

ROL DE LOS PARAMETROS PLAQUETARIOS EN EL RIESGO CARDIOMETABÓLICO

ROLE OF PLATELET PARAMETERS IN CARDIOMETABOLIC RISK

SILVIA F. BENOZZI*, GRACIELA L. PENNACCHIOTTI* *

Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Biología Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur.* *Hospital Municipal de Agudos «Dr. Leónidas Lucero» de Bahía Blanca.*

Resumen: Las plaquetas desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, produciendo moduladores inflamatorios y participando en la formación del trombo intravascular, principal causa de los síndromes coronarios agudos. El tamaño aumentado de las plaquetas, relacionado con angina inestable, infarto agudo de miocardio, falla cardíaca congestiva e hipertensión arterial, es un indicador de la activación de la plaqueta y se ha demostrado que se correlaciona con mayor reactividad de las mismas. El objetivo de este trabajo fue analizar la relación entre distintos parámetros plaquetarios y algunos factores de riesgo cardiometabólico (edad, sexo, diabetes y dislipemia). De los índices analizados se observó mayor dispersión de tamaños de plaquetas (anisoplaquetosis) en pacientes mayores de 50 años y en hombres. El recuento de plaquetas fue

mayor en las mujeres, en pacientes con C-LDL > 130 mg/dL y en aquellos con C-no-HDL > 160 mg/dL. Al comparar el grupo de pacientes aparentemente sanos con el resto de las poblaciones estudiadas (diabéticos, dislipémicos y diabéticos con dislipemias), no se observaron diferencias en el recuento de plaquetas, el volumen medio plaquetario ni en la dispersión de tamaños, y en el análisis de varianza tampoco se detectaron diferencias inter grupos. Al analizar los pacientes con mayor riesgo cardiometabólico: sexo masculino, pacientes con niveles de C-LDL y C-no-HDL elevados, se observó mayor anisoplaquetosis y/o incremento en el recuento de plaquetas.

Los análisis hematológicos de rutina junto con los datos del perfil lipídico permitirían identificar a sujetos de alto riesgo que se podrían beneficiar con tratamientos preventivos.

Palabras claves: anisoplaquetosis, volumen medio plaquetario, riesgo cardiometabólico

Abstract: Platelets play a crucial role in the development of cardiovascular disease producing inflammatory modulators and participating in intravascular thrombus formation, the main cause of acute coronary syndromes. The increased size of platelets, associated with unstable angina, acute myocardial infarction, congestive heart failure and hypertension, is an indicator of platelet activation and has been shown to

Correspondencia:

Dra. Graciela Pennacchiotti.
Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670. Bahía Blanca. Buenos Aires. Argentina.
E-mail: grapen@uns.edu.ar

Recibido: 30 de Julio de 2009

Aceptado: 14 de Septiembre de 2009

correlate with higher reactivity. The aim of this study was to analyze the relationship between different platelet parameters and cardiometabolic risk factors (age, sex, diabetes, and dyslipidemia). Greater platelet size dispersion (anisoplaquetosis) was observed in the indices studied in patients over 50 years of age and in men. Platelet count was higher in women, in patients with LDL-C >130 mg/dL and those with HDL-C >160 mg/dL. When comparing the group of apparently healthy patients with the rest of the study population (dyslipidemics, diabetics, and diabetics with dyslipidemia), no differences were observed in platelet count, average platelet or size dispersion, and the analysis of variance detected no inter-group differences. When analyzing patients with higher cardiometabolic risk, male patients with elevated LDL-C and high HDL-C, there were more anisoplaquetosis and/or increased platelet count. The routine blood analysis with the data of the lipid profile would identify high-risk subjects that may benefit from preventive treatments.

Key words: anisoplaquetosis, platelet mean value, cardiometabolic risk

INTRODUCCIÓN

La patogenia de la enfermedad coronaria implica dos procesos interdependientes: la aterosclerosis y la trombosis. La aterotrombosis es un proceso crónico dinámico de la pared vascular en el cual, durante las fases de inflamación y actividad trombótica, subyace la presentación de los síndromes coronarios agudos (SCA) (1). Desde que se ha establecido que las plaquetas tienen un papel importante tanto en la iniciación como en la propagación de los SCA, muchos tratamientos de prevención y tratamiento han sido dirigidos a ellas, comenzando con el uso de aspirina desde hace algunos años.

