

# Volumen plaquetario medio como marcador pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo

## Mean Platelet Volume as Prognostic Marker in Patients with Acute Coronary Syndrome

DANIEL A. CHIRINO NAVARTA<sup>1</sup>, ARIEL MONTEROS<sup>2</sup>, GRACIELA TREJO<sup>2</sup>, FLORENCIA BAGLIONI<sup>3</sup>, ALICIA MURÚA<sup>3</sup>, MARIELA S. LEONARDI<sup>1</sup>, MARÍA L. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ<sup>MTSAC, 1</sup>, CLAUDIO DIZEO<sup>1, 4</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El volumen plaquetario medio (VPM) se ha descrito como un predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo. No obstante, la evidencia de su rol como marcador pronóstico en pacientes mayores es escasa.

**Objetivo:** Evaluar si el VPM es un predictor independiente de eventos en el seguimiento en pacientes con síndrome coronario agudo mayores de 65 años.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo que incluyó pacientes mayores de 65 años con síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST. Se dividieron en dos grupos: VPM alto ( $\geq 10,9$  fL - tercil 3) y VPM bajo ( $< 10,9$  fL - terciles 1 y 2). Se analizaron diferentes variables clínicas y se calcularon los puntajes TIMI y GRACE. Se consideró el punto final combinado de mortalidad global y reinternación cardiovascular (por síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular) en el seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 250 pacientes con una edad promedio de  $74 \pm 7$  años, el 44% eran mujeres. Presentaron VPM alto 85 pacientes y VPM bajo 165. La mediana de seguimiento fue de 302 días (rango intercuartil 130-558) y el punto final primario se observó en el 17,6% (44 pacientes). En el análisis multivariado por regresión de Cox, el VPM alto fue predictor independiente del punto final primario [HR 7,23 (IC 95% 2,47-11,6);  $p = 0,001$ ], al igual que el TIMI riesgo alto [3,10 (IC 95% 1,46-6,59);  $p = 0,03$ ] y el puntaje GRACE [1,02 (IC 95% 1,01-1,07);  $p = 0,002$ ]. El VPM presentó un área bajo la curva de 0,71 (IC 95% 0,59-0,82);  $p = 0,001$ .

**Conclusiones:** En nuestra población, el VPM se comportó como un predictor independiente del punto final combinado, ajustado por otras variables como los puntajes TIMI y GRACE.

**Palabras clave:** Síndrome coronario agudo - Volumen plaquetario medio - Marcadores biológicos - Pronóstico - Anciano

### ABSTRACT

**Background:** Mean platelet volume (MPV) has been described as a predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. However, there is limited evidence of its role as prognostic marker in elderly patients.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate whether MPV is an independent predictor of events during follow-up of patients over 65 years of age with acute coronary syndrome.

**Methods:** This prospective study included patients over 65 years with ST segment elevation or non ST segment elevation acute coronary syndrome. They were divided into two groups: high MPV ( $\geq 10.9$  fL - 3<sup>rd</sup> tertile) and low MPV ( $< 10.9$  fL - 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> tertile). Different clinical variables were analyzed and the TIMI and GRACE scores were calculated. The primary endpoint was the composite of all-cause mortality and cardiovascular readmission (for acute coronary syndrome, heart failure and stroke) over the follow up period.

**Results:** A total of 250 patients were included in the study. Mean age was  $74 \pm 7$  years and 44% were women. Eighty-five patients presented with high and 165 with low MPV. Median follow-up was 302 days (interquartile range 130-558) and the primary endpoint was observed in 17.6% of cases (44 patients). In the multivariate Cox regression analysis, high MPV [HR 7.23 (95% CI 2.47-11.6);  $p = 0.001$ ], and TIMI [HR 3.10 (95% CI 1.46-6.59);  $p = 0.03$ ] and GRACE [HR 1.02 (95% CI 1.01-1.07);  $p = 0.002$ ] high risk scores were independent predictors of the primary endpoint. The area under the curve for MPV was 0.71 (95% CI 0.59-0.82),  $p = 0.001$ .

**Conclusions:** In our population, MPV emerged as an independent predictor of the composite endpoint, adjusted for other variables as the TIMI and GRACE scores.

