

Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica

Raúl Carrillo-Esper,* Dulce María Carrillo-Córdova,**
Carlos Alberto Carrillo-Córdova,** Luis Daniel Carrillo-Córdova***

RESUMEN

Las plaquetas son fundamentales en los procesos de coagulación, trombosis, inmunidad, inflamación y angiogénesis. El tamaño de la plaqueta, evaluado mediante el volumen plaquetario medio (VPM), es un marcador de la función y actividad plaquetaria. Evidencia derivada de estudios clínicos y metaanálisis sugieren una correlación entre el incremento en el VPM y el riesgo de trombosis e inflamación. Un VPM elevado es un potencial biomarcador en enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, síndrome metabólico y diversas entidades proinflamatorias y protrombóticas. La elevación del VPM tiene una estrecha correlación con la presentación y mal pronóstico del infarto agudo del miocardio y reestenosis de las coronarias posterior a la colocación de Stents. El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia relacionada con la implementación del VPM como marcador de diferentes enfermedades proinflamatorias y protrombóticas.

Palabras clave. Inflamación. Trombosis. Cardiopatía isquémica.

ABSTRACT

Platelets have a role in coagulation, thrombosis, immunity, inflammation and angiogenesis. It has been shown that platelet size, when measured as mean platelet volume (MPV), is a marker of platelet function and is associated with platelet activity. Evidence derived from several studies and meta-analysis suggests a correlation between MPV increased and the risk of thrombosis and inflammation. Elevated MPV is potentially a useful prognostic biomarker in patients with cardiovascular disease, diabetes mellitus, metabolic syndrome, several inflammatory and prothrombotic conditions. The elevation of the MPV is highly correlated with the presentation and poor prognosis of acute myocardial infarction and coronary restenosis after placement of stents. The aim of this paper is to review the evidence relating to the implementation of MPV as a marker of different proinflammatory and prothrombotic diseases

Key words. Inflammation. Thrombosis. Ischemic heart disease.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas fueron descritas por Donné en 1842. Son fragmentos celulares derivados de los megacariocitos de la médula ósea y su función es central, tanto en procesos fisiológicos como la hemostasia, como en procesos patológicos como la inflamación, la aterosclerosis y los estados protrombóticos. La población plaquetaria circulante es heterogénea en términos de edad, número, tamaño, densidad y función, lo que determina la complejidad de su actividad e interacciones. En la biometría hemática automatizada (BHA) se reportan dos parámetros fundamentales relacionados con las plaquetas, su cuenta total y el volumen plaquetario medio (VPM); de éstos, el primero es el más utilizado y fácil de interpretar. Por otro

lado, a pesar de la importancia del VPM, no se considera un parámetro evaluado ni interpretado en el contexto clínico por la mayoría de los médicos.^{1,2}

El objetivo de este trabajo es dar a conocer la importancia del VPM, su significado, interpretación e impacto en la práctica clínica.

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos anucleados derivados de los megacariocitos, tienen forma oval, miden de 1 a 2 milimicras de diámetro y su vida media es de ocho a 10 días. El VPM es medido por contadores celulares automatizados con base en impedancia y efecto óptico, pudiendo modificarse por el anticoagulante ácido

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI, Fundación Clínica Médica Sur.

** Facultad de Medicina, UNAM. *** Unidad de Investigación, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo-Esper

Unidad de Medicina Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150. Col. Toriello Guerra. México, D.F.
Tel.: 5424-7239. Correo electrónico: revistacma95@yahoo.com.mx

etilenaminotetracético (EDTA), la temperatura y el tiempo de almacenamiento de la muestra; por lo que se recomienda que el análisis de la muestra y su lectura se realicen idealmente en la primera hora después de tomar la muestra y de preferencia en los primeros 30 min. En muestras anticoaguladas con EDTA, la evaluación del VPM posterior a la hora se incrementa en 9% debido a edema plaquetario. En muestras anticoaguladas con citrato de sodio no se observa esta modificación. El VPM mide el volumen plaquetario, el cual está en relación directa con su tamaño. Se mide en fentolitros (fL) y su valor normal es de 7.5 a 10 fL.