Las plaquetas, elementos heterogéneos en términos de tamaño, densidad y reactividad (2, 3), juegan un rol central en la patogénesis de los SCA, de hecho su actividad se relaciona con la iniciación de las lesiones ateroscleróticas y del trombo coronario. Grandes plaquetas son enzimática y metabólicamente más activas y poseen mayor potencial trombogénico al compararse con pequeñas plaquetas (3). Es por ello que entre los parámetros plaquetarios medibles, el volumen medio plaquetario (VMP) es un factor de riesgo emergente de SCA (4, 5). El tamaño de las plaquetas es un indicador sensible de su reactividad (6, 7) y la magnitud de ésta es un factor determinante en la formación del trombo intracoronario en presencia de rotura de la placa aterosclerótica (8). Estudios previos han demostrado un VMP más alto en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) com-

rado con el valor hallado en aquellos que ingresaron al servicio de emergencia por dolor torácico pero sin evidencia de IAM (9). Debido a que la vida media de la plaqueta es aproximadamente de diez días y que sus características morfológicas y funcionales están genéticamente determinadas en el momento de la fragmentación de su célula madre, el megacariocito medular, se ha sugerido que el incremento del tamaño plaquetario está presente antes de que el IAM se produzca, reflejando así la existencia de un estado protrombótico que podría ejercer un papel importante en la patogenia del episodio coronario agudo (5). Apoyando dicha hipótesis, se ha demostrado que el aumento del volumen plaquetario en la fase crónica del IAM se asocia con un incremento significativo del riesgo de muerte y de sucesos isquémicos, fatales y no fatales, en los dos años siguientes al episodio coronario (10-12).

Las plaquetas han sido estudiadas en diferentes poblaciones de riesgo cardiovascular. Se ha observado que en diabéticos poseen mayor reactividad y agregabilidad (13) y que su VMP suele ser mayor que en no diabéticos (14). También ha sido objeto de investigaciones clínicas y experimentales, el efecto de la hipercolesterolemia sobre la función plaquetaria y la patogenia de la aterosclerosis. Se ha demostrado, por ejemplo, que la hipercolesterolemia induce aumento del contenido de ADN de los megacariocitos, alterando así la reactividad plaquetaria (5).

Los contadores hematológicos poseen gran sensibilidad, reproducibilidad, exactitud y precisión en el recuento de plaquetas y aportan datos de índices plaquetarios, entre ellos el VMP, la anisoplaquetosis (PDW) y el plaquetocrito (Pto), cuyas utilidades clínicas aún no se conocen totalmente. Habiendo sido señalado el VMP como factor de riesgo independiente de IAM (10, 12), nos propusimos examinar todos los parámetros plaquetarios que reportan los contadores hematológicos y evaluar su posible asociación con otros factores de riesgo cardiometabólico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del trabajo

El presente es un estudio epidemiológico observacional analítico.

Población estudiada

Se recolectaron los datos de 156 pacientes adultos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 77 años de edad, que concurrieron al Servicio del laboratorio del Hospital Municipal de Bahía Blanca en oportunidad de realizarse un control médico.

Para realizar el estudio los sujetos se dividieron en cuatro

grupos: 46 controles «aparentemente sanos», 10 diabéticos, 55 dislipémicos y 45 diabéticos con dislipemia.

Se definieron diabéticos a aquellos sujetos con diagnóstico certero de diabetes mellitus y que se hallaban en tratamiento médico.

Fueron clasificados como dislipémicos los individuos cuyo perfil lipídico mostraba alteraciones en alguna de sus variables teniendo en consideración los puntos de corte propuestos por el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol, Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATPIII) (15).

Obtención de muestras biológicas

Las muestras de sangre se obtuvieron tras 12 horas de ayuno por punción de la vena antecubital y fueron recogidas con EDTA para evaluar parámetros plaquetarios y con heparina para las determinaciones de química clínica. El análisis de todos los analitos se efectuó dentro de las 2 horas de realizada la extracción.

