmune en la respuesta procoagulante de las plaquetas. Estos resultados proporcionan un nuevo mecanismo por el cual las personas con infecciones bacterianas tendrían una mayor incidencia de coágulos de sangre. Además, la identificación de TF y TLR4 plaquetarios como reguladores del efecto de *Escherichia coli* O111 podría representar un objetivo terapéutico novedoso para reducir las devastadoras consecuencias del trastorno hemostático durante la sepsis.

Para el 2018, en el artículo “Platelet Migration and Bacterial Trapping Assay under Flow”, Fan et al<sup>15</sup>, exponen que las plaquetas migran en sitios de infección in vitro e in vivo y destacan que las plaquetas utilizan su capacidad para migrar, recolectar y agrupar las bacterias unidas a fibrina que logran una eficaz captura a bacterias intravasculares. Finalmente proporcionan un protocolo detallado para el aislamiento de plaquetas de sangre humana y la observación microscópica de la migración de plaquetas y la captura de *Escherichia coli* bajo flujo.

### 3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

En este orden de ideas la pregunta de investigación que nos planteamos para el desarrollo de esta investigación es: ¿Cuál es la variación del recuento plaquetario en pacientes que cursan un proceso infeccioso por *Escherichia coli*?

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El punto de vista de que las plaquetas son reguladores de la trombosis ha cambiado gradualmente a medida que la participación de las plaquetas en la inflamación y en la respuesta del huésped a la infección aumenta.<sup>16</sup>

La actividad de las plaquetas es necesaria para la coagulación de la sangre, integridad vascular, vasoconstricción, su adherencia y agregación son indispensables para la formación del tapón hemostático que ocluye las roturas de los vasos pequeños.<sup>17</sup> Sin embargo, desde el siglo pasado algunos autores exponen que la plaqueta también tiene una acción inmune en procesos infecciosos ocasionados por diversos microorganismos.<sup>18</sup>

Se ha planteado que las plaquetas son activadas por diversos microorganismos, mediadores de la inflamación y complejos inmunes formados en los sitios de infección, lo que hace que sean una de las primeras células en llegar a los sitios afectados sirviendo como mediador para la activación de otras células inmunes y además liberan múltiples sustancias bactericidas que destruyen los microorganismos. También se han descrito otra serie de mecanismos de interacción entre las plaquetas y las bacterias que le dan más relevancia a la función inmune de las plaquetas.<sup>19</sup>

Basados en esta revisión, se ha observado que en pacientes que cursan una infección bacteriana ocasionada por *Escherichia coli*, el recuento plaquetario en el cuadro hemático del paciente tiende a presentar una trombocitopenia en el inicio

de la infección y una trombocitosis en el transcurso y resolución de la misma. Por esto se realizó un seguimiento al recuento plaquetario de pacientes hospitalizados con infección por *Escherichia coli*. Sería importante que el recuento plaquetario se emplee como un mecanismo de alarma en un posible inicio y resolución del proceso infeccioso.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la variación del recuento de las plaquetas como células con función inmune en procesos infecciosos en pacientes con patologías por *Escherichia coli* hospitalizados en una clínica de Bogotá D.C de julio 2018 a julio 2019.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener los recuentos plaquetarios de pacientes con infección por *Escherichia coli* de una base de datos en el periodo de julio de 2018 a julio 2019
- Realizar análisis estadístico de los recuentos plaquetarios.
- Comparar los recuentos de plaquetas de cada paciente para conocer las variaciones en los pacientes con *Escherichia coli* .

## 6. MARCO REFERENCIAL

### 6.1 Origen y características histológicas de las plaquetas

Las plaquetas o trombocitos, fueron observadas por primera vez en 1842, creyendo inicialmente que eran precursores de los glóbulos rojos. El investigador Schultze en 1865 fue el primero en describir las plaquetas como elementos formes de la sangre y sugerir su papel en la coagulación. En 1882, Bizzozero realizó estudios en sangre fresca y describió el papel de las plaquetas en la hemostasia.<sup>20</sup>

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos anucleados, formados a partir de los megacariocitos por fragmentación de su citoplasma en la médula ósea.<sup>21</sup> La síntesis de proteínas ocurre obligatoriamente durante el proceso de maduración, ya que la plaqueta madura no tiene núcleo y dura 4 a 5 días, siendo después liberadas al torrente sanguíneo. Su concentración en sangre varía entre 150.000 y 450.000 plaquetas/ $\mu$ l y su vida media es de 7 a 10 días, siendo posteriormente destruidas en el bazo por el sistema mononuclear fagocítico. La producción de plaquetas es regulada por la trombopoyetina a través de receptores específicos en los megacariocitos y en las plaquetas.<sup>21,22</sup> Si su concentración en sangre disminuye se presenta una trombocitopenia que se define como la disminución del número absoluto de plaquetas en la sangre periférica por debajo de 150.000 por  $\mu$ L, pero si su concentración aumenta se presenta una trombocitosis que es el aumento del número de plaquetas en sangre periférica por encima de 450.000  $\mu$ L. La trombocitosis puede clasificarse en dos formas:

• **Trombocitosis esencial** (TE) o clonal es una neoplasia mieloproliferativa (MPN) sin cromosoma filadelfia o BCR-ABL1 negativo. La TE parte de una mutación somática G1849T del dominio pseudoquinasa en el gen JAK2V617F, ubicado en el cromosoma 9p24.1 exón 14, encontrada un 50% de los casos. Se encuentra en la célula progenitora hematopoyética multipotente, en toda la descendencia mieloide, y en algunas de la linfoide como los linfocitos B y las células NK.<sup>23</sup>

• **Trombocitosis reactiva** (TR) o secundaria la cual es la más común de las trombocitosis y surge a partir de procesos patológicos inflamatorios e infecciosos. Se produce posterior a la liberación de citoquinas como IL-6, INF-G, TPO, IL-1, IL-4 e INF-A. Principalmente la IL-6, se ha relacionado con mayor producción hepática de TPO y estimulación de la megacariopoyesis, favoreciendo mayores cifras de plaquetas en sangre.<sup>23</sup> Esta liberación de citoquinas esta desencadenada por condiciones subyacentes, dentro de las cuales destacan en primera instancia infecciones de tracto respiratorio o meninges principalmente. También es frecuente en deficiencia de hierro, trombocitosis de rebote por alcohol u otros fármacos, daño tisular abundante como en cirugía, inflamación crónica.<sup>23</sup>

Los principales elementos citológicos de las plaquetas, como se puede apreciar en la figura 1, son:

- La membrana plasmática es una bicapa lipoproteína con una cubierta exterior de glicoproteínas, que funcionan como receptores de los agonistas fisiológicos de las plaquetas [ADP, Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), trombina, proteínas adhesivas [fibrinógeno, fibronectina, laminina, trombospondina, vitronectina, factor de von Willebrand (vWF)], así como fosfolípidos implicados en la agregación de plaquetas [Factor Activador de Plaquetas (PAF)] o en la actividad procoagulante [Factor Plaquetario 3 (PF-3)].<sup>24</sup> Estas glicoproteínas forman una cubierta exterior o «glicocálix» cuya composición varía según el grado de actividad de la célula, actuando como receptores y mediando en tres importantes funciones: la adhesión de las plaquetas a componentes de la matriz extracelular de la pared vascular, la agregación plaquetaria y la interacción de las plaquetas con otras células.<sup>25</sup>

- Las plaquetas presentan tres tipos de gránulos: los gránulos alfa, los gránulos densos y los lisosomas o gránulos  $\lambda$ .<sup>24</sup>

Los gránulos alfa son heterogéneos en cuanto a tamaño y forma. Su número varía entre 35 y 40, siendo éstos indicativo de la funcionalidad plaquetaria. Dentro de los gránulos alfa las plaquetas almacenan gran cantidad de proteínas, como factores de coagulación, quimiocinas, proteínas adhesivas, factores mitogénicos, proteínas antibacterianas, como las defensinas que son importantes moléculas efectoras del sistema inmune innato que se han detectado en muchas especies. Colectivamente, estas moléculas se conocen

como thrombocidins 1 y 2.<sup>3</sup> Los trombocidins son letales para una amplia gama de especies bacterianas, incluyendo *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Lactococcus lactis*. El hecho de que las plaquetas secreten tales proteínas antibacterianas de destrucción rápida, refuerza la noción de que las plaquetas pueden tener papeles directos en la protección del huésped infectado.<sup>3</sup>

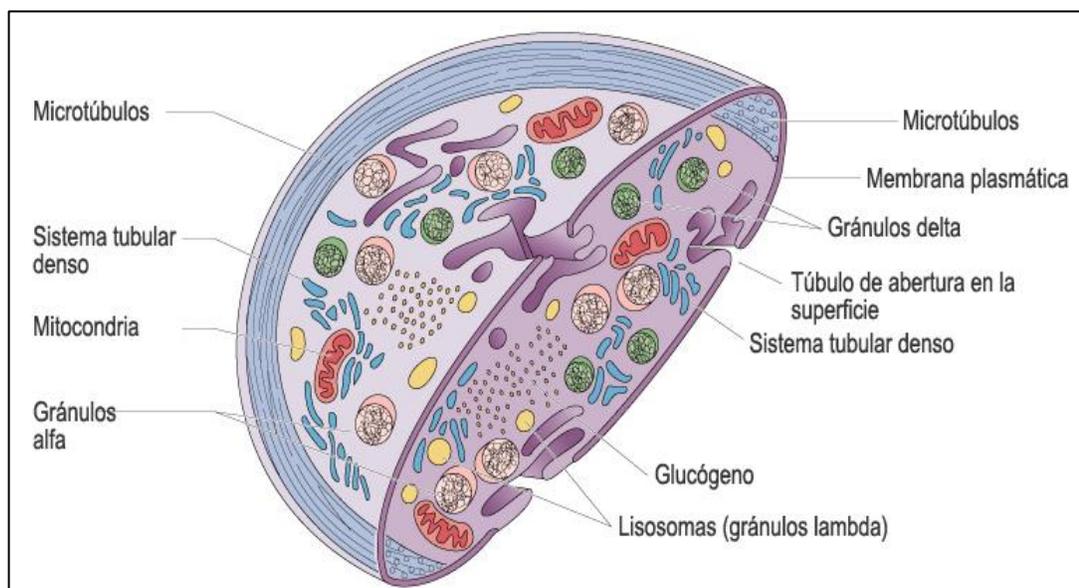
Los gránulos densos tienen un alto contenido en calcio, fósforo, serotonina, histamina, ADP y ATP.<sup>24</sup> Su presencia es más escasa en comparación con los alfa. Su tamaño oscila entre 200-300 nm, básicamente estos gránulos son pequeñas bodegas de serotonina, calcio y magnesio.<sup>24</sup>

Los lisosomas de las plaquetas tienen un diámetro pequeño de 175-250 nm, almacenan enzimas proteolíticas que contribuyen a la remodelación del trombo. Se clasifican en primarios y secundarios. Los lisosomas primarios son un tipo de orgánulo particular ya que en sus membranas expresa una glicoproteína 53 kDa que solo está expuesta en la superficie después de la activación de las plaquetas. Los lisosomas secundarios participan en la degradación citoplasmática autofágica y focal.<sup>24</sup>

- El sistema canalicular abierto está formado por canales ramificados conectados con la membrana externa, presentando unas características similares a ésta en cuanto a su composición.<sup>24</sup> Durante el proceso de secreción, se produce la fusión de las membranas de los gránulos intraplaquetarios con la membrana plasmática a través del sistema

canalicular abierto, lo que permite la exposición de antígenos internos en la superficie de la plaqueta. Estos gránulos son liberados de forma activa, por lo que su secreción se ve comprometida en casos de ruptura o fragmentación de la membrana plasmática secundaria a lisis celular.<sup>26</sup> El sistema tubular denso es un sistema de membranas que aparece en la vecindad de los microtúbulos y organelas. Regula la activación plaquetaria mediante el secuestro o liberación de calcio y contiene enzimas como la ATPasas y la adenilato ciclasa.<sup>24</sup>

- El citoesqueleto plaquetario contiene filamentos de actina y es el responsable del mantenimiento de la morfología celular.<sup>27</sup>



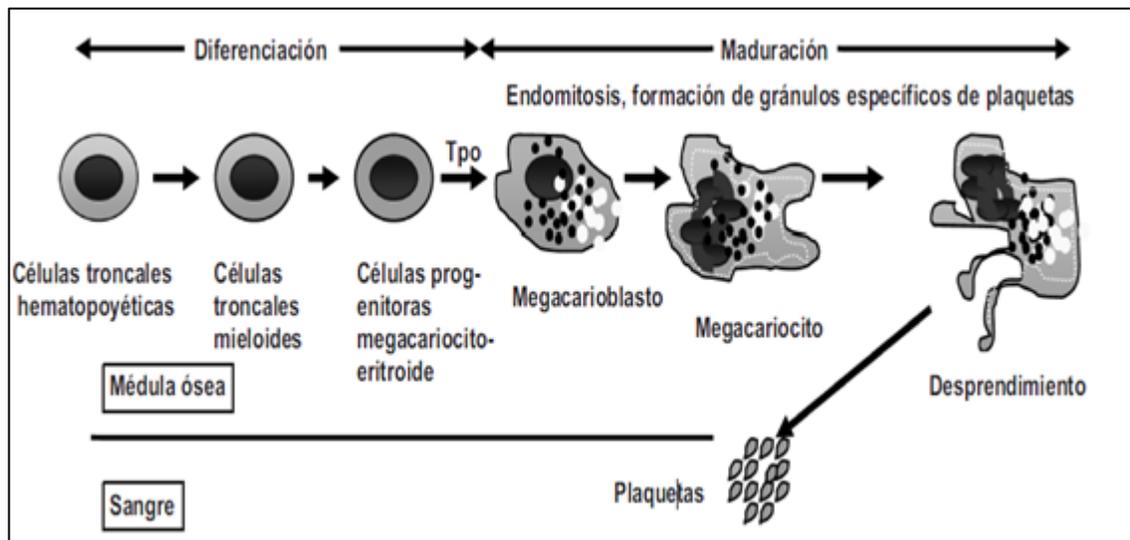
**Figura 1.** Esquema de la estructura de una plaqueta “Disseminated Intravascular Coagulation. Kitchens, Alving and Kessler. Consultative Hemostasis and Thrombosis”; 2002.