Existe una relación inversa entre el número de plaquetas y el VPM. De esta manera, en trombocitopenia el VPM está elevado y en trombocitosis está disminuido. Un claro ejemplo de este fenómeno se presenta en la macrotrombocitopenia mediterránea, que se caracteriza por trombocitopenia, VPM elevado y función plaquetaria normal. De esta observación se concluyó que el VPM tiene un importante papel en la función plaquetaria.^{3,4} Otro concepto que es importante incluir en la interpretación de la actividad de las plaquetas es la masa plaquetaria, que se define como la relación entre la cuenta plaquetaria y el VPM; a partir de la cual se ha encontrado que la relación inversa cuenta plaquetaria-VPM no es lineal, por lo que se han descrito varios normogramas para evaluar esta relación.^{3,4}

El número, densidad y tamaño de las plaquetas está determinado por una compleja interacción entre factores de crecimiento, citocinas, hormonas y el megacariocito en la médula ósea. La megacariopoiesis está programada para mantener la función y masa plaquetaria, mecanismo en el que está involucrada estrechamente la trombopoietina, el factor estimulante de colonias de granulocitos, las interleucinas 1 y 6, y el factor de necrosis tumoral. Los niveles de trombopoietina están determinados por el género y el número de plaquetas.

En situaciones de estrés se incrementa la producción y masa plaquetaria, lo que da como resultado la liberación a la circulación de un gran número de grandes plaquetas altamente reactivas que migran a los sitios de lesión. Un estímulo intenso a nivel medular induce una hiperproducción de plaquetas que se caracteriza por presentar un VPM elevado. Conforme la edad de la plaqueta avanza, se pierden glicoproteínas de superficie, lo que altera de manera significativa los procesos de activación y agregación. Por otro lado, la disminución en la densidad, determinada por la pérdida de su contenido granular, reduce su función. La disminución en el tamaño evaluado con el VPM es el resultado del consumo de plaquetas grandes y funcionales, resultando en predominio en la circulación de plaque-

tas más pequeñas, lo que necesariamente no impacta en su función.⁵

La correlación entre cuenta plaquetaria y VPM se ha descrito en varias entidades; en casos de una cuenta plaquetaria normal con disminución del VPM se infiere que existe una trombopoiesis compensatoria como se ha observado en enfermos con púrpura trombocitopénica idiopática compensada y en la macrotrombocitopenia mediterránea. La asociación de trombocitosis con un VPM elevado se relaciona con trombopoiesis autónoma. Existen varias enfermedades hereditarias caracterizadas por trombocitopenia y VPM elevado, de las que destacan la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Bernard-Soulier, Epstein, Fechtner y el de las plaquetas grises. En casos de trombocitopenia de diferente etiología se ha descrito que un factor de riesgo independiente y predictor de hemorragia, se puede considerar la disminución en el VPM, evento que se puede presentar en casos de toxicidad sobre médula ósea y en el síndrome de Wiskott-Aldrich. En pacientes en los que se presenta una recuperación de la médula ósea posterior a quimioterapia o sepsis, el incremento del VPM se considera una de las primeras manifestaciones.⁶⁻¹²

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN DIFERENTES ESCENARIOS

El VPM se ha posicionado como marcador diagnóstico, pronóstico y de respuesta al tratamiento en diversos escenarios clínicos que tienen como común denominador presentar un estado proinflamatorio, protrombótico o ambos. A continuación se analiza la evidencia científica relacionada con esta importante correlación.

Síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus

El síndrome metabólico es una entidad clínico compleja caracterizada por obesidad, desbalance hormonal, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, disfunción endotelial, proinflamación, trombosis y aterosclerosis acelerada. En este sustrato fisiopatológico, la activación y agregación plaquetaria tienen un papel importante en la fisiopatología, en especial cuando están asociadas la hipertensión y diabetes mellitus tipo 2. En estos enfermos las plaquetas son grandes e hiperactivas, en especial con lo relacionado con la producción de tromboxano A₂; aunado a esto, no responden al efecto antiagregante de la prostaciclina y del óxido nítrico, por lo que son menos respondedoras al efecto del ácido acetilsalicílico y clopidogrel.¹³⁻¹⁵

Se ha demostrado que el VPM se encuentra elevado en enfermos con síndrome metabólico, en especial en aquéllos en los que se agrava la intolerancia a la glucosa y cuando se presenta la transición a diabetes mellitus tipo 2, presentando una estrecha correlación con la hemoglobina glicosilada. Niveles de hemoglobina glicosilada A1 < 7%, correlacionan directamente con elevación del VPM e incremento del riesgo de trombosis e inflamación. El incremento en el valor del VPM tiene, además, una estrecha correlación con otros componentes del síndrome metabólico como la hipercolesterolemia, obesidad, esteatosis, esteatohepatitis e hipertensión arterial.¹⁶⁻²⁰

