

## Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa

Alonso Gutiérrez-Romero,<sup>1</sup> Ylse Gutiérrez-Grobe,<sup>1</sup> Raúl Carrillo-Esper<sup>2</sup>

### RESUMEN

El volumen plaquetario medio es la medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas. No se cuenta con un punto de corte establecido porque los valores son cambiantes y varían de población en población de acuerdo con la técnica utilizada para medirlo y el tiempo de realización de la prueba; sin embargo, está establecido que los valores superiores a 9.5 femtolitros (fL) se correlacionan con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico. Está demostrado que el incremento del volumen plaquetario medio se correlaciona con mal pronóstico en pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus, sepsis, enfermedades cardiovasculares, embolismo pulmonar y enfermedades inmuno-inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad de Behçet, entre otras. El objetivo de este trabajo es: revisar los conceptos actuales basados en la evidencia científica relacionados con el volumen plaquetario medio e insistir en su evaluación y significado en la práctica clínica cotidiana.

**Palabras clave:** volumen plaquetario medio, plaquetas, inflamación, trombosis

**E**l volumen plaquetario medio es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia. Es un indicador de la activación plaquetaria y se ha reportado que aumenta en el infarto agudo de miocardio y los síndromes coronarios

### ABSTRACT

Mean platelet volume (MPV) is the geometric measurement for the platelet size and it has an inverse relation with the number of these. There is still not a specific cut-off value for MPV, considering the changing values, ethnical differences, the technique used to obtain the size, and the time for the sample process. Thus, it has been shown that values above 9.5 femtoliters (fL) are related to diseases with an inflammatory component, endothelial dysfunction, and a prothrombotic state. It has been demonstrated that the increase of MPV is associated with the presence and poor prognosis in metabolic syndrome, diabetes mellitus, sepsis, cardiovascular diseases, pulmonary embolism and immuno-inflammatory diseases such as systemic erythematosus lupus and Behçet's disease. The aim of this paper is to review the current concepts, based on evidence, related to MPV and to emphasize the assessment and its significance in daily clinical practice.

**Key words:** Mean platelet volume, platelets, inflammation, thrombosis

agudos. También se ha relacionado con mortalidad más elevada después del infarto de miocardio.<sup>1</sup>

Para determinar un rango de volumen plaquetario normal, Demirin realizó diversos estudios de cohorte en el que determinó que 95% de 326 pacientes tuvieron un volumen plaquetario entre 7.2 y 11.7 fL, y que un paciente con volumen plaquetario medio mayor a éste debía ser cuidadosamente evaluado, especialmente para enfermedades arteriales oclusivas.<sup>1</sup> En población española, Agustino y colaboradores determinaron el volumen plaquetario medio de 8.8 fL, con límites de 6.7 y 14.3 fL, sin encontrar diferencias significativas entre sexos. Además, observaron diferencias mínimas entre la forma de medición del volumen plaquetario medio con buena correlación entre los valores encontrados con EDTA y con citrato.<sup>2</sup>

### Formación y activación de las plaquetas

En la especie humana, los megacariocitos representan de 0.05% a 0.1% de las células nucleadas de la médula ósea

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur.

<sup>2</sup> Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Fundación Clínica Médica Sur.

Correspondencia: Dr. Alonso Gutiérrez Romero. Departamento de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra 150, México DF. Correo electrónico: dr.gutierrezromero@gmail.com  
Recibido: 8 de enero 2013. Aceptado: marzo 2013.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez-Romero A, Gutiérrez-Grobe Y, Carrillo-Esper R. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa. Med Int Mex 2013;29: 307-310.

y su número aumenta cuando se incrementa la demanda de plaquetas. Los megacariocitos tienen un diámetro promedio entre 20 y 25 micrones y volumen de  $4700 \pm 100$  fL. Cada megacariocito produce alrededor de 1000 a 3000 plaquetas.