## 6.2 Génesis Plaquetaria

Las plaquetas no tienen ADN genómico, pero contienen ARN mensajero (ARNm) derivado de los megacariocitos y la maquinaria translacional necesaria para la síntesis de las proteínas. Las plaquetas circulantes tienen forma discoide, con dimensiones de aproximadamente 2.0–4.0 por 0.5  $\mu\text{m}$ , y un volumen medio de 7–11 fl.<sup>28</sup>

Las células hematopoyéticas se diferencian en megacariocitos mediante la exposición al factor de crecimiento específico trombopoyetina (Tpo), siendo el c-mpl su receptor.<sup>28</sup> En concreto, las células hepáticas tienen un receptor Ashwell Morrell (AMR) que reconoce un ligando presente solo en las plaquetas en mal estado que van perdiendo ácido siálico y mantienen un residuo de sacarosa. El receptor AMR del hepatocito reconoce el ligando de sacarosa de la plaqueta, se une a él y comienza la fagocitosis de la plaqueta por parte del hepatocito. En ese momento, se activa el sistema de señalización Jak-Stat, que genera la producción de trombopoyetina. Esta hormona “avisa” a la médula ósea para que comience a generar nuevas plaquetas.<sup>21,22</sup>

En la maduración (figura 2) de los megacariocitos tiene lugar un proceso de endomitosis, duplicación nuclear sin división celular, que genera ADN ploide (8N-128N). Las organelas citoplásmicas se organizan en dominios que representan a las plaquetas nacientes, demarcadas por una red de membranas plasmáticas revestidas.<sup>28</sup>



**Figura 2.** Megacariopoyesis “Trastornos de la función plaquetaria”; 2008.

### 6.3 Activación plaquetaria

En la activación plaquetaria se da una serie de modificaciones que afectan la plaqueta tanto en su morfología como en su función. En lo morfológico, las plaquetas pierden su configuración normal discoide y emiten pseudópodos por la activación del sistema contráctil del citoesqueleto. Pero las transformaciones más importantes que se producen por la activación son funcionales y van a ser éstas las principales responsables de los cambios en cuanto a adhesión, agregación y reclutamiento de plaquetas.<sup>10</sup> Estas funciones van a estar mediadas por un reordenamiento de las proteínas de la membrana plasmática, con un aumento de receptores de superficie para moléculas como trombina, ADP, colágeno y adrenalina (agonistas fisiológicos de la activación plaquetaria), y una liberación del contenido de los gránulos alfa que va a contribuir a una activación plaquetaria en cadena, así como al reclutamiento de plaquetas, células inflamatorias y

fibroblastos.<sup>10</sup>

La adhesión de las plaquetas al vaso lesionado constituye la primera etapa en la hemostasia primaria. El colágeno y el vWF son los elementos más importantes en la adhesión plaquetaria a través de receptores de membrana como la GP Ib/V/IX y la GP Ia/IIa.<sup>25</sup> La adhesión plaqueta-plaqueta se produce por interacciones entre el vWF, la fibronectina y la trombospondina, y en ella intervienen receptores como el GPIb, GPIc y GPIV.<sup>24,25</sup> La agregación plaquetaria se inicia con la interacción entre un inductor y un receptor específico en la membrana de la plaqueta, produciendo cambios morfológicos y bioquímicos que originan la formación de un agregado de plaquetas activadas. Cuando las plaquetas son expuestas a los agonistas que inician su activación expresan el complejo GP IIb/IIIa en su superficie, receptor que reconoce al fibrinógeno, al vWF, a la fibronectina y a la trombospondina, los cuales son usados como «puente» para unir plaquetas activadas entre sí.<sup>25</sup>

El reclutamiento plaquetario es una etapa importante en la secuencia de formación del trombo. En esta etapa, las plaquetas activadas liberan productos granulares o compuestos metabólicos que interaccionan con otras plaquetas y células del entorno favoreciendo el crecimiento del trombo. La activación y agregación plaquetaria son procesos calcio dependientes y requieren gran cantidad de energía, estando regulados principalmente por los niveles de AMPc que modulan la respuesta plaquetaria y regulan la disponibilidad de calcio.<sup>10</sup>

#### **6.4 Funciones de las plaquetas en el organismo humano**

La principal función de las plaquetas es su activa participación en la hemostasia, pero también liberan factores de crecimiento y proteínas que estimulan procesos cruciales en la reparación y regeneración tisular, interviniendo en la migración celular dirigida (quimiotaxis), proliferación y diferenciación celular, angiogénesis y otros mecanismos patológicos relacionados con la inflamación, la trombosis o las metástasis tumorales.<sup>10</sup>

- **Hemostasia y fibrinólisis**

La principal función de las plaquetas es su contribución en todas las fases de la hemostasia. Son las responsables de la formación del tapón plaquetario e intervienen de forma activa en la coagulación, retracción del coágulo, reparación de los tejidos dentro del coágulo y en la fibrinólisis de éste.<sup>10</sup> Además, el TXA2 y la serotonina liberados por los gránulos alfa inducen vasoconstricción. Cuando se produce una lesión vascular, las plaquetas se adhieren a las capas subendoteliales expuestas, son activadas y forman agregados plaquetarios en un proceso amplificado por la liberación de sustancias proagregantes. Además de constituir una parte fundamental del trombo hemostático, las plaquetas activadas liberan calcio, necesario para muchas fases de la coagulación.<sup>10</sup>

- **Función reparación-cicatrización**

Las plaquetas están implicadas en el mantenimiento y/o restablecimiento de la integridad de la pared del vaso, contribuyendo al proceso de reparación del endotelio en los lugares de lesión.<sup>10</sup> Las plaquetas son los iniciadores universales de casi todos los procesos de reparación tisular. La activación de las plaquetas libera muchos factores de crecimiento que inducen mitosis de células endoteliales

y fibroblastos, favorecen la angiogénesis y la quimiotaxis de otras células al lugar de la lesión, así como la liberación de otros factores. Sin embargo, la vida media de las plaquetas es muy corta y su efecto actúa sólo durante unos 3-4 días, por lo que la acción regenerativa ha de ser continuada por otras células productoras de factores de crecimiento como los macrófagos, cuya activación y atracción al lugar de la lesión es también mediada por las plaquetas.<sup>10</sup>

- **Función detoxificante**

Las plaquetas pueden captar diversas sustancias a partir del plasma y transportarlas, participando así en procesos de detoxificación. Un ejemplo de esta función es la captación y transporte de la serotonina, un potente vasoconstrictor, de los lugares de síntesis a las áreas de actuación o degradación metabólica.<sup>10</sup>

## **6.5 Infecciones bacterianas**

Las infecciones bacterianas ocurren cuando las defensas naturales del huésped se ven superadas por las bacterias invasoras. El componente principal de la defensa del huésped se ve afectado cuando el recuento o la función de neutrófilos es demasiado bajo, lo que pone al huésped en un gran riesgo de desarrollar una infección aguda. En personas con sistemas inmunes intactos, el recuento de neutrófilos aumenta durante la infección bacteriana.<sup>29</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de los patógenos más importantes por su resistencia a los antibióticos. Esta lista resalta a las bacterias gram negativas, por que resisten a múltiples antibióticos y tienen la

capacidad de transmitir material genético a otras bacterias para que tengan la capacidad de ser fármaco resistentes.<sup>30</sup>

Entre estas bacterias se incluye la *Escherichia coli*, bacteria que puede causar infecciones graves que puede invadir el torrente sanguíneo.

### **6.5.1. Transmisión de enfermedades bacterianas**

Es importante tener en cuenta que las bacterias como otros microorganismos tienen la capacidad de adaptarse a diferentes ambientes con el fin de sobrevivir. Dependiendo de las características de la bacteria, su transmisión puede darse de diversas formas. Por ejemplo, los patógenos respiratorios suelen transmitirse por vía aérea, mientras que los patógenos intestinales tienden a transmitirse a través del agua o los alimentos.<sup>29</sup>

El contagio de una persona a otra puede ocurrir por contacto directo, también se podría transmitir al entrar en contacto con sangre u otros fluidos de una persona infectada, en las relaciones sexuales o al compartir jeringas con agujas contaminadas, a través de la saliva al besarse o por vía aérea al inhalar las partículas líquidas que una persona infectada expulsa al toser o estornudar.<sup>29</sup>

También podemos adquirir una infección al consumir alimentos o agua contaminada. Asimismo, los insectos pueden transmitir bacterias patógenas a la comida, como ocurre con las moscas que, tras alimentarse de heces, transmiten microorganismos como *Salmonella* o *Escherichia coli* al posarse después en alimentos que consumimos. Por último, las infecciones bacterianas pueden transmitirse a través de objetos sin vida, como ropa de cama, toallas, juguetes o pomos de las puertas, si han estado en contacto con personas infectadas.<sup>29</sup>

## **6.6 Función inmunológica y defensiva de las Plaquetas**

Las plaquetas tienen un importante papel en la defensa tisular. Suelen ser las primeras células en llegar a los lugares de lesión o infección, donde son activadas por mediadores de la inflamación e inmunidad (inmuno complejos, inmunoglobulinas, factores del complemento) y actúan como agentes quimiotácticos de otras células del sistema inmunitario como leucocitos polimorfonucleares (PMN), monocitos y macrófagos.<sup>10</sup> Los PMN se adhieren a las plaquetas inmovilizadas produciendo una simbiosis que modula la capacidad bactericida y la acción “natural killer” de los PMN.<sup>10</sup>

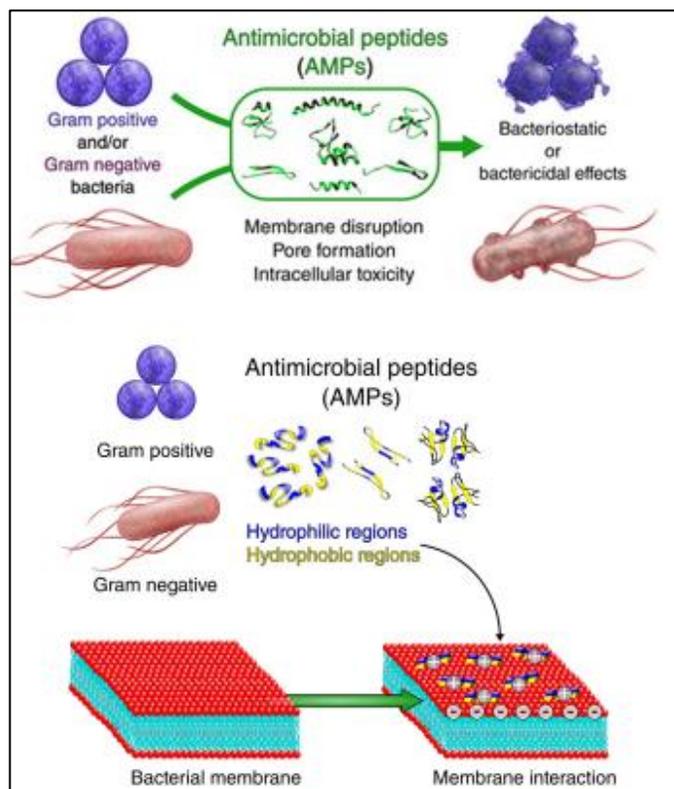
### **6.6.1 Defensa antimicrobiana del huésped**

Las plaquetas tienen una estructura y características funcionales que ayudan en la defensa del huésped. Las plaquetas expresan una gran variedad de receptores por lo que son altamente sensibles y responden a los agonistas asociados con la infección microbiana o la inflamación de los tejidos.<sup>24</sup>

Las plaquetas interactúan con patógenos directa e indirectamente a través de múltiples mecanismos celulares. Tras la desgranulación (los gránulos de la plaqueta se funden con la membrana de la plaqueta para liberar su contenido), las plaquetas secretan una impresionante variedad de péptidos en defensa del huésped que actúan como directos agentes antimicrobianos.<sup>24</sup> Los péptidos antimicrobianos (denominados proteínas microbicidas plaquetarias PMP o inducidas por trombina [tPMPs]) cuando se estimulan con microorganismos o

agonistas plaquetarios asociados con la infección se acumulan localmente en sitios de daño o infección endovascular, generando que los patógenos susceptibles a tPMP no sean capaces de proliferar o diseminarse por vía hematológica (figura 3).<sup>31</sup>

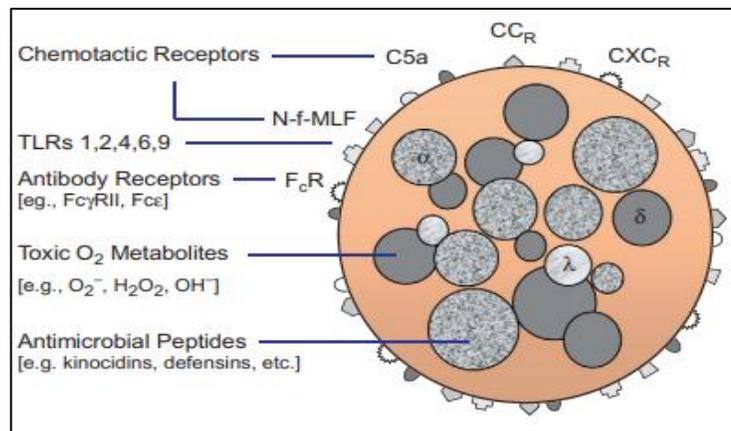
Por lo tanto, las plaquetas son cada vez más reconocidas como células efectoras claves para crear un puente entre la inmunidad innata y adaptativa.



**Figura 3.** Mecanismo de acción de los péptidos antimicrobianos “Antimicrobial peptides (AMPs): Ancient compounds that represent novel weapons in the fight against bacteria”; 2017.

El concepto de que las plaquetas pueden proteger contra la infección está respaldado por una serie de observaciones específicas relacionado con la

estructura y función de las plaquetas (figura 4). Por ejemplo, las plaquetas comparten antígenos de superficie comunes con fagocitos importantes como neutrófilos y monocitos.<sup>24</sup> Presentan el receptor FcγRII, el Receptor de Fcε para IgE, el receptor de proteína C reactiva, y el receptor de trombospondina CD36 (plaquetas GPIV).<sup>24</sup> También se ha evidenciado que las plaquetas expresan receptores de tipo toll (TLR) que pueden detectar patrones estructurales muy específicos característicos de microorganismos patógenos.



**Figura 4.** Propiedades estructurales y funcionales indicativas de sus múltiples funciones en defensa antimicrobiana del huésped “Antimicrobial Host Defense”; 2013.

Clemetson y et al<sup>32</sup>, mostraron que las plaquetas humanas expresan cistina funcional, receptores de quimiocinas (CCR) CCR1, CCR3, CCR4 y receptores de quimiocinas cistina-X-cistina (CXCR), como CXCR4. Además, como los fagocitos, el citoplasma plaquetario es rico en gránulos que contienen moléculas bioactivas. Finalmente la integrina específica de plaquetas αIIbβ3 (GPIIb/IIIa) es un heterodímero que consiste de una subunidad αIIb y una β3. Es la más abundante

glicoproteína en la superficie de las plaquetas y se une a los ligandos que contienen una secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) como el fibrinógeno, vWF, fibronectina y vitronectina, permitiendo así la estabilidad en las interacciones plaqueta-plaqueta y adherencia a la matriz extracelular.<sup>33</sup>

Todo esto demuestra que las plaquetas poseen características estructurales consistentes con un papel en la defensa antimicrobiana del huésped.

### **6.6.2 Interacción Plaqueta – Patógenos**

Las plaquetas interactúan directa e indirectamente con los patógenos. Al igual que las células dendríticas, los macrófagos y otras células innatas, las plaquetas detectan patrones moleculares de patógenos a través de interacciones específicas receptor-ligando.<sup>34</sup>

Los receptores tipo Toll (TLR) detectan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) como señales características de infección y estructuralmente, los TLR son miembros de la superfamilia IL-1 / TLR, cuyos miembros contienen un receptor de peaje IL-1 Domain. En este sentido, los TLR son detectores del sistema de alerta temprana para la inducción rápida de la inmunidad innata.<sup>34</sup>

Recientemente, el descubrimiento de que las plaquetas expresan TLR ha confirmado aún más su importante papel en el sistema inmune innato.

#### **6.6.2.1 Interacción Plaqueta – virus**

Existen evidencias que corroboran el hecho de que los virus interactúan y son internalizados por las plaquetas.<sup>35</sup> Por ejemplo los virus de: influenza, sarampión, enfermedad de Newcastle, y virus del herpes son fagocitados por las plaquetas.<sup>36</sup>

Los virus se adhieren a las plaquetas humanas a través de interacciones electrostáticas y provoca que las plaquetas empiecen su desgranulación.<sup>36</sup>

Algunos investigadores informan que la replicación viral ocurre dentro del citoplasma de la plaqueta, debido al vigoroso estado metabólico de estas células.