Determinaciones hematológicas y bioquímicas

El recuento de plaquetas (PLQ) y los parámetros o índices plaquetarios VMP, PDW y Pto, se obtuvieron con un contador hematológico Coulter MAXM.

Las determinaciones de colesterol (C), glucosa y triglicéridos (TG) se realizaron por métodos enzimáticos colorimétricos, colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) se cuantificó por el método directo, todas en un autoanalizador Hitachi 912, con reactivos Roche Diagnostics. El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) se calculó según Friedewald y C-HDL se obtuvo de la diferencia entre C y C-HDL.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando un programa Statistical Package for Social Science (SPSS) para windows.

La normalidad de las variables se testeó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el análisis de las variables se efectuó aplicando la prueba t-Student para diferencia de dos medias y el análisis de varianza para comparar varios grupos en una variable cuantitativa. En todos los casos se usó un nivel α de significación estadística $p < 0,05$.

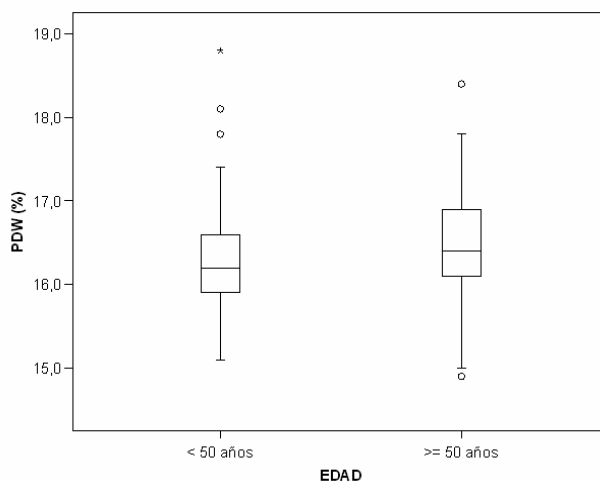


Figura 1. PDW en mayores y menores de 50 años de edad. El valor medio de PDW en los mayores de 50 años de edad fue superior al de los menores de 50 años (16,5% vs 16,3% $p=0,015$)

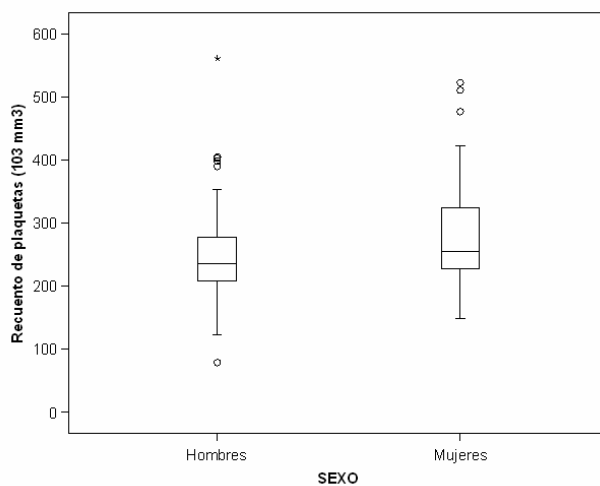


Figura 2. Recuento de plaquetas en hombres y mujeres. El valor medio del recuento de plaquetas en las mujeres fue superior al de los hombres (280 10^3 mm^3 vs 244 10^3 mm^3 $p=0,001$)

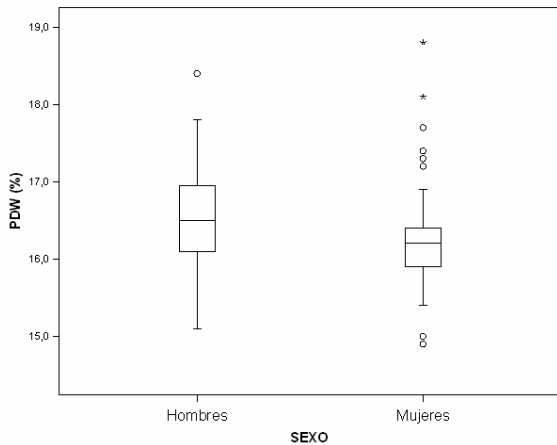


Figura 3. PDW en hombres y mujeres. El valor medio de PDW en los hombres fue superior al de las mujeres (16,5% vs 16,2% p= 0,002)