Con base en lo anterior, la elevación del VPM puede considerarse como un marcador novedoso en el estudio del síndrome metabólico, ya que correlaciona con todos los factores de riesgo y los componentes del mismo; además de ser predictor de mal pronóstico, en especial en lo referente a complicaciones como aterosclerosis, transición de intolerancia de glucosa a diabetes tipo 2, disfunción endotelial y aterosclerosis. Por otro lado, enfermos que se encuentran bajo tratamiento y que presentan mejoría clínica en los diferentes marcadores biológicos y factores de riesgo se presenta una disminución progresiva del VPM, lo que refleja un menor tamaño de las plaquetas, baja reactividad y un estado proinflamatorio y protrombótico.²¹⁻²³

Cardiopatía isquémica

Evidencia experimental y clínica ha mostrado que los síndromes coronarios agudos son precedidos por cambios en la ploidía de los megacariocitos y en la función y volumen plaquetarios. El VPM se eleva de manera significativa previo y en las primeras horas de instalación del síndrome coronario agudo (SCA) y del infarto agudo miocárdico (IAM).^{24,25}

Diversos estudios han mostrado que la elevación del VPM, en especial > 10.5 fL, se asocia a mayor gravedad del SCA y al incremento en complicaciones y mortalidad asociadas a IAM, trombosis de Stents, alteraciones en la perfusión coronaria posterior a trombólisis y al fenómeno de no reflujo posterior a colocación de Stents. En aquellos enfermos que presentan IAM, el VPM es significativamente mayor cuando se compara con los que presentan SCA o en controles sanos. También se ha correlacionado su elevación en fibrilación auricular, tanto en enfermos diabéticos como en no diabéticos. Es importante mencionar que el VPM debería ser incluido como parte de los marcadores de cardiopatía isquémica, formando parte de una evaluación integral y no como marcador único.²⁶⁻³¹

Enfermedades proinflamatorias y protrombóticas

El VPM se eleva de manera significativa en enfermedades que tienen un sustrato inflamatorio, siendo un marcador de la actividad inflamatoria, evolución y respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que el tamaño de las plaquetas y su reactividad están relacionados con la gravedad del proceso inflamatorio dependiendo si éste es agudo o crónico. Entre más aguda e intensa sea la inflamación, la activación y el consumo plaquetario, el VPM disminuye. En procesos más crónicos cuando la reactividad plaquetaria se estabiliza, el VPM tiende a incrementarse. Estas modificaciones en el VPM se han descrito en infecciones, sepsis, apendicitis aguda, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Behcet, entre otras.³²⁻³⁵

El VPM tiene una correlación positiva con enfermedades en las que existe una tendencia protrombótica y que se manifiestan con trombosis a diferentes niveles, destacando los eventos vasculares cerebrales trombóticos y la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). En un estudio que incluyó 776 enfermos nativos, se demostró que un VPM por arriba de 11.5 fL se asocia con mayor gravedad, mortalidad y secuelas. En relación con la ETV, en el estudio Tromso se demostró que un VPM < de 9.5 fL es factor independiente de riesgo de esta entidad y un factor predictivo de mal pronóstico de embolismo pulmonar.³⁶⁻³⁸

CONCLUSIONES

Las plaquetas son fragmentos celulares heterogéneos, fundamentales en diversos procesos fisiológicos y fisiopatológicos. La evaluación de su reactividad y función como mediadoras de lesión mediante la adecuada interpretación del VPM ofrece al clínico una herramienta útil, costo-efectiva y al alcance de cualquier profesional de la medicina, para la detección de enfermos en riesgo de enfermedades con un importante sustrato protrombótico y proinflamatorio, un diagnóstico temprano y seguimiento terapéutico.

ABREVIATURAS

- **VPM:** volumen plaquetario medio.
- **BHA:** biometría hemática automatizada.
- **EDTA:** ácido etilendiaminotetraacético.
- **FL:** fentolitros.
- **SCA:** síndrome coronario agudo.
- **IAM:** infarto agudo miocárdico.
- **ETV:** enfermedad tromboembólica venosa.