Después de la internalización, aparecen antígenos virales en la superficie de las plaquetas como por ejemplo, la hemaglutinina del virus de la influenza se expresa como un complejo unido a la membrana en la superficie de las plaquetas.<sup>36</sup>

Las posibles consecuencias de las interacciones plaquetarias con patógenos virales es un fenómeno intrigante, pero poco comprendido. Por ejemplo, la trombocitopenia es frecuentemente asociada con infección viral y ocurre a través de uno de dos mecanismos:(a) Aumento de la lisis o destrucción de plaquetas debido a una lesión inducida por virus o (b) destrucción de plaquetas infectadas por virus por mecanismos inmunes.<sup>36</sup>

Antígenos virales, complejos de plaquetas virales y los niveles excesivos de IgG presentes en la superficie plaquetaria están asociados a las condiciones que necesita la plaqueta para destruirlos a través del sistema reticuloendotelial. Además, las plaquetas que exhiben niveles suficientemente altos de IgG unida a la

superficie o antígenos virales pueden destruirlos mediante la activación de la vía clásica o alternativa de fijación del complemento, respectivamente.<sup>36</sup>

#### **6.6.2.2 Interacción Plaqueta – Hongos**

La interacción de las plaquetas con hongos patógenos sigue siendo un área que requiere mucha atención. Esta visión se ve subrayada por la aparición de hongos como *Candida albicans* predominante en aislamientos tomados en el entorno nosocomial.<sup>37</sup>

Es posible que los hongos patógenos con su tendencia a causar infecciones intravasculares, pueden eludir las funciones antimicrobianas de las plaquetas y destruir estas células para adherirse al endotelio vascular.<sup>37</sup>

Todo esto muestra que aunque los hongos interactúan con las plaquetas, el papel de esta interacción en la patogénesis fúngica está aún por determinarse.

#### **6.6.2.3 Interacción Plaqueta – Protozoos**

La interacción de las plaquetas con los protozoarios es quizás la interacción de plaquetas mejor estudiada. Por ejemplo, las plaquetas humanas interactúan con una variedad diversa de protozoos, incluyendo *Schistosoma mansoni*, *microfilarias* como *Dipetalonema viteae* y *Brugia malayi*, *Toxoplasma gondii*, *Tripanosoma cruzi*, así como *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*.<sup>38</sup>

Se cree que las interacciones con estos patógenos requieren IgE específica y en estudios paralelos utilizando radiomarcador IgE se demostró que las plaquetas

poseen aproximadamente 1,000 receptores de IgE de alta afinidad que interactúan con protozoos específicamente a través de este receptor.<sup>39</sup>

Las plaquetas también contribuyen a la defensa antimicrobiana del huésped contra la infección por protozoos a través de mecanismos que incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.<sup>39</sup>

#### **6.6.2.4 Interacción Plaqueta – Bacterias**

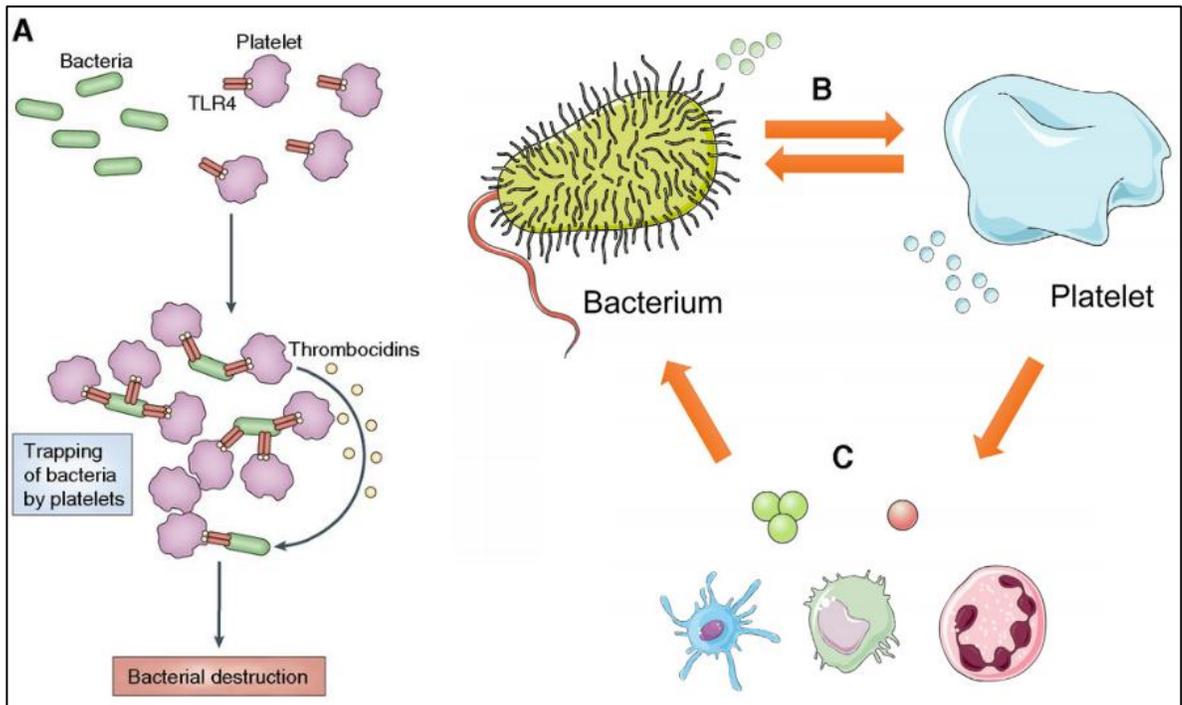
Las plaquetas interactúan directa e indirectamente con las bacterias tanto in vitro como in vivo. Las bacterias son capaces de unirse, agregarse, e inducir la desgranulación secretora de plaquetas.<sup>11</sup>

La secuencia de eventos asociados con la interacción plaqueta-bacteria se desarrolla sucesivamente y en fases distintas: (a) contacto, (b) cambio de forma, (c) agregación temprana, y (d) agregación irreversible.<sup>11</sup>

Durante este proceso, las plaquetas experimentan un cambio de forma: de discoides lisas pasan a forma ameboide con pseudopodos.<sup>40</sup> Este cambio ocurre antes del inicio de la agregación plaquetaria.

La literatura describe tres tipos de interacción entre bacteria y plaqueta (figura 5) : (A) la unión por medio de proteínas de membrana de la bacteria y receptores plaquetarios a través de ligandos, (B) interacción directa por la secreción de productos bacterianos (como toxinas) que interactúan con los receptores plaquetarios y (C) una interacción indirecta que tiene lugar a través de proteínas

plasmáticas como vWF o fibrinógeno, así como la activación o colaboración con células inmunes como células dendríticas, macrófagos (células de Kupffer) y neutrófilos.<sup>33</sup>



**Figura 5.**Tipos de interacción entre bacteria y plaquetas.” Platelets and infection”; 2016.

Las plaquetas pueden interactuar con los patógenos a través de varios receptores. Por ejemplo, las integrinas GPIIb-IIIa y GPIb $\alpha$  están involucradas en la unión de *Staphylococcus* y *Streptococcus*, ya sea directamente o mediante moléculas de plasma como el factor von Willebrand, fibrinógeno o fibronectina.<sup>24</sup> Asimismo, el receptor Fc $\gamma$ RIIa en asociación con GPIIb – IIIa interactúan con *Escherichia coli* para que active las plaquetas y es una vía adicional para *Staphylococcus* y *streptococcus*.<sup>24</sup>

Entre todos estos receptores, la familia TLR (Tabla 1.) parece ser de particular interés por su implicación en la inmunidad innata. Los TLR son sensores de patrones moleculares que se expresan genéricamente por patógenos infecciosos. Se ha descrito la presencia y funcionalidad de TLR en ratones y humanos (TLR2 / TLR1 / TLR6 / TLR4) como dentro de las plaquetas (TLR3, TLR7 y TLR9).<sup>24</sup>

TLR	Localización	Agonista derivado de patógeno
TLR1 y TLR2	Extracelular	Bacteria: peptidoglicano, lipoproteínas, ácido lipoteicoico Hongo: zymosan
TLR2 y TLR6	Extracelular	Bacteria: lipoproteínas
TLR 3	Intracelular	Virus: ARN de doble cadena
TLR 4	Extracelular	Bacteria: lipopolisacáridos Virus: proteína de fusión del virus sincial respiratorio Hongo: manan Protozo: glucoinositolfosfolípidos
TLR 5	Extracelular	Bacteria: flagelina
TLR 7 y TLR 8	Intracelular	Virus: ARN monocatenario
TLR 9	Intracelular	Bacteria: ADN oligodesoxinucleótidos con motivos CpG Virus: ADN oligodesoxinucleótidos con motivos CpG Protozo: ADN oligodesoxinucleótidos con motivos CpG, haemozina
TLR 11	Extracelular	Bacteria uropatógena Protozo: molécula tipo profilina

**Tabla 1.** Receptores similares a Toll. Bases Moleculares de la Sepsis”;2014

### 6.6.3. Plaquetas y Sepsis

La sepsis generalmente se define como una sospecha de infección más un parámetro adicional (por ejemplo, fiebre / hipotermia, frecuencia cardíaca elevada, leucocitosis / leucopenia). La sepsis grave es la sepsis más la insuficiencia orgánica y el shock séptico se especifican como hipotensión o hiperlactatemia además de sepsis.<sup>33</sup>

Anteriormente se pensaba que, durante la sepsis severa, el sistema inmunológico causaba estragos, pero la situación es mucho más compleja ya que hay respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias que apuntan a eliminar el agente infeccioso y restringir la reacción inmune respectivamente. Ambas respuestas deben ser delicadamente equilibradas para minimizar el daño colateral al tejido a través de reacciones proinflamatorias excesivas, mientras que la hipoinflamación puede ser tan peligrosa como una mayor susceptibilidad a infecciones secundarias.<sup>41</sup> Otras características llamativas de la sepsis severa son la coagulación diseminada intravascular y trombocitopenia.<sup>41</sup>

Un estudio reciente muestra que la inducción de trombocitopenia en un ratón modelo derivada de sepsis por neumonía condujo a una supervivencia gravemente deteriorada y mayor crecimiento bacteriano en sangre, pulmones y otros órganos.<sup>42</sup> La trombocitopenia grave también causó hemorragia en el lugar de la infección.<sup>42</sup> Estos hallazgos se confirmaron en un estudio muy reciente que siguió a más de 900 pacientes con sepsis y los agrupó de acuerdo con sus recuentos de plaquetas al ingresar a la unidad de cuidados intensivos.<sup>43</sup>

Sorprendentemente, ambos grupos con recuentos de plaquetas muy bajos o intermedios mostraron un aumento significativo de la mortalidad a los 30 días. Además, los recuentos de plaquetas muy bajos se asociaron con un aumento de los niveles de citoquinas y una mayor activación de las células endoteliales, lo que sugiere una correlación entre el recuento de plaquetas y el pronóstico durante la sepsis grave.<sup>43</sup>

## 6.7 Interacción Plaqueta - *Escherichia coli*

*Escherichia coli* es una bacteria que generalmente se encuentra en varios entornos, incluidos diversos alimentos, el suelo y los intestinos de los animales. Si bien la mayoría de las cepas de *Escherichia coli* son inofensivas (y también importantes en el tracto intestinal humano), otras son dañinas y pueden causar graves consecuencias para la salud.<sup>44</sup>

Además de la intoxicación alimentaria que puede causar diarrea y otros problemas en el sistema digestivo, las cepas dañinas de *E. coli* pueden causar:

- Infección del tracto urinario
- Neumonía
- Enfermedad respiratoria

Síndromes clínicos	<i>Escherichia coli</i> patógenas
Enteritis/ enfermedad diarreica	<i>E. coli</i> enteropatógena - EPEC <i>E. coli</i> enterohemorrágica - EHEC <i>E. coli</i> enterotoxigénica, ETEC <i>E. coli</i> enteroagregativa - EAEC <i>E. coli</i> enteroinvasiva - EIEC <i>E. coli</i> adherente difusa - DAEC2
Infecciones del tracto urinario	<i>E. coli</i> uropatógena - UPEC
Sepsis/meningitis	MNEC

**Tabla 2.** Patotipos de *Escherichia coli* implicados en enfermedades.” *Escherichia coli*”; 2018.

*Escherichia coli* es la especie bacteriana más común de la microbiota intestinal; se presenta como un comensal del intestino humano pocas horas después del nacimiento. Es raro encontrar cepas comensales asociadas a enfermedad, pero

existen varios patotipos de *Escherichia coli* implicados en un amplio espectro de enfermedades agrupados en tres síndromes clínicos (Tabla 2.).<sup>44</sup>

A su vez las cepas de *Escherichia coli* causantes de diarrea se han agrupado en seis tipos patógenos (Tabla 3.), cada uno definido por sus propiedades de virulencia: *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC), enterotoxigénica (ETEC), enterohemorrágica (EHEC), enteroinvasiva (EIEC), con adherencia difusa (DAEC) y enteroagregativa (EAEC). Cada uno de los grupos patógenos de *E. coli* presenta características distintivas relacionadas con su epidemiología, patogénesis, manifestaciones clínicas y tratamiento.<sup>44</sup>

Patotipos	EPEC	ETEC	EIEC	EHEC	EAEC
Edad afectada	Lactantes	Mayores de cinco años	Todas las edades	Todas las edades	Todas las edades
Tipo de diarrea	Secretora	Secretora	Inflamatoria	Inflamatoria	Persistente y aguda
Serotipos o serogrupos	O26:H11 O55:H6 O86:H34 O111:H2 O114:H O127:H9	O6:H11 O8:H9 O11:H 27 O20:NM O25:H42 O78:H11	O28ac:NM O29:NM O112ac:NM O115:NM O124:H30	O26:H11 O45:H2 O111:H8 O121:H19 O157:H7	O44:H18 O55 O111 O125 O126 O128
Factor de virulencia	Adherencia localizada  Adherencia íntima  Esfacelamiento	Enterotoxinas ST y/o LT  Factores antigénicos de colonización	Invasividad	Citotoxinas similares a la toxina shiga	Adherencia agregativa  Toxinas Pet y Pic  Sideróforos
Distribución geográfica	Niños menores de 2 años Distribución mundial	Mundial	Países en vías de desarrollo	Mundial	Mundial
Codificación de virulencia	Plásmidos de 60 mDa Genes <i>eae</i> cromosomales	Plásmidos de 60 mDa	Plásmido de 130 mDa	Fagos	Plásmidos de 60 mDa

**Tabla 3.** Características de los patotipos de *Escherichia coli* diarreogénica para el humano. " *Escherichia coli*"; 2018.