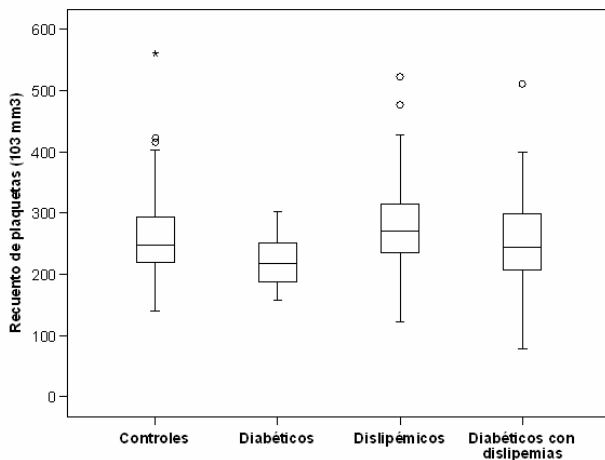


Figura 4. Recuento de plaquetas en poblaciones control, diabéticos, dislipémicos y diabéticos con dislipemias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes poblaciones estudiadas.

RESULTADOS

Parámetros plaquetarios según sexo y edad

Los pacientes mayores de 50 años presentaron mayor PDW o anisoplaquetosis respecto de los menores de 50 años (16,5% vs 16,3% p=0,015) (Figura 1).

Si bien las mujeres presentaron un PLQ mayor al de los hombres (Figura 2), estos presentaron mayor anisoplaquetosis ($280.10^3/mm^3$ vs $244.10^3/mm^3$, p= 0,001 y 16,2 % vs 16,5 %; p= 0,002 respectivamente) (Figura 3).

En cuanto al VMP no se observaron cambios significativos según la edad y el sexo de los sujetos.

Parámetros plaquetarios y dislipemia

Al analizar los pacientes con dislipemia no se observaron diferencias significativas de las variables plaquetarias en la población con C > 200 mg/dL, pero se detectó un incremento significativo de PLQ en pacientes con C-LDL > 130 mg/dL respecto de aquellos con C-LDL < 130 mg/dL ($281.10^3/mm^3$ vs $258.10^3/mm^3$ p= 0,012) y en los que tuvieron C-no-HDL > 160 mg/dL respecto de aquellos con C-no-HDL < 160 mg/dL ($279.10^3/mm^3$ vs $258.10^3/mm^3$, p=0,032) (Figuras 4 y 5).

En poblaciones de riesgo, como lo son el sexo masculino, C-LDL y C-no-HDL aumentados se presentaron alteraciones de PDW y/o del PLQ.

Parámetros plaquetarios en diabéticos, dislipémicos, y diabéticos con dislipemias

En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas del PLQ, VMP y PDW cuando se comparó al grupo «control» con el resto de las poblaciones (diabéticos, dislipémicos y diabéticos con dislipemias) (p=0,058, 0,300, 0,434; 0,882, 0,676, 0,460 y 0,884, 0,821, 0,832 respectivamente) y tampoco se detectaron diferencias inter grupos en el análisis de varianza (p= 0,074, p=0,853, p=0,491 respectivamente) (Figuras 6 ,7 y 8).

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo cardiovascular alteran la homeostasis y la hemostasia de la pared vascular y promueven las señales inflamatorias. De esta manera se activan las plaquetas y los monocitos, lo que favorece la expresión del factor tisular, desencadenando la cascada de coagulación con la generación de trombina y la formación del trombo vascular. Esto da lugar a una complicación trombótica que en algunos casos podría depender de un estado sistémico trombogénico activado por factores sistémicos, como el tabaco, la hipertensión y la hipercolesterolemia. Algunos estudios clínicos y experimentales han establecido que los factores de riesgo