REFERENCIAS

1. Donné A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et de leur fin. *Comptes Rendus Acad Sci* 1842; 14: 366-9.
2. Penington DG, Streatfield K, Roxburg AE. Megakaryocytes and the heterogeneity of circulating platelets. *Br J Haematol* 1976; 34: 639-44.
3. Frojmovic MM, Milton JG. Human platelet size, shape and related functions in health and disease. *Physiol Rev* 1982; 62: 185.
4. O'Brien JR, Jamieson S. A relationship between platelet volumen and platelet number. *Thromb Diath Haemorrh* 1974; 31: 363.
5. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988; 72: 1-8.
6. Murphy S, Oski FA, Naiman JL, Lusch CJ, Goldberg S, Gardner FH. Platelet size and kinetics in hereditary and acquired thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1972; 286: 499.
7. Kravtman M. Platelet size in thrombocytopenias and thrombocytosis of various origin. *Blood* 1973; 41: 587.
8. Van der Lelie J, Von Dem Borne AK. Platelet volumen analysis of thrombocytosis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 129.
9. Bessman JD, Gardner FH. Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 177.
10. Eldar A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volumen. *BMJ* 1982; 283: 397.
11. Butkiewicz AM, Kemona H, Dymicka-Piekerka V, Matowicka-Karna, Radziwon P, Lipsa A. Platelet count, mean platelet volumen and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thromb Res* 2006; 118: 199-204.
12. Thompson CB. From precursor to product: how do megakaryocytes produce platelets? *Prog Clin Biol Res* 1986; 215: 361-71.
13. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a review. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41: 119-23.
14. Coban E, Kucuktag S, Basyigit S. Platelet activation in subjects with impaired glucose tolerance. *Platelets* 2007; 18: 591-4.
15. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcift F. The mean platelet volumen in patients with obesity. *Int J Clin Prac* 2005; 59: 981-2.
16. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S. Comparison of mean platelet volumen in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J* 2008; 49: 114-6.
17. Hekimsay Z, Paysin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volumen in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 173-6.
18. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1(157): 157-69.
19. Varol E, Akcay S, Icli A. Mean platelet volumen in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 45: 67-72.
20. Ozhan H, Aydin M, Yazici M. Mean platelet volumen in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Platelets* 2010; 21: 29-32.
21. Tavit Y, Sen N, Yazici HV, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volumen in patients with metabolic syndrome and its relation with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 120: 245-50.
22. Coban E, Afacan B. The effect of rosuvastatin treatment on the mean platelet volumen in patients with uncontrolled primary dyslipidemia with hypolipidemic diet treatment. *Platelets* 2008; 19: 111-4.
23. Toplak H, Wascher TC. Influence of weight reduction on platelet volumen: different effects of a hypocaloric diet and a very low calorie diet. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 778-80.
24. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003; 9: 177-90.
25. Yilmaz MB, Cihan G, Guray Y. Role of mean platelet volumen in triggering acute coronary syndromes. *J Thromb Trombolysis* 2008; 26: 49-54.
26. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11.
27. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean Platelet volumen on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2010; 21: 117-21.
28. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruiker K, Nallulwar S. Mean platelet volumen and other platelet volumen indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012; 3: 272-5.
29. Lippi G, Filippozzi I, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volumen in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1441-3.
30. Acar Z, Aga MT, Kris A, Korkmaz L, Erkan H, Erkus E, et al. Mean platelet volumen on admission is associated with further left ventricular functions in primary PTCA patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1567-9.
31. Calkesen Y, Acil t, Abayli B, Yigit F, Katircibasis T, Kocum T, et al. Mean platelet volumen is Elevated during paroxysmal atrial fibrillation: a marker of increased platelet activation? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 411-4.
32. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdev O, Oguz SS, et al. Mean platelet volumen in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 493-6.
33. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, Yildirim R, Aylu B, Uyanik A, et al. Mean platelet volumen: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17: 362-6.
34. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermiş N, Yagmur J, Atas H, Kurtoglu E, et al. Increased mean platelet volumen in Behcet disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med* 2010; 22: 119-23.
35. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A. Mean platelet volumen a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-81.
36. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentscher TS, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volumen associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35: 1688-91.
37. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Storner J, Hansen JB. Mean platelet volumen is a risk factor for venous thromboembolism: The Tromso Study, Tromso Norway. *J Thromb Haemost* 2010; 96: 460-5.
38. Kastrubiec M, Lbyk A, Pedowaska-Wloszek J. Mean platelet volumen predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart* 2010; 96: 460-5.