**Key words:** Acute Coronary Syndrome - Mean Platelet Volume - Biological Markers - Prognosis - Aged

REV ARGENT CARDIOL 2015;83:293-299. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v83.i4.5545>

Recibido: 28/12/2014 - Aceptado: 07/04/2015

Dirección para separatas: Daniel A. Chirino Navarta - La Rioja 951 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - e-mail: daniel.chirino@hotmail.com

Unidad Asistencial Por Más Salud Dr. César Milstein

<sup>MTSAC</sup> Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>1</sup> Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

<sup>3</sup> Servicio de Cardiología

<sup>4</sup> Unidad Coronaria

<sup>5</sup> Servicio de Hematología

## Abreviaturas

|     |                                   |         |                                                        |
|-----|-----------------------------------|---------|--------------------------------------------------------|
| AAS | Acido acetilsalicílico (aspirina) | SCA     | Síndrome coronario agudo                               |
| ABC | Área bajo la curva                | SCACEST | Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST |
| AI  | Angina inestable                  | SCASEST | Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST |
| IAM | Infarto agudo de miocardio        | VPM     | Volumen plaquetario medio                              |

## INTRODUCCIÓN

El principal mecanismo fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos (SCA) es la aterosclerosis, donde es crucial fenómeno de activación, adhesión y agregación plaquetaria. (1, 2) Se ha visto que la reactividad plaquetaria aumentada se asocia con peor evolución y mayor riesgo de eventos en pacientes con SCA. (3) A su vez, la mayor reactividad plaquetaria se asocia con un volumen plaquetario mayor (2) y se han encontrado niveles mayores de factores procoagulantes en pacientes con volumen plaquetario medio (VPM) aumentado. (4, 5)

Los contadores celulares automatizados permiten conocer diferentes parámetros hematimétricos juntamente con los datos del hemograma convencional. El VPM se encuentra fácilmente disponible en el hemograma de rutina de los pacientes que ingresan con SCA.

Se ha encontrado el VPM aumentado en el IAM respecto de pacientes con angina inestable (AI) y controles. (6-8) Además, el VPM ha resultado ser predictor de mortalidad y reinfarto en pacientes con SCA (8-10) y en aquellos que han sido sometidos a revascularización. (11, 12) En estos estudios se han incluido una mayoría de pacientes jóvenes menores de 65 años, por lo que es escasa la evidencia respecto del rol del VPM como marcador pronóstico en pacientes mayores con SCA.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si el VPM es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares en pacientes mayores de 65 años que ingresan por SCA con y sin elevación del segmento ST.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron en forma consecutiva pacientes mayores de 65 años que ingresaron con diagnóstico de SCA con elevación del segmento ST (SCACEST) y sin elevación del segmento ST (SCASEST) desde junio de 2011 hasta diciembre de 2013. Al ingreso se analizaron los antecedentes, las características clínicas, de laboratorio y el electrocardiograma. La medición del VPM se realizó dentro de las 24 horas del ingreso. Los pacientes se dividieron de acuerdo con el tercil de VPM: 1.º tercil: VPM < 10,2 fL (n = 83); 2.º tercil: VPM entre 10,3 y 10,8 fL (n = 82) y 3.º tercil: VPM ≥ 10,9 fL (85 pacientes). Se consideró VPM alto al grupo de pacientes con VPM ≥ 10,9 fL correspondientes al tercil 3 y VPM bajo al grupo de pacientes con VPM < 10,9 fL, correspondientes a los terciles 1 y 2. (11, 12) Se calcularon los puntajes de riesgo GRACE y TIMI SCACEST o TIMI SCASEST según correspondiera. El único criterio de exclusión fue la imposibilidad de medir el VPM.

Posteriormente se les realizó el seguimiento alejado en forma telefónica o mediante entrevista médica al conjunto de pacientes con SCA dados de alta.

Se analizó el punto final primario de muerte de cualquier causa y reinternación de causa cardiovascular (por SCA, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular).

## Definiciones

Se consideró SCA a la presencia de dolor de características anginosas, de 15 minutos de duración o más, en clase funcional III-IV de la New York Heart Association, en las 24 horas previas a la consulta o a la presencia de dolor caracterizado como angina atípica en las 24 horas previas más uno de los siguientes: elevación de troponina I estándar, cambios en el electrocardiograma (desnivel del ST o inversión de la onda T en dos a más derivaciones), revascularización previa o enfermedad coronaria documentada.