*Escherichia coli* es el microorganismo más implicado en infecciones nosocomiales y el aislamiento de cepas productoras de BLEE se sitúa en torno al 10%.<sup>45</sup> Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), también llamadas de espectro ampliado (BLEA), son enzimas producidas por los bacilos Gram negativos, fundamentalmente enterobacterias -especialmente frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*-, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar, además de a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam.<sup>46</sup>

Al ser bacterias Gram negativas, *Escherichia coli* tiene una membrana externa que está compuesta de fosfolípidos y lipopolisacáridos que son ligandos bien caracterizados de TLR4.<sup>47</sup>

Las bacterias pueden interactuar con las plaquetas utilizando mecanismos diferentes: destrucción por activación de receptores tipo toll, una interacción directa por secreción de productos bacterianos y una interacción indirecta que tiene lugar a través de proteínas plasmáticas como vWF o fibrinógeno. La *Escherichia Coli* en su mayoría interactúa con la plaqueta por activación de receptores tipo Toll.<sup>24</sup>

Un estudio muestra que la proteína defensin alfa 1 (DEFA1) está presente en las plaquetas de sangre periférica y en la línea celular de leucemia megacarioblástica

(MEG-01). DEFA1 se localiza conjuntamente con gránulos  $\alpha$  de plaquetas y en la superficie de las plaquetas tiene actividad antibacteriana contra la bacteria *Escherichia coli*.<sup>48</sup>

Las *Escherichia coli* O157:H7 produce la toxina Shiga que interviene en la activación plaquetaria. A menudo esta toxina causa síndrome hemolítico urémico (SHU) que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Se demostró que esta toxina se une a las plaquetas humanas a través del receptor glicolípido globotriaosil ceramida (Gb3) y a un glicolípido plaquetario menor llamado banda 0,03. Además, se observó que la unidad de unión de Shiga interactúa con la superficie plaquetaria que conduce a la internalización de la toxina y a la agregación plaquetaria en fibrina mejorada.<sup>49</sup>

Una vez la *Escherichia coli* se adhiere a la fibrina, las plaquetas activadas utilizan integrinas  $\alpha IIb\beta 3$  (receptor de fibrinógeno plaquetario) para probar la resistencia de su microambiente local. Las plaquetas que migran recolectan y agrupan las bacterias unidas a la fibrina logrando una captura bacteriana intravascular eficiente. En contraste con los fagocitos como con los neutrófilos, las plaquetas encierran las bacterias atrapadas dentro de un agregado o actúan como "covercytes" que no internalizan las bacterias recolectadas, si no que las acumulan en su superficie dentro de las invaginaciones de la membrana plasmática. Cuando se exponen al estrés, las plaquetas in vitro se unen fuertemente a las bacterias acumuladas.<sup>9</sup>

## **6.8 Transfusiones de plaquetas como coadyuvantes en el tratamiento de infecciones**

Las transfusiones de plaquetas se usan comúnmente para tratar pacientes críticamente enfermos con trombocitopenia.<sup>50</sup>

Las transfusiones de componentes plaquetarios tienen dos indicaciones principales, dirigidas a ser curativas o profilácticas. Se administran transfusiones curativas a los pacientes que presentan sangrado activo y recuentos de plaquetas bajos o muy bajos (en circunstancias excepcionales, el recuento de plaquetas puede ser normal, pero las plaquetas no son funcionales) o pérdida masiva de sangre.<sup>51</sup> Las transfusiones curativas no están en discusión, a diferencia de los protocolos y el tiempo de otras transfusiones de componentes sanguíneos [concentrados de glóbulos rojos (RBCC) y plasma fresco] y / o derivados de la sangre, como el concentrado de complejo de protrombina o el fibrinógeno.<sup>51</sup> Sin embargo, no hay consenso sobre las transfusiones profilácticas, aunque muchos profesionales aún recomiendan no exponer a los pacientes en riesgo a sangrar.

Los umbrales para transfusión y las cantidades de plaquetas transfundidas varían constantemente en diferentes países y con diferentes sistemas. En breve, la transfusión de plaquetas proporciona un beneficio a los pacientes y previene el sangrado y el deterioro de otras condiciones clínicas graves.<sup>50</sup>

Está bien establecido que las plaquetas pueden internalizar los objetivos recubiertos con IgG; sin embargo, se debate si la fagocitosis de bacterias es realmente un mecanismo importante para la defensa del huésped. Aunque las

plaquetas almacenan sustancias bactericidas en sus gránulos  $\alpha$ , los gránulos  $\alpha$  están diseñados para ser liberados y es poco probable que las bacterias fagocitadas se transporten dentro de la plaqueta hacia el gránulo  $\alpha$ .<sup>51</sup> Se propone un mecanismo alternativo, donde las plaquetas cubren las bacterias al extender ampliamente sus membranas y luego contraerlas activamente, centralizando así las bacterias hasta que están muy cerca de los gránulos de las plaquetas, donde se almacenan las sustancias con potencial antibacteriano.<sup>52</sup> Cuando se alcanza un umbral de concentración de señales de activación de las plaquetas debido a la interacción de las plaquetas con las bacterias opsonizadas, las plaquetas activadas liberan sus gránulos  $\alpha$  preferentemente en el sitio de las bacterias, alcanzando así localmente altas concentraciones de sustancias antibacterianas. Este fenómeno es similar a la perforina formadora de poros liberada de los gránulos en la sinapsis inmunológica potenciada por los linfocitos T citotóxicos.<sup>53</sup>

En conclusión, la transfusión de plaquetas es generalmente segura y en gran medida beneficiosa para los pacientes porque al aumentar su recuento las plaquetas ayudan en la defensa del huésped en este caso en un proceso infeccioso.

## 7. DISEÑO METODOLÓGICO

### 7.1 Tipo de Estudio

Estudio Retrospectivo – Observacional

### 7.2 Universo, Población, Muestra

**Universo (población):** El universo de estudio está dado por la población del recuento de plaquetas de pacientes que han presentado infección por *Escherichia coli*.

**Muestra:** Resultado del recuento de plaquetas de pacientes que han presentado infección por *Escherichia coli* que se encontraban hospitalizados en una clínica de Bogotá entre julio de 2018 a julio de 2019 con previa autorización del sitio donde se realizará el estudio.

### 7.3 Hipótesis, Variables

**Hipótesis:** Las plaquetas tienen una función inmune en las infecciones por *Escherichia coli*, lo que origina la variación del recuento plaquetario, disminuyendo el número del recuento de plaquetas al inicio de la infección y aumentando el número de plaquetas en el desarrollo y resolución de la misma hasta llegar a una trombocitosis.

#### Variables

- **Variable dependiente:** Infección por *Escherichia coli*
- **Variable independiente:** Edad, Nivel de Recuento de Plaquetas

#### **7.4 Técnicas y Procedimientos**

Los datos se obtuvieron de información registrada en una base de datos del software WHONET que utiliza el laboratorio clínico que entra en estudio, con previa autorización de las directivas del mismo y manteniendo los términos de confidencialidad de la institución.

El consentimiento informado en este caso no se utilizó teniendo en cuenta que en ningún momento se empleó los datos personales de los pacientes.

WHONET es un programa para el manejo de bases de datos y la administración de resultados del laboratorio de microbiología. Sus objetivos son:

- Aumentar el uso local de los datos del laboratorio.
- Promover la colaboración entre diferentes centros a través del intercambio de datos.

El desarrollo del programa se ha enfocado en el análisis de datos, especialmente de los resultados de las pruebas de sensibilidad y resistencia a antibióticos.

Las herramientas analíticas de WHONET pueden facilitar:

- La selección de agentes antibacterianos.
- La identificación de brotes intrahospitalarios.
- El reconocimiento de problemas de control de calidad.

Se obtuvo acceso a la base de datos del área de microbiología y se realizó un filtro inicial: pacientes hospitalizados con infección por *Escherichia coli* entre julio de 2018 a julio de 2019, se obtuvo 948 resultados de pacientes de ambos sexos entre

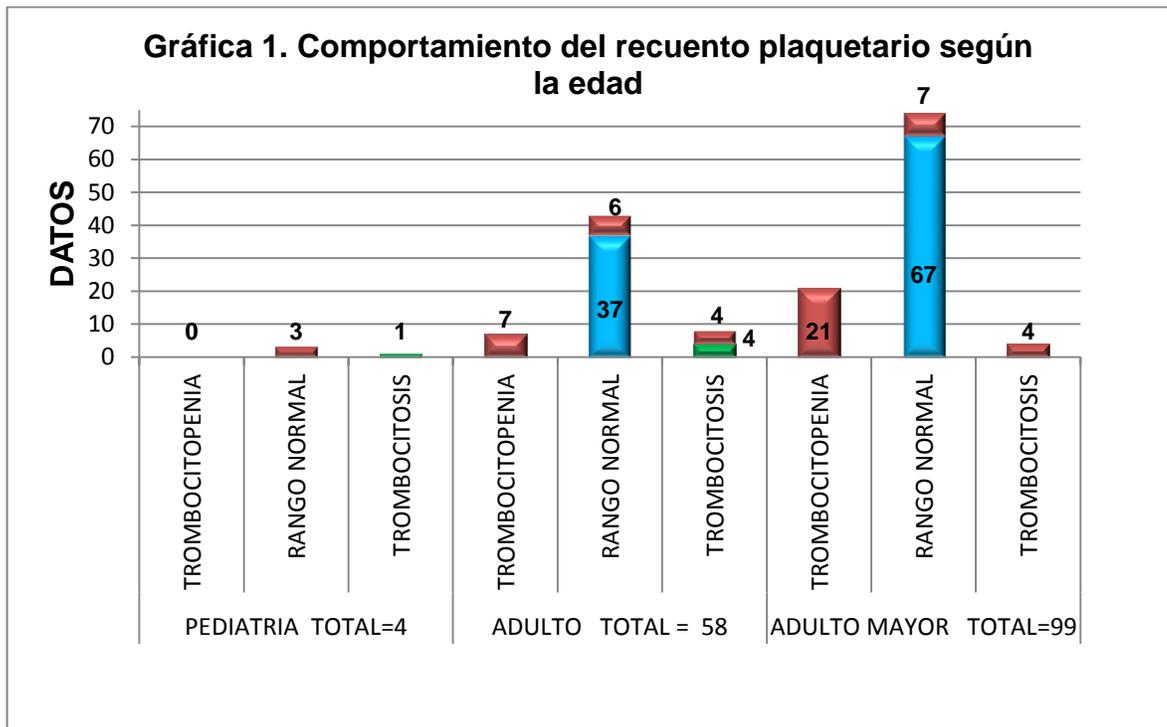
pediátricos, adultos y adulto mayor. Se consideró como pediátrico pacientes de 6 meses a 17 años, adulto de 18 a 60 años y adulto mayor de 61 años en adelante durante el periodo de 12 meses. Los datos se consignaron en una tabla de Excel que nos mostraba: número de registro clínico, sexo, edad, muestra, servicio de hospitalización, fecha de identificación de *Escherichia coli*. Se realizó un segundo filtro a la tabla que se obtuvo y se eliminaron los pacientes que se encontraban en el servicio de trasplante de medula ósea, porque dentro del tratamiento esta llevarlos a aplasia medular.

Se ingresó al sistema y con el registro clínico de cada paciente con infección por *Escherichia coli* se revisaron los resultados de los cuadros hemáticos, específicamente el recuento de plaquetas desde el día en que se confirmó la infección. Finalmente, en la tabla se van registrando los recuentos de plaquetas y se van eliminando los pacientes que no se les realizó cuadro hemático o tenían resultados de cuadros hemáticos con diferencia de más de 8 días. Después de realizar estos filtros se dejó 161 pacientes que reunían los criterios para hacer el análisis: infección por *Escherichia coli* y trombocitopenias y/o trombocitosis .

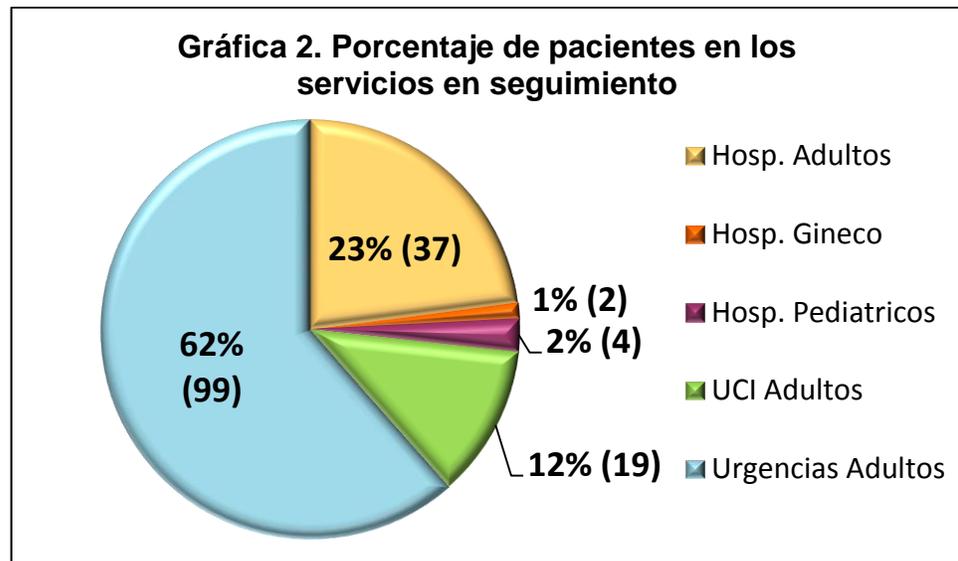
A continuación, se analizaron las tablas de Excel con los datos ordenados y se procedió a graficar por variación del recuento plaquetario: trombocitopenia ( $\leq 150 \times 10^3 \mu\text{l}$ , rango normal  $(150-450 \times 10^3 \mu\text{l})$  y trombocitosis ( $\geq 450 \times 10^3 \mu\text{l}$ ) y por rangos de edad: menores de 18 años, de 18 a 60 años y mayores de 60 años.

## 8. RESULTADOS

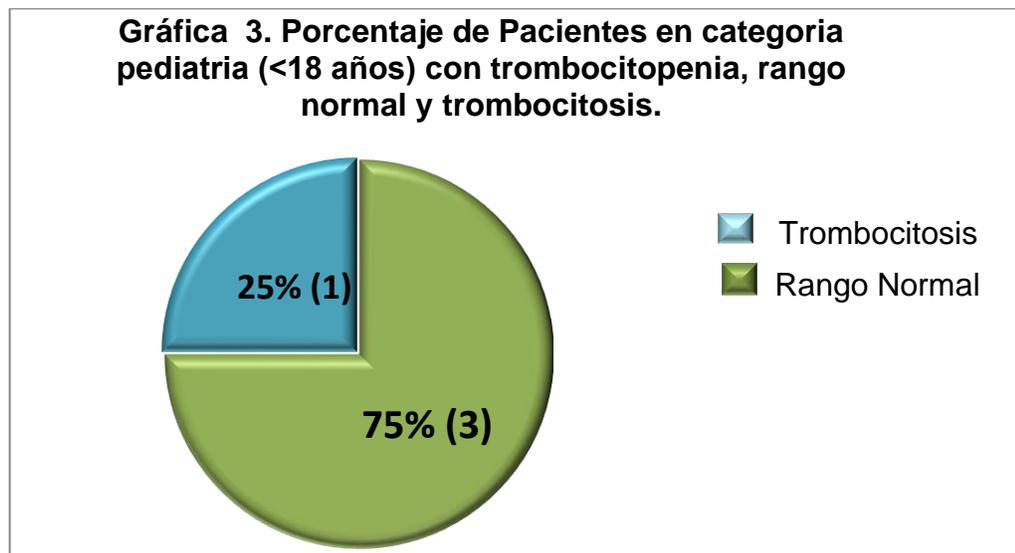
Se obtuvo como muestra 161 pacientes con rangos de edad que oscilaban entre 6 meses y 92 años (4 pacientes de pediatría <18 años, 58 pacientes adultos de entre 18 - 60 años y 99 pacientes adulto mayor >60 años que se clasificaron por el comportamiento del recuento plaquetario. (Gráfica 1).