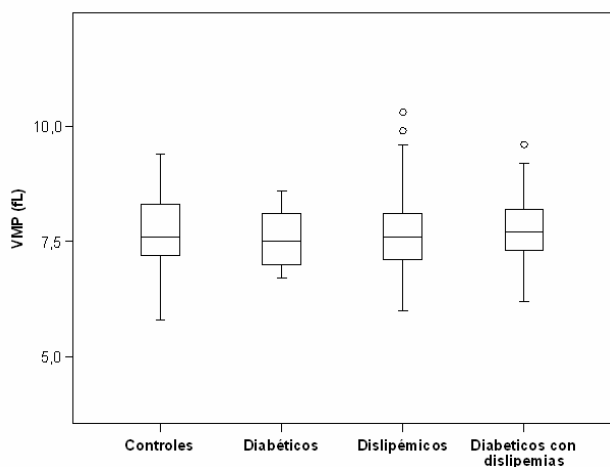


Figura 5. Volumen medio plaquetario en poblaciones control, diabéticos, dislipémicos y diabéticos con dislipemias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes poblaciones estudiadas.

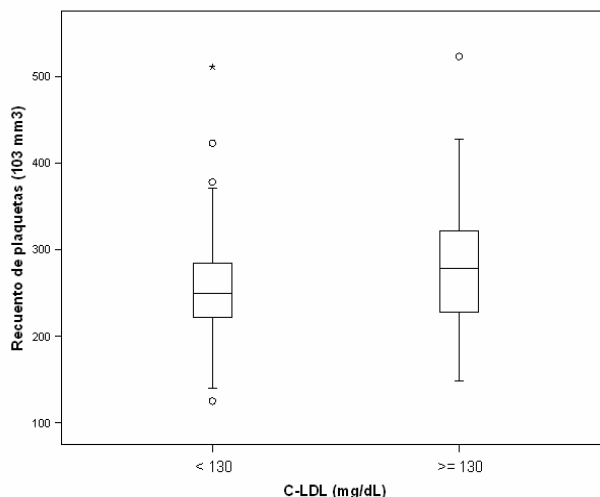


Figura 7. Recuento de plaquetas y C-LDL. El valor medio del recuento de plaquetas en los pacientes con C-LDL ≥ 130 mg/dL fue superior al de los pacientes con C-LDL < 130 mg/dL ($281 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$ vs $258 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$, $p = 0,012$)

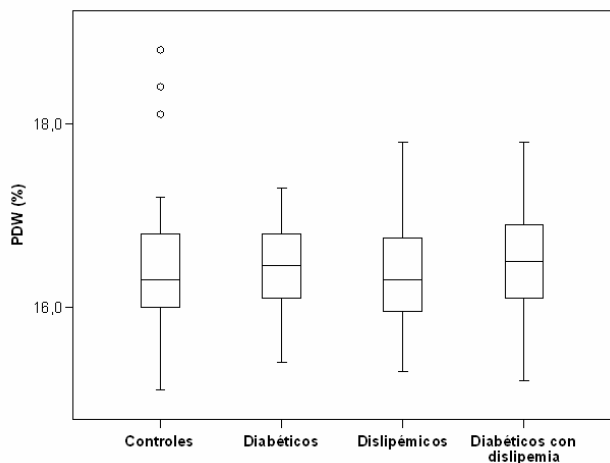


Figura 6. PDW en poblaciones control, diabéticos, dislipémicos y diabéticos con dislipemias. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes poblaciones estudiadas.

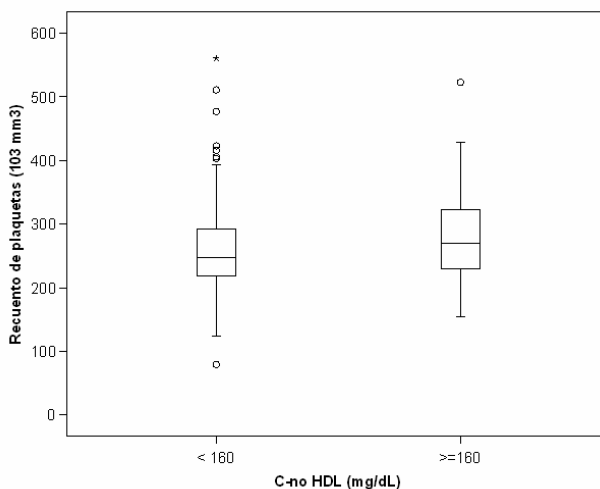


Figura 8. Recuento de plaquetas y C-no-HDL. El valor medio del recuento de plaquetas en los pacientes con C-no-HDL ≥ 160 mg/dL fue superior al de pacientes con C-no-HDL < 160 mg/dL ($279 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$ vs $258 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$, $p = 0,032$)

pueden promover el desarrollo de un estado hipercoagulable que actúa como desencadenante de la trombogenicidad sanguínea (16, 17).