Se consideró diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) a la presencia de SCA definido más la elevación y posterior descenso de troponina I estándar con por lo menos un valor por encima del percentil 99 (según nuestro laboratorio, > 1,0 ng/dl). Para el diagnóstico de SCACEST se requería además de la elevación persistente del segmento ST de 1 mm en dos derivaciones contiguas un nuevo, o presumiblemente nuevo, bloqueo completo de rama izquierda. (13)

Se consideró TIMI riesgo alto a un puntaje > 5 en caso de SCASEST (14) y > 8 en caso de SCACEST. (15)

## Extracción de muestras

A todos los pacientes se les realizó un hemograma con recuento de plaquetas y VPM en una muestra de sangre venosa anticoagulada en EDTA dentro de las 24 horas del ingreso. El hemograma se realizó en el Laboratorio Central - sección de Hematología de la institución con contador hematológico Sysmex XT-2000i.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las categóricas, como porcentaje. Las comparaciones entre los grupos VPM alto y bajo se realizaron mediante la prueba de la *t* de Student o la de Mann-Whitney para las variables continuas con distribución normal o no, respectivamente. En las variables categóricas se utilizaron la prueba de chi cuadrado o la exacta de Fisher según correspondiera. Se consideró significativa una *p* < 0,05.

Para el seguimiento se realizó el análisis univariado utilizando el VPM como variable continua, el VPM alto, el puntaje TIMI riesgo alto, el puntaje GRACE como variable continua, la presencia de desnivel del segmento ST, la elevación de troponina I estándar (> 1 ng/dl), la edad, la presencia de insuficiencia cardíaca al ingreso (clasificación de Killip-Kimball ≥ II), el antecedente de IAM previo y el uso previo de aspirina (AAS). Aquellas variables que presentaron asociación con un valor de *p* ≤ 0,1 fueron analizadas en un modelo multivariado mediante el método de regresión de Cox para establecer los predictores independientes del punto final primario, informando el *hazard ratio* (HR) con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se analizó además la sobrevida libre de eventos mediante curvas de Kaplan-Meier. Por último, se calculó el área bajo la curva (ABC) ROC para evaluar la capacidad de discriminación para el punto final primario del VPM y el puntaje GRACE. La comparación entre ambas ABC se realizó con la prueba de Hanley & McNeil, utilizando el *software* MedCalc 15.2.2. Para el resto del análisis se utilizaron los programas SPSS Statistics 18 y Statistix 7.

**Consideraciones éticas**

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética institucional.

**RESULTADOS**

De los 278 pacientes ingresados por SCA, a 15 pacientes no se les realizó el análisis de VPM, 5 fallecieron durante la internación y 8 se perdieron en el seguimiento, por lo que finalmente fueron incluidos 250 pacientes. La edad promedio fue de  $74 \pm 7$  años, el 44% mujeres con un VPM de  $10,6 \pm 0,6$  fL. Ochenta y cinco pacientes presentaron VPM alto, con un VPM de  $11,3 \pm 0,5$

fL y 165 VPM bajo, con un VPM de  $10,2 \pm 0,4$  fL. El grupo VPM alto tuvo menos mujeres (34,1% vs. 48,4%;  $p = 0,04$ ), presentó puntaje GRACE más elevado ( $141 \pm 27$  vs.  $129 \pm 26$ ;  $p = 0,002$ ), mayor TIMI riesgo alto (34,1% vs. 15,1%;  $p = 0,003$ ) y mayor tasa de elevación de troponina I (63,5% vs. 43,6%;  $p = 0,006$ ), con una tendencia a mayor antecedente de IAM previo (28,2% vs. 16,9%;  $p = 0,052$ ). No hubo diferencias entre los grupos en el resto de las variables analizadas (Tabla 1).

La mediana de seguimiento fue de 302 días con rango intercuartil de 130 a 558. El punto final primario se observó en 44 pacientes (17,6%), con una mortalidad global del 5,2% (13 pacientes). El grupo VPM alto presentó mayor tasa del punto final primario, mayor