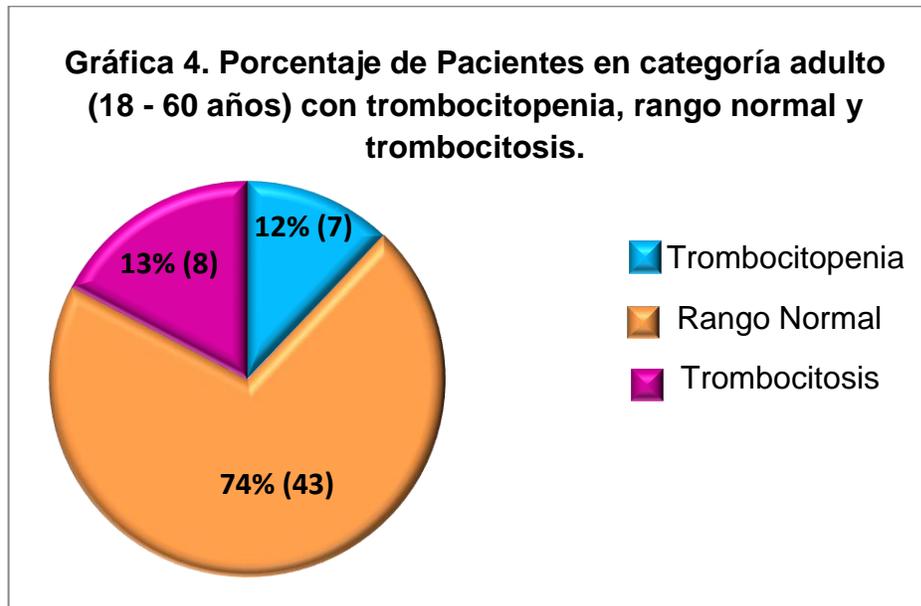
Los 161 pacientes en seguimiento, el 62% (99 pacientes) pertenecían al servicio de urgencias de adultos, el 23% (37 pacientes) se encontraban en hospitalización de adultos, un 12% (19 pacientes) hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos de adultos (UCI), 2% (4 pacientes) en hospitalización pediatría y el 1% (2 pacientes) restante estaba en hospitalización ginecología (Gráfica 2).



En la categoría de pediatría se observó que 3 pacientes (75%) presentaban un recuento de plaquetas dentro del rango normal  $150 - 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  y un paciente (25%) tenía trombocitosis  $> 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  (Gráfica 3).



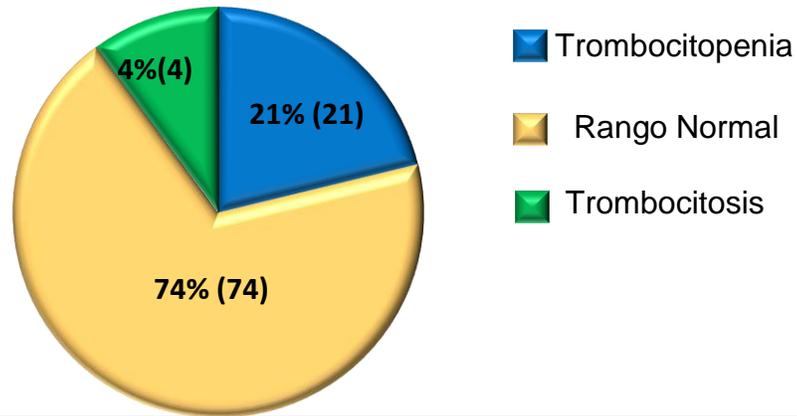
En la categoría adulto se observó que 7 pacientes (12%) presentaban trombocitopenia  $< 150 \times 10^3 \mu\text{l}$ , 43 pacientes (74%) presentaban un recuento de plaquetas dentro del rango normal  $150 - 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  y 8 pacientes (13%) tenia trombocitosis  $> 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  (Gráfica 4).



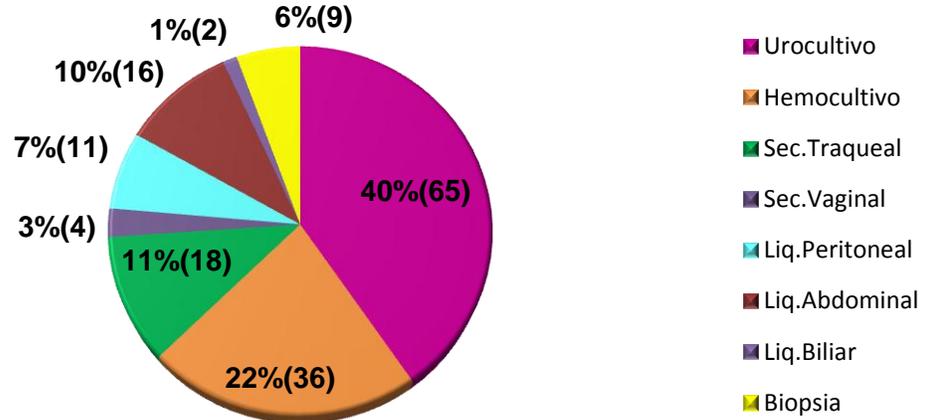
En la categoría adulto mayor se observó que 21 pacientes (21%) presentaban trombocitopenia  $< 150 \times 10^3 \mu\text{l}$ , 74 pacientes (74%) presentaban un recuento de plaquetas dentro del rango normal  $150 - 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  y 4 pacientes (4%) tenían trombocitosis  $> 450 \times 10^3 \mu\text{l}$  (Gráfica 5).

Basados en los datos recopilados se observó la variedad de muestras tomadas en las que se identificó como patógena causal de la infección *Escherichia coli*. Se observó que un 40%(65) de las muestras se aislaron de urocultivos y un 22%(36) se aisló de hemocultivos (Gráfica 6).

**Gráfica 5. Porcentaje de Pacientes en categoría adulto mayor (>60 años) con trombocitopenia, rango normal y trombocitosis**



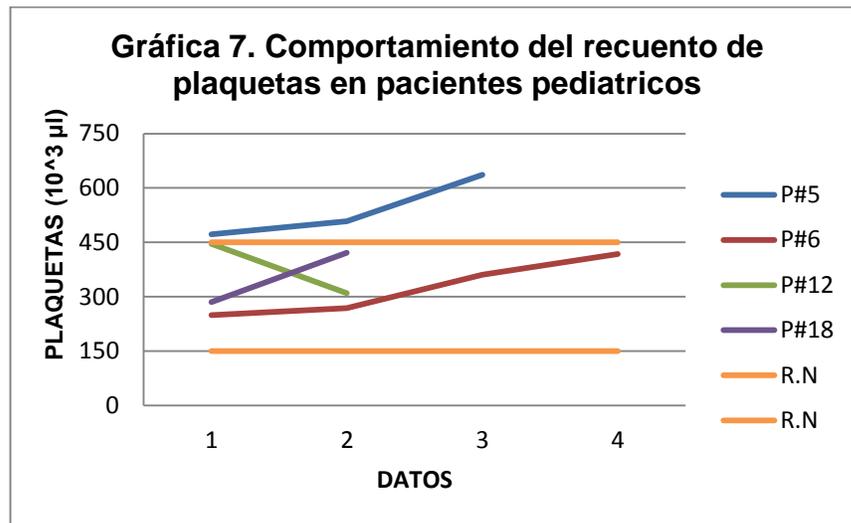
**Gráfica 6. Muestras de pacientes en seguimiento en las que se encontró como patógeno causal de la infección *Escherichia coli***



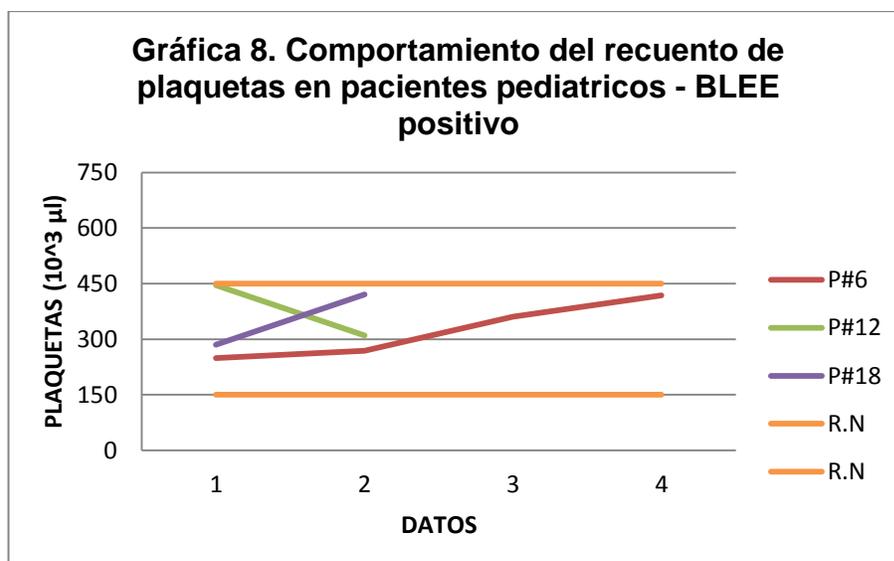
A continuación se seleccionaron los pacientes que en las diferentes categorías presentaban trombocitopenia inicial, rango normal inicial y trombocitosis inicial.

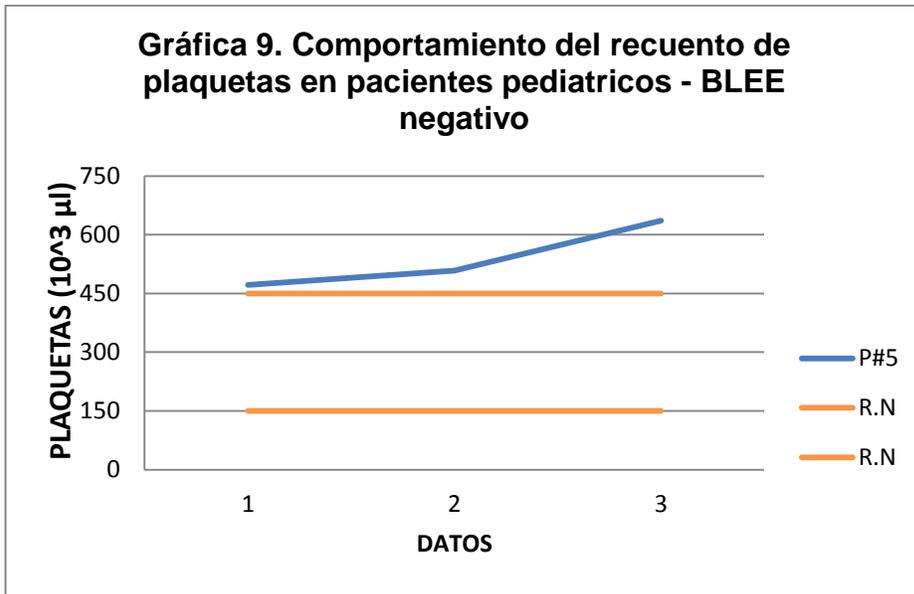
En la categoría de pediatría se observó que de los cuatro pacientes, el 75%(3) tiene tendencia hacia el aumento de plaquetas en la recuperación de la infección y

un 25%(1) inicia la infección con trombocitosis pero en la recuperación de la infección el recuento de plaquetas disminuye y se mantiene en el rango normal (Gráfica 7).

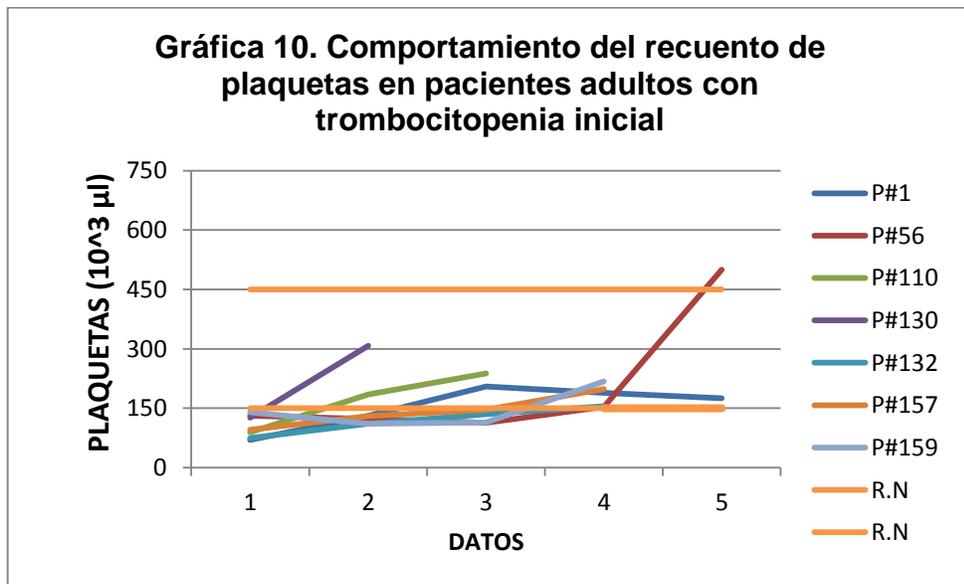


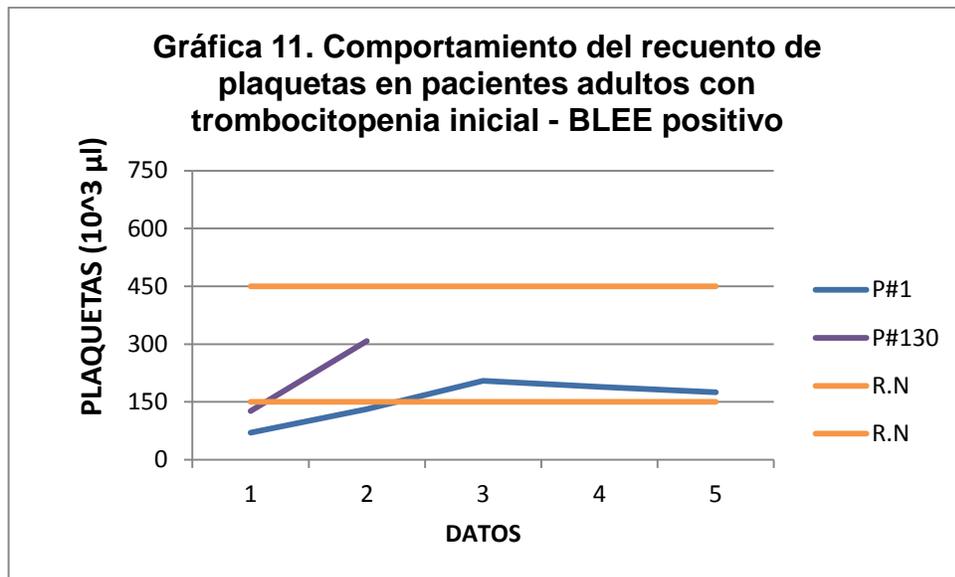
De los pacientes de pediatría, el 75% (3) dieron positivo para BLEE y 25% (1) dio como resultado negativo para BLEE, el cual siempre presento trombocitosis (Gráfica 8 y 9).