Los megacariocitos se encuentran típicamente en la médula ósea; sin embargo, también se han localizado en la circulación y en los pulmones.<sup>3</sup> A partir de estas células gigantes se forman las plaquetas como fragmentos anucleados que carecen de ADN pero contienen ARN mensajero derivado de sus células productoras y la maquinaria traslacional para la síntesis de proteínas. Después de dejar la médula ósea, las plaquetas circulan durante 10 días.<sup>4</sup>

En el cromosoma 7q22.3 se encuentra un locus genético que se asocia con el volumen plaquetario medio; el alelo G menor rs342293 se asoció con aumento del volumen plaquetario medio y también con disminución de la reactividad plaquetaria, medida como la proporción plaquetaria activada unida a la anexina V y el nivel de unión al fibrinógeno. Con base en lo anterior, se concluye que el locus 7q22.3 es responsable de una pequeña fracción (1.5%) de la variabilidad total del volumen plaquetario medio atribuible a factores genéticos, lo que puede resultar, en ocasiones, en elevación de volumen plaquetario medio sin causa aparente, confirmando el mismo riesgo independiente de mal pronóstico y mayor prevalencia en enfermedades cardiovasculares y protrombóticas.<sup>5</sup> Con respecto a esto, se han descrito variables genéticas en el gen de la histona desmetilasa *JMJD1C* y polimorfismos de nucleótido único o SNP en el alelo rs81092888 del gen *TMP4*, que se asocian con volumen plaquetario medio mayor en caucásicos.<sup>6</sup>

Las plaquetas son decisivas para la hemostasia primaria y la reparación del endotelio, tienen un papel clave en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos y contribuyen a los eventos cerebrovasculares. Asimismo, participan en el proceso de formación de placas de aterosclerosis. La relación entre la inflamación vascular aún no se ha esclarecido; sin embargo, se conoce que las plaquetas son una fuente de mediadores inflamatorios y que la activación de las plaquetas puede ser un componente clave en la aterosclerosis y en diferentes procesos patológicos.<sup>4</sup>

El interés en el papel de las plaquetas en la respuesta del huésped a las infecciones y a diversas enfermedades se ha incrementado en los últimos años. Es frecuente que se afecte la función de las plaquetas cuando coexiste infección por VIH, dengue y sepsis. La gravedad y la

mortalidad de algunas enfermedades se correlacionan con el grado de trombocitopenia.<sup>7</sup>

Las plaquetas grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas que las pequeñas y tienen alto potencial trombótico debido al aumento del tromboxano A2 y B2 por unidad/volumen y a la expresión del receptor de la glicoproteína IIb-IIIa. Las plaquetas grandes son más densas y contienen más gránulos- $\alpha$  que pueden liberar sustancias protrombóticas incluidos: factor plaquetario, selectina-P y factor derivado del crecimiento plaquetario, factor quimiotáctico y mitogénico que contribuye a la proliferación vascular neo-intimal. Este tipo de plaquetas tiene pobre respuesta al tratamiento antiplaquetario porque están más reticuladas que las plaquetas de tamaño normal.<sup>8</sup>

En los modelos experimentales, y también en el ser humano, se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan rápidamente con ADP y colágeno, contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores protrombóticos, como tromboxano A2, serotonina y tromboomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido. El volumen plaquetario se determina en la megacariopoyesis y en la trombopoyesis y no tiene relación alguna con la edad de la plaqueta. El volumen plaquetario medio tiene asociación con las concentraciones de trombopoyetina e interleucina-6, citocinas que regulan la ploidia de los megacariocitos y el número de plaquetas.<sup>9</sup>

Bajo circunstancias normales existe una relación inversa entre el tamaño y el número de plaquetas. Por tal razón, la masa plaquetaria total, producto del volumen plaquetario medio y la cuenta plaquetaria ("plaquetocrito") está estrechamente regulada. Cuando hay una disminución de la cuenta plaquetaria, la trombopoyetina estimula los megacariocitos de la médula ósea y sus núcleos se vuelven lobulados, con un contenido alto de ADN (mayor ploidia). Los megacariocitos estimulados producen grandes plaquetas. Por consiguiente, se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio alto en trombocitopenia destructiva cuando coexiste la estimulación de megacariocitos. De forma inversa se espera ver plaquetas con volumen plaquetario medio bajo en estados trombocitopénicos asociados con hipoplasia o aplasia medular.