Tabla 1. Características basales

|                                            | Total<br>(n = 250)                   | Grupo VPM alto<br>(n = 85)           | Grupo VPM bajo<br>(n = 165)          | p      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Edad, años                                 | $74 \pm 7$                           | $74 \pm 6$                           | $74 \pm 7$                           | 0,5    |
| Sexo femenino, (n) %                       | (109) 43,6                           | (29) 34,1                            | (80) 48,4                            | 0,04   |
| Hipertensión, (n) %                        | (204) 81,6                           | (67) 78,8                            | (137) 83,0                           | 0,3    |
| Diabetes, (n) %                            | (65) 26,0                            | (20) 23,5                            | (45) 27,2                            | 0,5    |
| Dislipidemia, (n) %                        | (147) 58,8                           | (53) 62,3                            | (94) 56,9                            | 0,5    |
| Tabaquismo, (n) %                          | (65) 26,0                            | (19) 22,3                            | (46) 27,8                            | 0,6    |
| IAM previo, (n) %                          | (52) 20,8                            | (24) 28,2                            | (28) 16,9                            | 0,052  |
| ATC previa, (n) %                          | (46) 18,4                            | (17) 20,0                            | (29) 17,5                            | 0,6    |
| CRM previa, (n) %                          | (32) 12,8                            | (13) 15,2                            | (19) 11,5                            | 0,2    |
| Uso de AAS previo, (n) %                   | (131) 52,4                           | (52) 61,1                            | (79) 47,8                            | 0,07   |
| Uso de clopidogrel previo, (n) %           | (25) 10                              | (8) 9,4                              | (17) 10,3                            | 0,9    |
| <b>Datos de ingreso e internación</b>      |                                      |                                      |                                      |        |
| VPM, fL                                    | $10,6 \pm 0,6$                       | $11,3 \pm 0,5$                       | $10,2 \pm 0,4$                       |        |
| Plaquetas, células/ml                      | $210 \times 10^3 \pm 75 \times 10^3$ | $200 \times 10^3 \pm 75 \times 10^3$ | $218 \times 10^3 \pm 74 \times 10^3$ | 0,1    |
| Hematocrito, %                             | $37 \pm 5$                           | $38 \pm 5$                           | $37 \pm 5$                           | 0,1    |
| Leucocitos, células/ml                     | $8.850 \pm 3.800$                    | $9.100 \pm 3.390$                    | $8.720 \pm 4.016$                    | 0,4    |
| Creatinina, mg/dl                          | $1,00 \pm 0,5$                       | $1,07 \pm 0,4$                       | $0,97 \pm 0,4$                       | 0,1    |
| ClCr, ml/min                               | $76 \pm 30$                          | $72 \pm 30$                          | $77 \pm 29$                          | 0,2    |
| TAS, mm Hg                                 | $146 \pm 29$                         | $148 \pm 25$                         | $145 \pm 29$                         | 0,4    |
| FC, lat/min                                | $75 \pm 17$                          | $76 \pm 19$                          | $74 \pm 16$                          | 0,4    |
| KK > 1, (n) %                              | (16) 6,4                             | (5) 5,8                              | (11) 6,6                             | 0,7    |
| Tn I > 1, ng/dl (n) %                      | (126) 50,4                           | (54) 63,5                            | (72) 43,6                            | 0,006  |
| Desnivel del ST, (n) %                     | (110) 44                             | (44) 52                              | (72) 43,6                            | 0,1    |
| Puntaje GRACE                              | $133 \pm 27$                         | $141 \pm 27$                         | $129 \pm 26$                         | 0,0002 |
| TIMI riesgo alto, (n) %                    | (54) 21,6                            | (29) 34,1                            | (25) 15,1                            | 0,003  |
| SCAEST, (n) %                              | (55) 22,0                            | (23) 27,0                            | (32) 19,4                            | 0,21   |
| SCAEST, (n) %                              | (195) 78,0                           | (62) 72,9                            | (133) 80,6                           | 0,2    |
| IAM no ST, (n) %                           | (67) 26,8                            | (29) 34,1                            | (35) 21,2                            | 0,04   |
| AI, (n) %                                  | (128) 51,2                           | (33) 38,8                            | (98) 59,3                            | 0,04   |
| Revascularización en la internación, (n) % | (118) 47,2                           | (41) 48,2                            | (77) 46,6                            | 0,2    |

IAM: Infarto agudo de miocardio. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. AAS: Aspirina. VPM: Volumen plaquetario medio. ClCr: Depuración de creatinina. TAS: Tensión arterial sistólica. FC: Frecuencia cardíaca. KK: Clasificación de Killip-Kimball. Tn I: Troponina I estándar. SCAEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. SCAEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. IAM no ST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. AI: Angina inestable.

mortalidad y mayor reinternación de causa cardiovascular que el grupo VPM bajo (Tabla 2).