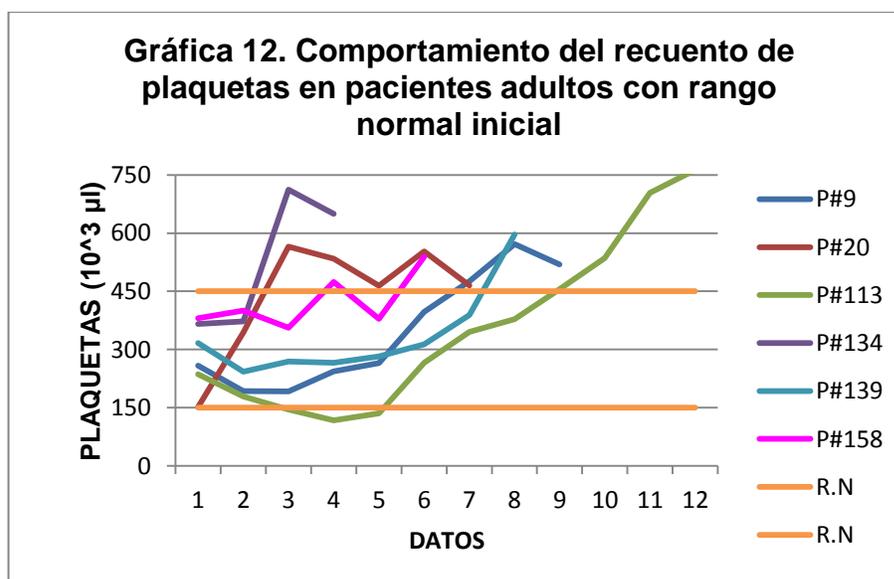
En la categoría adulto con trombocitopenia se seleccionaron los 7 pacientes. Se observó que 71%(5) de los pacientes con trombocitopenia inicial tienen tendencia hacia el aumento de plaquetas en la recuperación de la infección y 29% (2) aumentaban y se mantenían en un rango normal. Solo el 29%(2) presenta BLEE positivo (Gráfica 10 y 11).

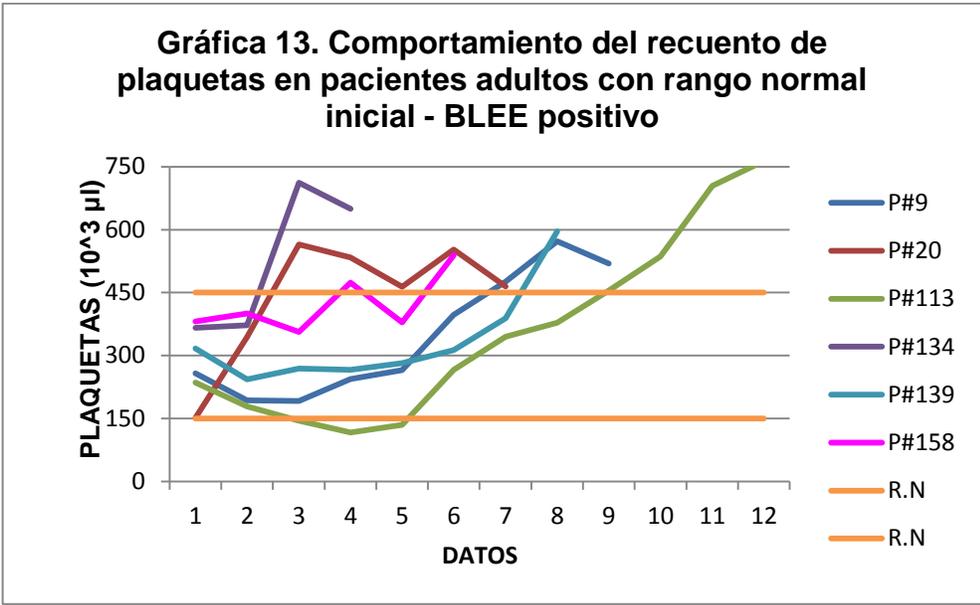




En adultos con rango normal solo se seleccionaron 6 que tenían rango normal inicial.

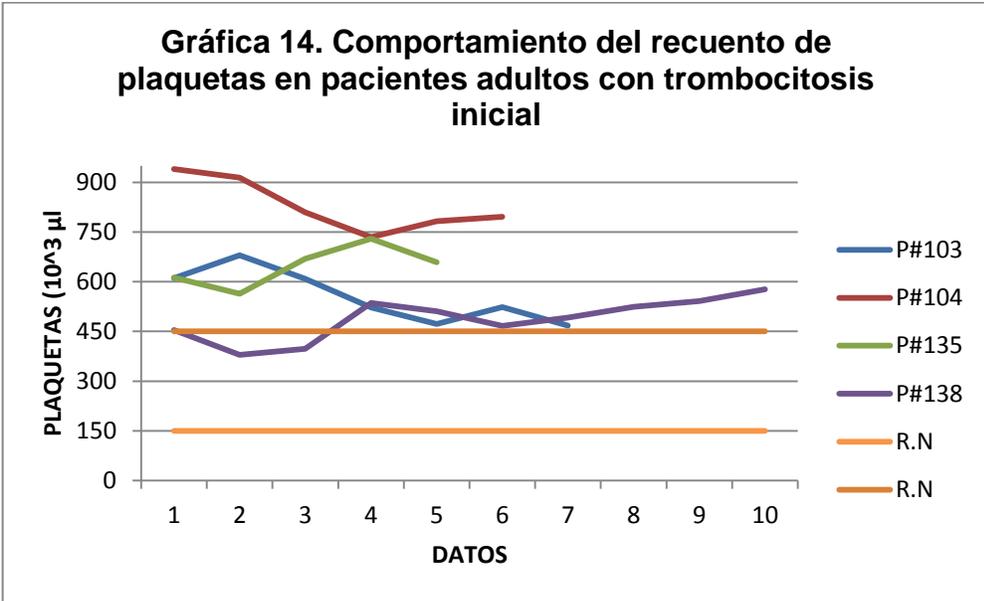
El 100% de los pacientes con rango normal inicial tienen tendencia hacia el aumento de plaquetas en la recuperación de la infección y todos presentan BLEE positivo (Gráfica 12 y 13).

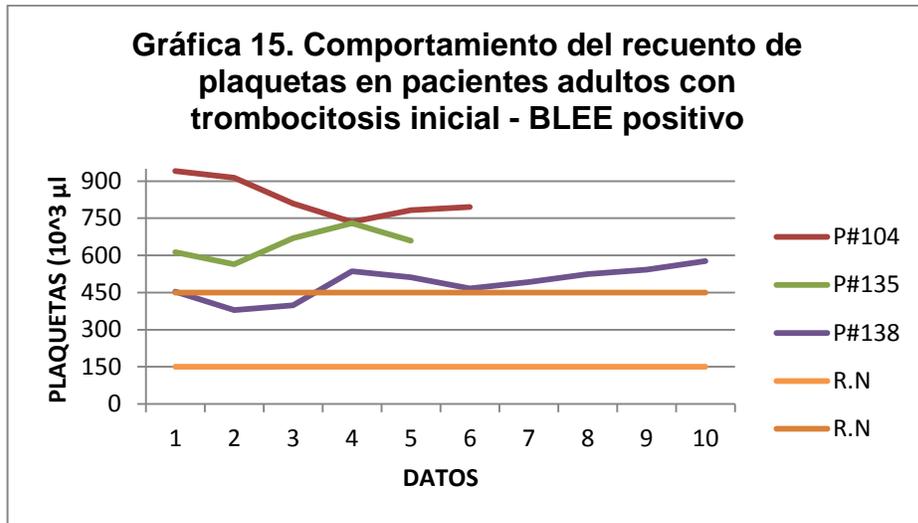




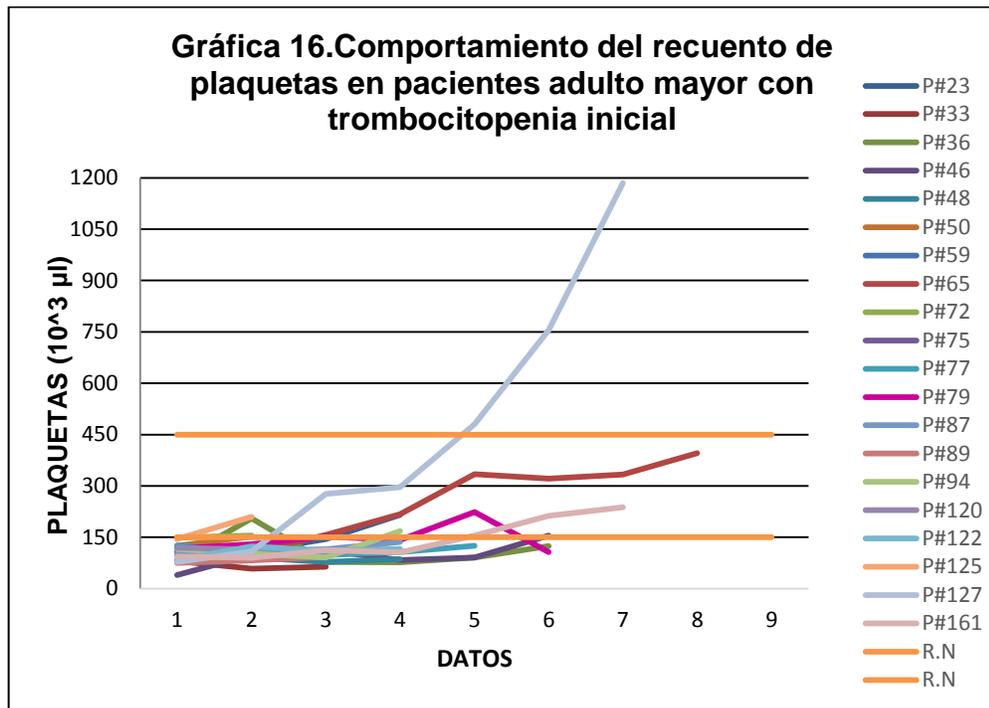
En los pacientes adultos con trombocitosis se seleccionaron 4 que presentaban trombocitosis inicial.

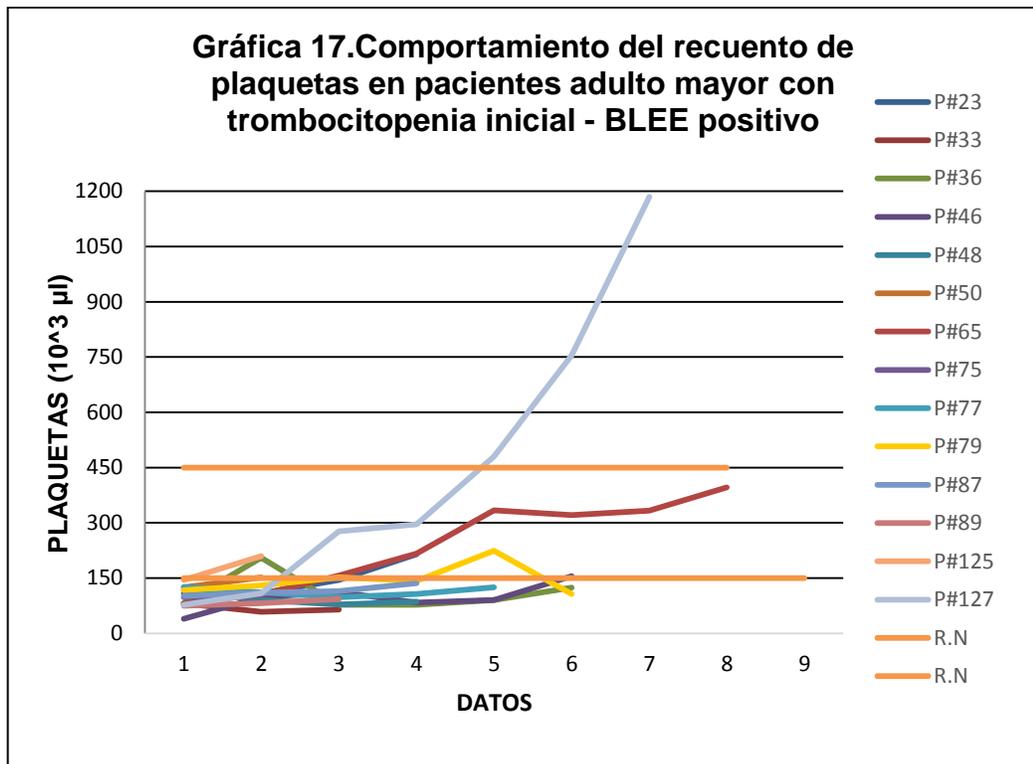
El 100% se mantienen en trombocitosis en la recuperación de la infección y 75%(3) presentan BLEE positivo (Gráfica 14 y 15).



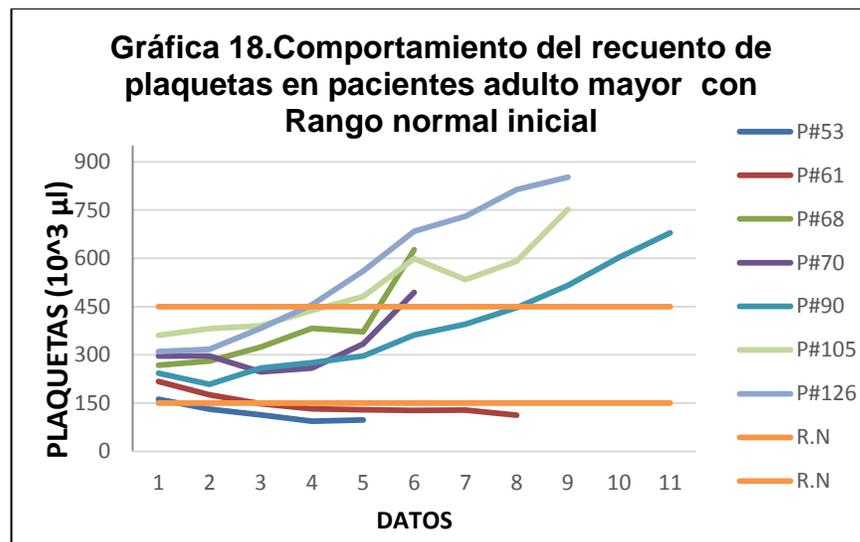


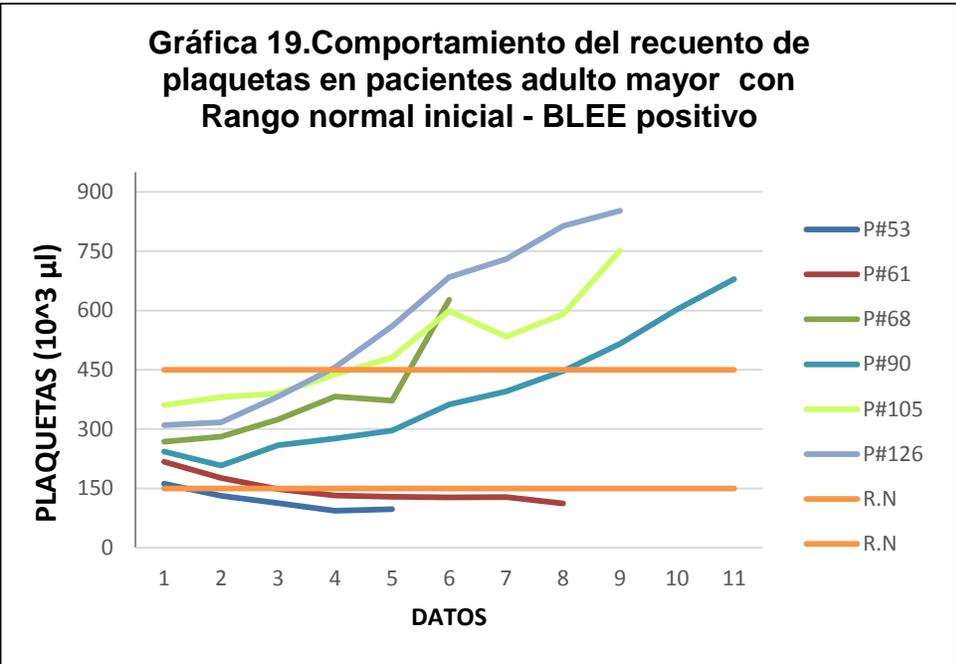
En la categoría adulto mayor se seleccionaron los 21 pacientes con trombocitopenia inicial. Se observó que el 29%(6) de los pacientes con trombocitopenia inicial tienden a aumentar en la recuperación de la infección y 71% (15) de los pacientes tienden a mantenerse en trombocitopenia durante la recuperación. Solo 66%(14) presentan BLEE positivo (Gráfica 16 y 17).