Una excepción en esta relación ocurre en el secuestro esplénico, en el que se ve el volumen plaquetario medio bajo debido a un gran secuestro plaquetario. En estados hipoesplénicos se aprecia un volumen plaquetario medio alto porque no hay bazo que secuestre a las plaquetas grandes.

### Medición del volumen plaquetario medio

La evidencia científica ha mostrado que la medición del volumen plaquetario medio tiene utilidad diagnóstica como marcador de riesgo cardiovascular; sin embargo, muchos clínicos no utilizan este parámetro debido a las dificultades asociadas con la medición de este marcador.

Los problemas técnicos asociados son los siguientes:

- a) Las diferentes técnicas para medir volumen plaquetario medio arrojan resultados diferentes. El sistema Beckman-Coulter utiliza impedanciometría y calcula el volumen plaquetario medio a través de una curva plaquetaria ajustada. Los instrumentos de Bayer utilizan la medida de dispersión de láser en dos ángulos; el histograma plaquetario se calcula por el ángulo de dispersión más alto; con base en eso se calcula el volumen plaquetario medio por la medida del volumen de las plaquetas. Cuando se compararon los resultados de estos dos instrumentos de medición se observó una diferencia superior a 40%.
- b) El valor de referencia de volumen plaquetario medio varía con la cuenta plaquetaria, lo que refleja la homeostasia regulatoria de la masa plaquetaria total. De este modo, se debe usar un normograma para interpretar el volumen plaquetario medio que tome el número de plaquetas como referencia.
- c) No existe ninguna calibración estandarizada.
- d) El volumen plaquetario medio varía con el tiempo en las muestras anticoaguladas con EDTA. Los cambios plaquetarios inducidos por EDTA ocasionan incremento progresivo del volumen plaquetario medio cuando se mide por impedanciometría. En términos generales, el aumento de volumen plaquetario medio aumenta más de 30% después de cinco minutos de la exposición, y aumenta de 10 a 15% en las siguientes dos horas. El efecto de EDTA en volumen plaquetario medio con medición por análisis óptico no está bien documentado, pero es impredecible, disminuyendo en muchas de las muestras de algunos pacientes y aumentando en otras.
- e) El volumen plaquetario medio es más útil para evaluar pacientes trombocitopénicos. De cualquier forma, las plaquetas bajas son marcadas por el instrumento de medición debido a la presencia de partículas que se entrometen, por consiguiente el volumen plaquetario medio puede no ser preciso.

El volumen plaquetario medio alto en pacientes trombocitopénicos indica producción plaquetaria medular activa (por ejemplo, púrpura trombocitopénica idiopática), asimismo, el volumen plaquetario medio bajo es indicativo de supresión medular (anemia aplásica).

### Aplicaciones del volumen plaquetario medio

Típicamente, el volumen plaquetario medio se utilizaba como auxiliar diagnóstico en macrotrombocitopenias congénitas poco comunes y como parte del abordaje de trombocitopenias periféricas autoinmunes.

Actualmente, se reconoce al volumen plaquetario medio como un marcador de riesgo útil para la predicción de tromboembolismo pulmonar y otros tipos de trombosis; de forma independiente con lo antes mencionado, el volumen plaquetario medio también puede estar elevado en los pacientes con consumo de tabaco, obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hiperlipidemia. La elevación del volumen plaquetario medio se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de  $\beta$ -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas. Un volumen plaquetario medio elevado al ingreso del paciente con un evento trombótico agudo, así como su elevación en los días posteriores (los valores máximos de volumen plaquetario medio alcanzan sus valores al sexto día a partir del suceso cardiovascular), está asociado con aumento en la mortalidad posterior a un infarto agudo de miocardio y a reestenosis después de angioplastia coronaria. El volumen plaquetario medio es un factor de riesgo independiente de isquemia y muerte. La evidencia científica sugiere al volumen plaquetario medio como un marcador pronóstico útil en pacientes con enfermedad cardiovascular, y su elevación se relaciona con eventos y desenlaces cardiovasculares adversos.<sup>8</sup> La correlación entre el aumento del volumen plaquetario medio y la disminución de las plaquetas confiere mayor riesgo para infarto agudo de miocardio. El volumen plaquetario medio fue mayor en los síndromes coronarios agudos de tipo angina inestable que requirieron angioplastia urgente, comparados con el resto de síndromes coronarios agudos de tipo angina inestable que no requirieron angioplastia de urgencia.