Se han descrito muchos factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular: edad, sexo masculino, tabaquismo, dislipemia, diabetes, hipertensión. Las plaquetas desempeñan un papel significativo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular produciendo moduladores inflamatorios y participando en la formación del trombo intravascular, principal causa de los síndromes coronarios agudos.

Un hallazgo interesante observado en esta población fue el aumento en la dispersión de tamaños de plaquetas en pacientes mayores de 50 años y en el sexo masculino. Esta anisoplaquetosis puede estar indicando la formación de plaquetas de mayor tamaño y por ende de mayor reactividad, lo que estaría promoviendo un ambiente trombogénico que incrementaría el riesgo de padecer episodios cardiovasculares.

Si bien los resultados no muestran diferencias entre las poblaciones de diabéticos y/o dislipémicos versus controles, cabe destacar que se observó un incremento del recuento de plaquetas justamente en aquellos pacientes que presentaron una elevación del C-no-HDL y del C-LDL. El aumento en el recuento de plaquetas junto a un incremento de C-no-HDL, reconocido factor de riesgo cardiovascular, podría estar indicando mayor probabilidad de sufrir episodios cardiovasculares.

Si estos parámetros representan un riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, el aporte desde el laboratorio de análisis clínicos será relevante, dado que estos pacientes pueden ser fácilmente identificados durante los análisis hematológicos de rutina y beneficiados de esta manera con tratamientos preventivos

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Comité de Docencia e Investigación del Hospital Municipal de Agudos «Dr. Leónidas Lucero» y en especial a la Dra. Patricia Barberio, Jefa del Servicio de Laboratorio de ese nosocomio, por permitimos utilizar la base de datos para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43
2. Yilmaz, MB; Cihan, G; Garay, Y. et al. Role of mean platelet volume in triaging acute coronary syndromes. *Thromb Thrombolysis*, 2008, 26:49-54
3. Ranjith, MP; Divya, R; Mehta, VK, Krishnan MG, KamalRaj, R, Kavishwar, A; Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *J. Clin. Pathology*, 2009; 62: 830-33
4. Geisler T y Bhatt D. The role of inflammation in atherothrombosis current and future strategies of medical treatment. *Med. Sci. Monit.* 2004;10:12
5. Pabón Osuna, P; Nieto Ballesteros, F., Moriñigo Muñoz, JL et al. Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a cortos plazo del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 816-22
6. Martin JF, Trowbride, EA, Salmon G, Plumb, J; The biological significance of platelet volume its relationship to bleeding time, platelet thromboxane A2, production of megacaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32: 443-60
7. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D, Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br. Med. Haematol*, 1983; 53:503
8. Kristensen SD y Martin JK. Platelet heterogeneity and coronary artery thrombosis. *Platelets* 1991; 2: 11-7
9. Cameron HS, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br. Med J* 1983; 287: 449-51
10. Kiliçli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med. Sci. Monit.* 2005; 11(8):CR387-92
11. Martin, JF, Bath, PMW, Burr, ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-11
12. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD, Kakrani AL, Katdare AD, Inamdar AK. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J. Clin. Pathol.* 2006, 59(2): 146-9
13. Sambola, A, Fuster, V y Badimon JJ. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(10):1001-9
14. Demirtunc, R, Duman, D, Basar, M, Bilgi, M, Teomete, M, Garip, T; The relationship between glycemic control and

- platelet activity in type 2 diabetes mellitus *Journal of Diabetes and Its Complications* 2009; 23: 89–94
15. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
 16. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang YH, Smialek J, Vimani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276-81
 17. Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107:973-7.