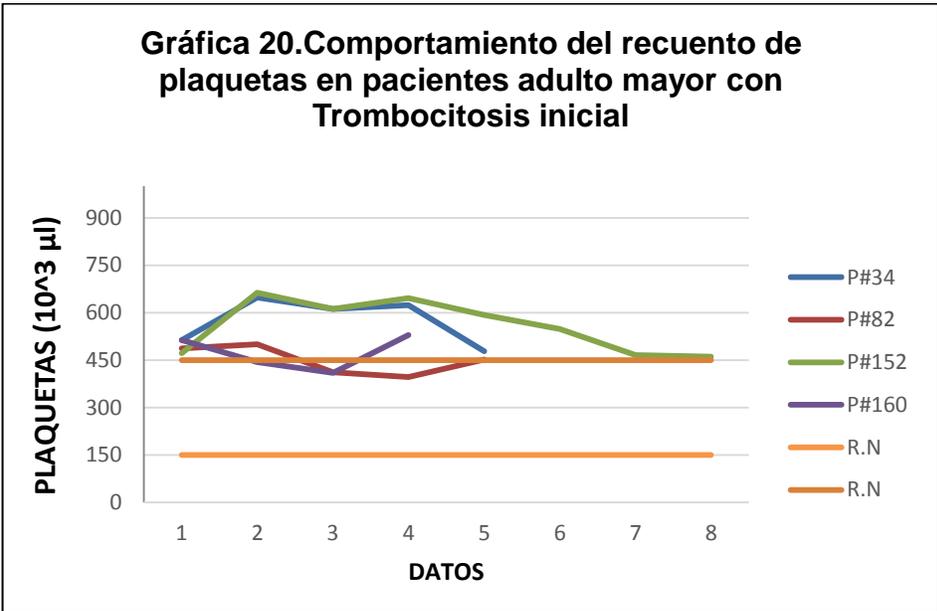


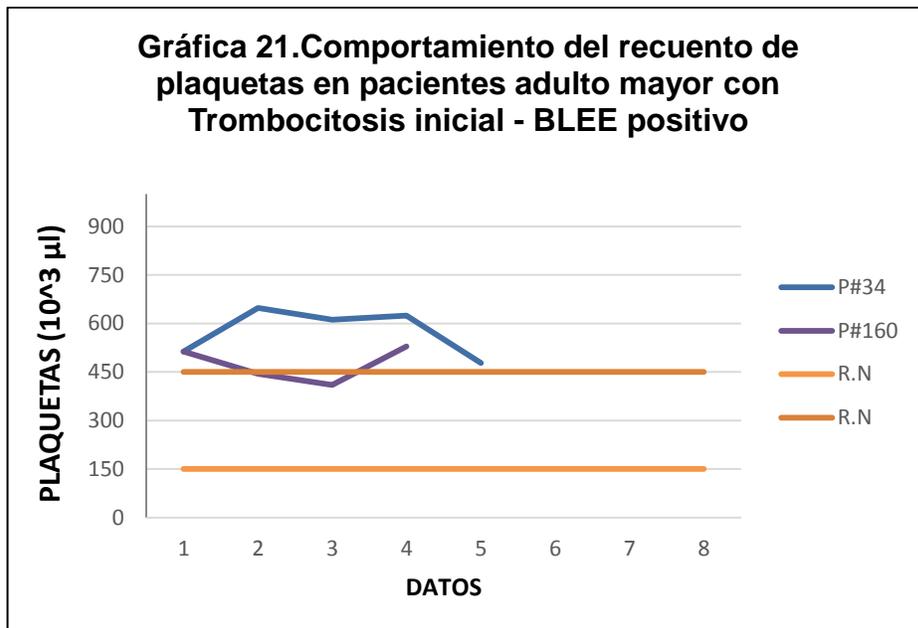
De los 74 pacientes adulto mayor con rango normal se seleccionaron 7 con rango normal inicial. El 71%(5) tienden a aumentar en la recuperación de la infección y el 29% (2) inician con rango normal pero tienden a la baja .El 86%(6) presenta BLEE positivo (Gráfica 18 y 19).



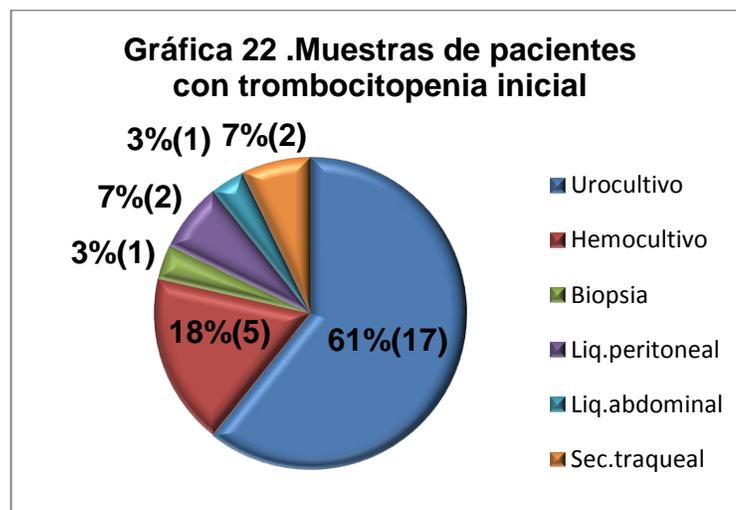


En la categoría adulto mayor con trombocitosis se seleccionaron los 4 pacientes. Se observó que 100% de los pacientes con trombocitosis inicial tienden a mantener la trombocitosis en la recuperación de la infección y 50%(2) presentan BLEE positivo (Gráfica 20 y 21).



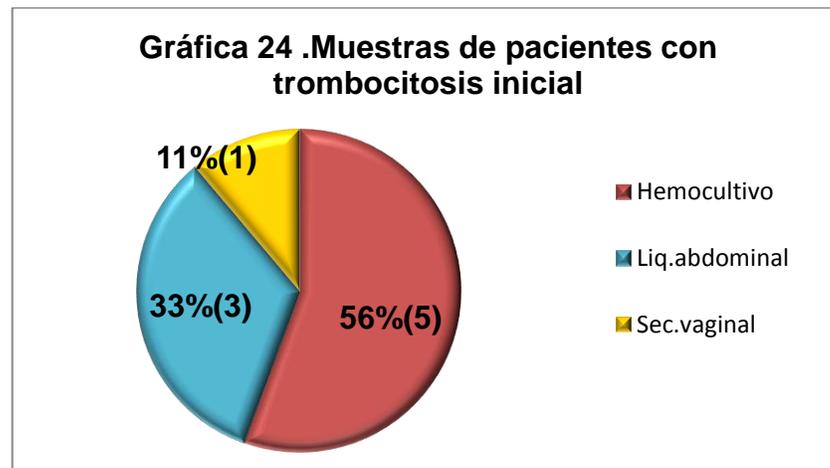
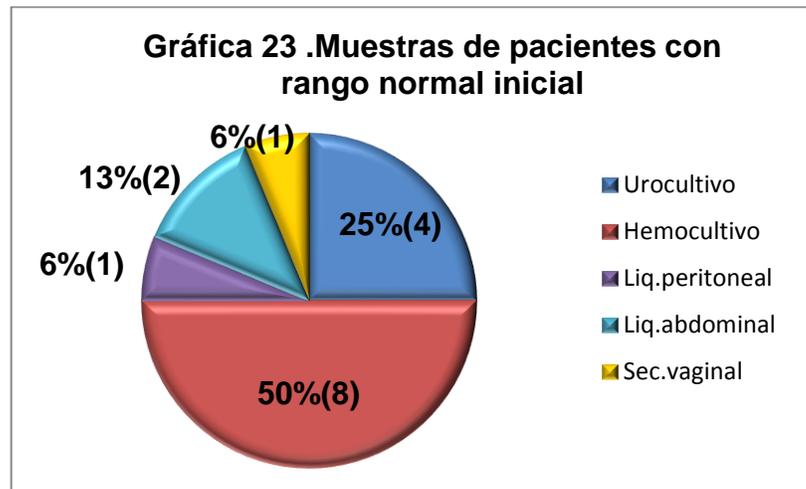


De cada paciente se obtuvo de 2 a 12 datos del recuento de plaquetas y el 61,5% (99) de los datos se obtuvieron de adultos mayores.



Solo se graficó el 33%(53) pacientes que en el inicio del seguimiento presentaban trombocitopenia inicial, rango normal inicial y trombocitosis inicial, además que en la recuperación y resolución de la infección presentaban un cambio considerable.

De los 53 pacientes, el 53%(28) presentaban una trombocitopenia inicial y las muestras se aislaron: 61%(17) urocultivo, 18%(5) hemocultivo, 3%(1) biopsias, 7%(2) liquido peritoneal ,3%(1) liquido abdominal y 7%(2) secreción traqueal (Gráfica 22).El 30%(16) presentaba un rango normal inicial y las muestras se aislaron: 25%(4) urocultivo, 50%(8) hemocultivo, 6%(1) liquido peritoneal ,13%(2) líquido abdominal y 6%(1) secreción vaginal (Gráfica 23).Finalmente el 17%(9) presentaba trombocitosis inicial y las muestras se aislaron: 56%(5) hemocultivo, 33%(3) líquido abdominal y 11%(1) secreción vaginal (Gráfica 24).



## 9. DISCUSIÓN

En esta investigación, revisamos el seguimientos de 161 pacientes con infección por *Escherichia coli* que presentaban trombocitopenias y/o trombocitosis en el recuento plaquetario, con el objetivo de correlacionar la variación del recuento plaquetario en presencia de infecciones por *Escherichia coli*.

Encontramos que la trombocitosis fue más común que la trombocitopenia, y ambas fueron una respuesta a infección por *Escherichia coli* una bacteria gram negativa. Este resultado se cuestiona en un estudio a través de un ensayo retrospectivo, en donde se analizó los resultados de hemocultivos de pacientes para determinar qué tipo de infección microbiana en la sangre humana es más probable que cause trombocitopenia. Se concluyó que la infección en el torrente sanguíneo puede cursar con trombocitopenia, y las bacterias Gram-negativas están más orientadas a causar trombocitopenia que las Gram-positivas.<sup>54</sup>

La trombocitopenia es común en pacientes con infecciones bacterianas invasivas, son múltiples los agentes patógenos que pueden llevar a este estado, siendo la *Escherichia coli* el más conocido. La trombocitopenia es el síntoma más común en pacientes con infecciones por bacterias. Además, se ha encontrado evidencia de coagulación intravascular diseminada aguda (C.I.D) en muchos de estos pacientes<sup>55,56</sup> y se ha señalado este fenómeno como una de las causas de trombocitopenia. Otros estudios muestran reportes de pacientes hemocultivos

positivos con bajos recuentos de plaquetas y ninguna evidencia de C.I.D aguda.<sup>57,58</sup>

Se ha sugerido en estudios que en las infecciones bacterianas pediátricas la trombocitopenia se produce cuando, en última instancia, la tasa de producción de plaquetas cae por debajo del consumo de plaquetas, con un papel causante de los niveles de trombopoyetina en suero.<sup>59</sup>

Aunque la población pediátrica de este estudio fue de 2% (4) del total de pacientes, el 75%(3) iniciaban con un recuento normal de plaquetas que tenía la tendencia a aumentar en el transcurso y resolución de la infección llegando a una trombocitosis. La trombocitosis, un aumento en el recuento de plaquetas por encima del límite superior del rango normal, es común en bebés y niños. Sin embargo, a diferencia de los adultos, la gran mayoría de los casos de trombocitosis pediátrica son reactivos, es decir, secundarios.<sup>60,61</sup> Particularmente comunes en bebés durante la fase de recuperación de una infección como se muestra en estudios que correlacionan la trombocitosis reactiva pediátrica (recuento de plaquetas > 500,000 /  $\mu$ l) con el recuento de plaquetas.<sup>62</sup>

En los pacientes adultos (18-60años) 41%(7) presentaron trombocitopenia inicial, 35%(6) iniciaban con un recuento normal y 24%(4) tenían trombocitosis inicial. El 100% tenía una tendencia hacia el aumento del recuento de plaquetas en el desarrollo y resolución de la infección, destacando los pacientes con recuento normal inicial los que presentaban trombocitosis y el 67% (11) dieron BLEE ( $\beta$ -

lactamasas) positivo. Los resultados indican que la trombocitosis es un reactante de fase aguda y no una reacción adversa a ningún agente antimicrobiano. Todo esto se corrobora porque en la primera semana, cuando el recuento de plaquetas es normal, las concentraciones circulantes de trombopoyetina aumentan y luego disminuyen gradualmente. Cuando el recuento de plaquetas alcanza su punto máximo durante la convalecencia, las concentraciones de trombopoyetina vuelven a la normalidad. Por lo tanto, el desarrollo de trombocitosis durante la fase de recuperación después de la terapia antibiótica adecuada para una infección es consistente con la respuesta de la médula ósea a trombopoyetina y no es el resultado del antibiótico.<sup>63,64</sup>

La trombopoyetina es una hormona encargada de estimular megacariocitos que son células precursoras de las plaquetas. Se produce regularmente en: riñones, hígado y músculos esqueléticos. Los pacientes en estudio al presentar un proceso infeccioso requieren de un mayor número de plaquetas, por lo que la trombopoyetina en esta situación puntual (infección) eleva sus niveles.<sup>65</sup>

En el adulto mayor (>60años) 66%(21) de los pacientes presentaron trombocitopenia inicial, 22%(7) iniciaban con un recuento normal y 12%(4) tenían trombocitosis inicial, todos con tendencia hacia el aumento del recuento de plaquetas en el desarrollo y resolución de la infección. Lo que indica que el recuento de plaquetas comenzó a aumentar en respuesta a la trombopoyetina como se plantea en un seguimiento donde se muestran niveles elevados de trombopoyetina y plaquetas en pacientes con infecciones en los cuales los valores

de trombopoyetina se elevaron significativamente durante la fase aguda y alcanzaron su punto máximo en la primera semana pero cayeron gradualmente con una mejora en los síntomas infecciosos.<sup>63</sup>

La trombocitosis fue el resultado de un aumento en la producción de trombopoyetina hepática. Dado que las plaquetas tienen una función inmune, la trombocitosis es un mecanismo de defensa del huésped, como se compara en un estudio donde se quiso mostrar que la tasa de expresión de ARNm de trombopoyetina se altera durante la inflamación aguda, a las ratas se les inyectó lipopolisacárido bacteriano. Después de 6 h, las ratas tratadas con LPS mostraron un aumento significativo en la concentración de trombopoyetina hepática.<sup>66</sup>

En general se observa que la trombopoyetina está relacionada con la acción inmune de las plaquetas, pero también estimula cierta línea celular para la producción de sustancias bactericidas que el huésped utiliza como defensa como se observa en un estudio donde la proteína defensin alfa 1 (DEFA1) está presente en las plaquetas de sangre periférica y en la línea celular de leucemia megacarioblástica (MEG-01). DEFA1 se localiza conjuntamente con gránulos  $\alpha$  de plaquetas y células MEG-01. Las plaquetas secretan DEFA1 en el medio cuando se activan con trombina, difosfato de adenosina y lipopolisacárido; mientras tanto, las células MEG-01 secretaron DEFA1 cuando se activaron con trombopoyetina. El DEFA1 secretado de las plaquetas puede volver a unirse a la superficie de las plaquetas y tener actividad antibacteriana contra la bacteria gram negativa *Escherichia coli*.<sup>4</sup>

## 10. CONCLUSIONES

- Mediante el análisis de los datos obtenidos del software WHONET, se ve reflejada la variación del recuento plaquetario en el desarrollo y resolución de una infección bacteriana por *Escherichia coli*. De recuentos plaquetarios con trombocitopenia, recuento normal o trombocitosis inicial se visualizó un aumento representativo que reflejaría la acción de la plaqueta como respuesta inmune a un proceso infeccioso por *Escherichia coli*.
- Las plaquetas toman un papel importante en la defensa del huésped contra la infección, porque tiene la capacidad de detectar estructuras de patógenos y tiene una actividad bactericida que corresponde a las proteínas y péptidos antimicrobianos (PMP) que libera y destruye patógenos.
- Posiblemente la infección por *Escherichia coli* estimula la producción de trombopoyetina que a su vez estimula a los megacariocitos para aumentar la producción de plaquetas. Como hay mayor producción de plaquetas, estas utilizan su función inmune e interactúan con la bacteria liberando sustancias antimicrobianas que funcionan como bactericidas.