En algunos reportes se ha demostrado que existe una relación estrecha entre el volumen plaquetario medio y los factores de riesgo cardiovascular como: alteración de

la glucosa en ayunas, diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, síndrome metabólico, grasa corporal y también con la reducción rápida de peso.<sup>9</sup> Muscari y colaboradores realizaron una búsqueda sistemática para encontrar los determinantes del volumen plaquetario demostrando que la glucosa sérica, grasa corporal y cambios electrocardiográficos, son los principales factores independientes asociados al volumen plaquetario medio elevado.<sup>10</sup> Otros autores han encontrado que el volumen plaquetario medio se encuentra incrementado en la presencia de síndrome metabólico y se correlaciona significativamente con la presión sistólica, diastólica, circunferencia de cintura, índice de masa corporal, glucosa en ayunas y el número de componentes del síndrome metabólico.<sup>11</sup>

Por otro lado, el estudio realizado por Bath y colaboradores en 2004 fue el primero en demostrar la asociación del volumen plaquetario medio con el riesgo de enfermedad vascular cerebral, esta observación fue independiente a otros determinantes y principalmente debido a una asociación con el evento vascular cerebral isquémico, mas no con el hemorrágico. Esta asociación está en relación con la reactividad descrita de las plaquetas en el evento vascular cerebral isquémico.<sup>12</sup>

Un volumen plaquetario elevado se ha relacionado con pobres desenlaces en el evento vascular cerebral isquémico independientemente a otros parámetros, por otro lado, la cuenta plaquetaria se encuentra significativamente disminuida en pacientes con evento vascular cerebral isquémico con pobre pronóstico.<sup>13</sup>

## CONCLUSIONES

El volumen plaquetario medio es un marcador de inflamación, trombosis y disfunción endotelial que ha adquirido importancia en relación a su significado en enfermedades que tienen como sustrato un componente inmunoinflamatorio y protrombótico. Su implementación en la evaluación clínica cotidiana de enfermos con factores de riesgo, es una maniobra costo-efectiva que orienta al médico a la toma de decisiones y en el seguimiento de la conducta terapéutica.

## REFERENCIAS

- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res* 2011;128: 358-360.
- Agustino AM, Piqueras R, Pérez M, García de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. *Rev Diagn Biol* 2002;51.
- Italiano Jr J, Hartwig JH. Megakaryocyte Development and Platelet Formation. En: Michelson AD. *Platelets*. 2a ed. San Diego: Elsevier, 2007;23-44.
- Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-2494.
- Soranzo N, Rendon A, Gieger C, Jones CI, Watkins NA, Menzel S, et al. A novel variant chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume counts, and function. *Blood* 2009; 113: 3831-3837.
- Qayyum R, Snively BM, Ziv E, Nalls MA, Liu Y, Tang W, et al. A Meta-Analysis and Genome-Wide Association Study of Platelet Count and Mean Platelet Volume in African Americans. *PLoS Genetics* 2012; 8: 1-11.
- Smith TM, Weyrich AS. Platelets as Central Mediators of Systemic Inflammatory Responses. *Thromb Res* 2011; 127: 391-394.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 148-156.
- Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moríñigo Muñoz JL, Sánchez Fernández PL, Arribas Jiménez A, Diego Domínguez M, et al. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 816-822.
- Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, Ludovico C, Castaldini N, Antonelli S, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008; 99:1079-1084.
- Tavil Y, Sen N, Yazici HU, Hizal F, Abaci A, Cengel A. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007; 120:245-250.
- Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B, PROGRESS Group. Association of Mean Platelet Volume With Risk of Stroke Among 3134 Individuals With History of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2004; 35: 622-626.
- Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic Role of Mean Platelet Volume and Platelet Count in Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19: 66-72.