## 11. RECOMENDACIONES

- En el servicio de pediatría se tomaron en cuenta cuatro pacientes. Se recomienda realizar un estudio en una población mayor para poder sacar conclusiones.
- Esta investigación podría conducir a intervenciones terapéuticas en infecciones humanas.
- Realizar el estudio relacionándolo con los diferentes tipos de cepas de *Escherichia coli* y otros tipos de bacterias.
- Hacer el estudio comparando los niveles de trombopoyetina.

## 12. PARTICIPACIÓN EN EVENTOS

- XVII encuentro regional de semilleros de investigación redcolsi – nodo Bogotá - Cundinamarca, del 8 al 10 de mayo de 2019.

**Modalidad:** Poster

**Resultado:** 91 puntos de 100

- XXII Encuentro Nacional y XVI Internacional de Semilleros de Investigación, a realizarse en la ciudad de Valledupar - Cesar, del 08 al 12 de octubre de 2019.

**Modalidad:** Poster

**Resultado:** 92 puntos de 100

## REFERENCIAS

1. D'Atri LP. Funciones inmunoregulatoras de las plaquetas y su rol en la enfermedad autoinmune. *Hematología Rev.*2015;(19)239-244.
2. Dewitte A, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically ill patients?. *Annals of intensive care* vol.2017 ;( 7) 1 -115.doi:10.1186/s13613-017-0337-7.
3. Abreu AB, Rondina M, Zimmerman G. Inflammation. Platelets [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 2018 May 14]. p. 733-766.doi: 10.1016/B978-0-12-387837-3.00036-5
4. Grenfell AMG, Noriega LM, Atencio RM, & Gómez JJH. La función plaquetaria más allá de la hemostasis: participación en las enfermedades respiratorias. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 2005; 18(3): 8.
5. Cox D, Kerrigan SW, & Watson SP. Platelets and the innate immune system: Mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011; 9(6): 1097-107.
6. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiology* [Internet]. 2010 Mar [citado 2018 Ago 25]; 5(3): 471-506.doi.org/10.2217/fmb.09.112
7. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria. *Am J Pathol.* 1971; 65(2):381-397.
8. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon J-M, Cognasse F. Bench-to bedside review: Platelets and active immune functions - new clues for immunopathology? *Crit care London Engl.* 2013; 17(4):236. doi:10.1186/cc12716.
9. White JG. Platelets are coverocytes, not phagocytes: uptake of bacteria involves channels of the open canalicular system. *Platelets.* 2005 Mar; 16(2): 121-31.
10. Santiago J, García L, Díaz EM, et al. Plaquetas: estructura, función y aplicaciones clínicas. Suero autólogo y derivados hemáticos en

oftalmología: sección vii derivados plaquetarios en oftalmología [Internet].2011 [citado 25 abr 2018]; 155-166.Disponible en: <http://studylib.es/doc/7291968/plaquetas--estructura--funci%C3%B3n-y-aplicaciones-cl%C3%ADnicas>.

11. Riaz AH, Tasma BE, Woodman ME, Wooten RM, & Worth RG. Human platelets efficiently kill IgG-opsonized E. coli. *FEMS Immunol Med Microbiol* [Internet]. 2012 Jun [citado 2018 Abr 15]; 65(1): 78-83. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00945.x
12. Michael R, Yeaman MR, & Bayer AS. Antimicrobial Host Defense. Platelets [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 2018 May 14]. p. 767-801. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123878373000377>.
13. Lenehan D, Murray A, Smith S, Uhlin BE, & Mitchell J. Characterisation of E. coli Lipopolysaccharide Adherence to Platelet Receptors. *Blood* [Internet]. 2016 Dic; 128(22): 4906. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4906.abstract>.
14. Matus V, Valenzuela JG, Hidalgo P, Pozo LM, Panes O, Wozniak A, et al. Human platelet interaction with E. coli O111 promotes tissue-factor-dependent procoagulant activity, involving Toll like receptor 4. Eugenin EA, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2017 Sep [citado 2018 May 14]; 12(9): e0185431. doi: 10.1371/journal.pone.0185431.
15. Fan S, Lorenz M, Massberg S y Gaertner F. (2018). Platelet Migration and Bacterial Trapping Assay under Flow. *Bio-protocol* 8 (18): e3018. doi: 10.21769 / BioProtoc.3018 .
16. Cox D. Bacteria-platelet interactions. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1865-1866. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03611.x.
17. Rodack FB. Hematología: Fundamentos Y Aplicaciones clínicas. segunda ed. (Panamericana M, ed.). Buenos Aires Argentina: 2004; 2004.
18. Youssefian T, Drouin A, Masse J. Host defense role of platelets : engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood*. 2015; 99(11):4021-4030. doi:10.1182/blood-2001-12-0191.Supported.

19. Yeung J, Li W, & Holinstat M. Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2018 Jul [citado 2018 Ago 19]; 70(3): 526-48.doi: 10.1124/pr.117.014530
20. Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet - Brewer - 2006 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2018 May 10].doi : 10.1111/j.1365-2141.2006.06036.x.
21. Rivadeneyra L, Ivani PC, Schattner M, & Pozner RG. Así comienza la vida plaquetaria: un viaje desde los megacariocitos medulares a las plaquetas circulantes. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* : 14.
22. Monteiro MC, O'Connor JE, & Martínez M. La Citometría de Flujo en el Análisis de las Plaquetas: (I) Aspectos Estructurales y Funcionales de las Plaquetas. *Revista de Diagnóstico Biológico* [Internet]. 2001 Sep [citado 2018 Jun15]; 50(3): 111-36. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-79732001000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-79732001000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
23. Álvarez J, Bedoya N, Saldaña J. Enfoque clínico de la trombocitosis, una revisión de la literatura. 2018; 8.
24. Morgenstern E. Human Platelet Morphology/Ultrastructure. En: von Bruchhausen F, & Walter U, editores. *Platelets and Their Factors* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1997 [citado 2018 May 10]. p. 27-60. doi:10.1007/978-3-642-60639-7\_2
25. García M, Coma C. Características estructurales y funcionales de las plaquetas. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* [Internet]. 2000 [citado 10 may 2018]; 1: 132-41. Disponible en: <http://www.geocities.ws/fisiocarrilc/archivos/plaquetas.pdf>
26. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, & Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 1998 Jun [citado 2018 May 15]; 85(6): 638-46. doi:10.1016/S1079-2104(98)90029-4.

27. Norol F, Vitrat N, Cramer E, et al. Effects of cytokines on platelet production from blood and marrow CD34+ cell. *Blood* [Internet]. 1998[citado 10 may 2018]; 91: 830-43. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/91/3/8300>.
28. Sharathkumar A, Shapiro A. Trastornos de la función plaquetaria. [Internet]. 2008 [Citado 13 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1148.pdf>.
29. Valcárcel J. MSD Salud ¿Qué es una infección bacteriana?: [Internet]. 2018 [citado 8 may 2018]. Disponible en: <https://www.msdsalud.es/cuidar-en/infecciones/infecciones-bacterianas/es-una-infeccion-bacteriana.html>.
30. Bennett S. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. 2017[citado 8 may 2018]. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
31. Tang Y-Q, Yeaman MR, & Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun*. 2002 ; 70(12): 6524-33. doi:10.1128 / IAI.70.12.6524-6533.2002
32. Clemetson KJ, Clemetson JM, Proudfoot AEI, Power CA, Baggiolini M, & Wells TNC. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. *Blood* [Internet]. 2000 Dic [citado 2019 Feb 8]; 96(13): 4046-54. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/96/13/4046>
33. Deppermann C, & Kubes P. Platelets and infection. *Seminars in Immunology* [Internet]. 2016 [citado 2019 Ago 15]; 28(6): 536-45. doi: 10.1016 / j.smim.2016.10.005.
34. Botos I, Segal DM, & Davies DR. The structural biology of Toll-like receptors. *Structure*. Cell press. 2011 Abr; 19(4): 447-59. doi: 10.1016 / j.str.2011.02.004.

- 35.** Zucker FD, Termin CS, Cooper MC. Structural changes in the megakaryocytes of patients infected with the human immune deficiency virus (HIV-I). *Am J Pathol* 1989; 134:1295-303.PMCID: PMC1879955.
- 36.** Bik T, Sarow I, Livne A. Interaction between virus and human blood platelets. *Blood* .1982;59:48-295.
- 37.** Sedwitz MM, Hye RJ, Stabile BE. The changing epidemiology of pseudoaneurysm: therapeutic implications. *Arch Surg* 1988;123:36-47.doi: 10.1001 / archsurg.1988.01400280083015.
- 38.** PeyronF, PolackB, LamotteD, et al. Plasmodiumfalciparum growth inhibitionbyhumanplatelets in vitro. *Parasitol* 1989; 99:317\_22. doi:10.1017/S0031182000059011.
- 39.** CapronM, JouaultT, PrinL, ET al.Functional studyofa monoclonal antibody to IgEFc receptor (FcER2) of eosino- phils, platelets, and macrophages.*JExpMed*1986; 164:72\_89.
- 40.** Clawson CC.Platelet interaction with bacteria III ultrastructure. *AmJPathol*.1973; 70:449-72.
- 41.** Angus D, Van der Poll Severe sepsis and septic shock, N. *Engl. J.Med.* [Internet].2013 [citado 23 may 2019]; 369:840–851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
- 42.** Stoppelaar SF, Van't Veer C, et al. Thrombocytopenia impairs host defense in gram-negative pneumonia-derived sepsis in mice, *Blood*. [Internet].2014 [citado 27 may 2019]; 124:3781-3790. doi:10.1182/blood-2014-05-573915.
- 43.** Claushuis T, Van Vught L, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients, *Blood*. [Internet].2016 [citado 27 may 2019]; 127: 3062-3072. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/127/24/3062.long?sso-checked=true>.
- 44.** Patzi-Vargas S, Zaidi MB, Perez I, León–Cen M, Michel-Ayala A, Chaussabel D, et al. Diarrheagenic Escherichia coli Carrying Supplementary Virulence Genes Are an Important Cause of Moderate to Severe Diarrhoeal Disease in Mexico. Picardeau M, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015

Mar [citado 2018 Ago 10]; 9(3): e0003510. Disponible en:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003510>.

45. García P. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales [Internet]. [citado 2019 Ago 16]. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
46. Curso sepsis grave: capítulo 6 [Internet]. [citado 2018 Ago 6]. Disponible en: <https://remi.uninet.edu/2004/08/REMIC06.htm>
47. Hamzeh H, Berthelot P, Tardy B, Pozzetto B, Bourlet T, Laradi S, et al. Platelet toll-like receptors are crucial sensors of infectious danger moieties. *Platelets* [Internet]. 2018 Ago;29(6): 533-40. doi:10.1080/09537104.2018.1445842.
48. Valle Ramírez A, Aquino AS, et al. Human platelets and megakaryocytes express defensin alpha 1. *PLATELETS*.2019 ;( 22) 1 -11. doi: 10.1080/09537104.2019.1615612.
49. Keir LS, Marks SD, & Kim JJ. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2012 Jul [citado 2019 Ago 11]; 6: 195-208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3414372/>
50. Arnold D, Lauzier F, Albert M, et al. The association between platelet transfusions and bleeding in critically ill patients with thrombocytopenia, *Res Pract Thromb Haemost*. [Internet].2017 [citado 1 jun 2019]; 1(1): 103–111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5974915/>
51. Sut C, Tariket S, Aubron C, et al. The Non-Hemostatic Aspects of Transfused Platelets, *Front Med (Lausanne)*. [Internet].2018 [citado 1 jun 2019]; 5: 42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835084/>
52. Palankar R , Kohler T, et al. Platelets kill bacteria by bridging innate and adaptive immunity via platelet factor 4 and FcγRIIA, *J Thromb Haemost*. [Internet].2018 [citado 5 jun 2019]; 16(6):1187-1197. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29350833>

- 53.** Basu R, Whitlock B, et al. Cytotoxic T cells use mechanical force to potentiate target cell killing, *HHS Author Manuscripts*. [Internet]. 2016 [citado 5 jun 2019]; 165(1): 100–110. Disponible en: PMC4808403
- 54.** Chao L, Xingxing Z, et al. Gram-negative bacteria are more inclined to cause thrombocytopenia than Gram-positive ones in the bloodstream infections. *J Microbiol Biotechnol Rep*. 2018;2(1):14-16.
- 55.** Corrigan J, Ray W. L., May N. Changes in the blood coagulation system associated with septicemia. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279-85.
- 56.** Cohen, P, Gardner FH. Thrombocytopenia as a laboratory sign and complication of Gram negative bacteremic infection. *Arch. Intern. Med.* 1966; 177:113.
- 57.** Corrigan JJ. Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children. *J. Pediatr.* 1974; 85:219.
- 58.** Riedler GF, Straub P W, Frick P G. Thrombocytopenia in septicemia. A clinical study for the evaluation of its incidence and diagnostic value. *Helv. Med. Acta.* 1971; 36 (1): 23-38.
- 59.** Ree IMC, Fustolo-Gunnink SF, Bekker V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLoS One* . 2017; 12 (10): e0185581. doi: 10.1371 / journal.pone.0185581.
- 60.** Johansson D, Rasmussen M, Inghammar M. Thrombocytopenia in bacteraemia and association with bacterial species. *Epidemiol Infect.* 2018 ;146(10):1312-1317. doi: 10.1017/S0950268818001206.
- 61.** Heng JT, Tan AM. Thrombocytosis in childhood. *Singapore. Med J.* 1998; 39(11):485-7.
- 62.** Wang JL, Huang LT, et al. Associations of reactive thrombocytosis with clinical characteristics in pediatric diseases. *Pediatr Neonatol.* 2011;52(5):261-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2011.06.004.

- 63.** Ishiguro A, Suzuki Y, et al. Elevation of serum thrombopoietin precedes thrombocytosis in acute infections. *Br J Haematol.* 2002;116(3):612-8.doi: 10.1046/j.0007-1048.2001.03304.x
- 64.** Parry MF, Jacobs B, Scully B, Neu HC. Thrombocytosis: an acute-phase reactant, not an adverse reaction to the new beta-lactam antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1984;2(3):229-31.
- 65.** Grozovsky R, Giannini S, et al. Novel mechanisms of platelet clearance and thrombopoietin regulation. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22(5): 445–451.doi: 10.1097/MOH.0000000000000170.
- 66.** Wolber E, Fandrey J, et al. Hepatic Thrombopoietin mRNA Is Increased in Acute Inflammation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1421–4.