En la Tabla 3 se muestran los análisis univariado y multivariado para el punto final primario. En el univariado se asociaron con el punto final primario el VPM con un HR de 1,14, IC 95% 1,07-1,21 ( $p = 0,005$ ), el VPM alto con un HR de 8,2, IC 95% 3,80-17,6 ( $p = 0,0001$ ), el puntaje GRACE con un HR de 1,03, IC 95% 1,01-1,08 ( $p = 0,0001$ ), el puntaje TIMI alto con un HR de 3,33, IC 95% 1,65-6,62 ( $p = 0,001$ ), el desnivel del ST con un HR de 2,42, IC 95% 1,19-4,89 ( $p = 0,01$ ) y la elevación de troponina I estándar con un HR de 2,43, IC 95% 1,21-4,87 ( $p = 0,01$ ). En el análisis multivariado ajustado por puntaje TIMI alto, puntaje GRACE, desnivel del ST, elevación de troponina I estándar y el uso previo de AAS, el VPM alto permaneció como predictor independiente del punto final primario [HR 7,23 (IC 95% 2,47-11,6);  $p$

$= 0,0001$ ], al igual que el TIMI riesgo alto [HR 3,11 (IC 95% 1,43-6,59);  $p = 0,02$ ] y el GRACE [HR 1,02 (IC 95% 1,01-1,07);  $p = 0,02$ ].

En la Figura 1 se muestra la curva de Kaplan-Meier, donde el VPM elevado presenta una sobrevida libre de eventos menor respecto del grupo de VPM bajo ( $p = 0,0001$ , *log rank test*).

El VPM presentó un ABC de 0,71 con un IC 95% 0,59-0,82,  $p = 0,0001$ . Se estableció el punto de corte  $\geq 10,8$  fL, con una sensibilidad del 71,4% y una especificidad del 74,1% para el punto final primario. En el análisis no ajustado por *log rank test* presenta un HR de 5,42 (IC 95% 2,56-11,4),  $p = 0,0001$ . El puntaje GRACE presentó un ABC de 0,67 (IC 95% 0,59-0,74),  $p = 0,001$ . No hubo diferencias significativas en el ABC entre el VPM y el puntaje GRACE ( $p = 0,1$ ). En la Figura 2 se muestra la curva ROC del VPM y el puntaje GRACE para el punto final primario.

Tabla 2. Punto final primario en los grupos volumen plaquetario medio alto y bajo

|                                     | Total     | Grupo VPM alto<br>(n = 85) | Grupo VPM bajo<br>(n = 165) | p*      |
|-------------------------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------|---------|
| Punto final primario, (n) %         | (44) 17,6 | (31) 36,4                  | (13) 7,8                    | 0,00001 |
| Muerte, (n) %                       | (13) 5,2  | (11) 12,9                  | (2) 1,2                     | 0,00001 |
| Reinternación cardiovascular, (n) % | (31) 12,4 | (20) 23,5                  | (11) 6,7                    | 0,0001  |

\* Prueba de chi cuadrado. VPM: Volumen plaquetario medio.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para el punto final primario. Regresión de Cox

|                       | HR   | Univariado<br>IC 95% | p      | HR   | Multivariado<br>IC 95% | p     |
|-----------------------|------|----------------------|--------|------|------------------------|-------|
| VPM                   | 1,14 | 1,07-1,21            | 0,0001 | 1,08 | 1,04-1,13              | 0,01  |
| VPM alto              | 8,20 | 3,8-17,6             | 0,0001 | 7,23 | 3,2-13,6               | 0,001 |
| TIMI riesgo alto      | 3,31 | 1,65-6,62            | 0,001  | 3,10 | 1,46-6,59              | 0,03  |
| Puntaje GRACE         | 1,03 | 1,01-1,04            | 0,01   | 1,02 | 1,01-1,07              | 0,02  |
| Troponina I > 1 ng/dl | 2,42 | 1,21-4,87            | 0,01   | 1,86 | 0,81-4,31              | 0,14  |
| Desnivel del ST       | 2,41 | 1,19-4,84            | 0,01   | 1,58 | 0,68-3,65              | 0,2   |
| Killip-Kimball > 1    | 1,19 | 0,40-3,89            | 0,7    |      |                        |       |
| IAM previo            | 1,58 | 0,75-3,31            | 0,22   |      |                        |       |
| Uso de AAS previo     | 1,96 | 0,98-3,91            | 0,05   | 1,80 | 0,87-3,75              | 0,11  |

VPM: Volumen plaquetario medio. IAM: Infarto agudo de miocardio. AAS: Aspirina.

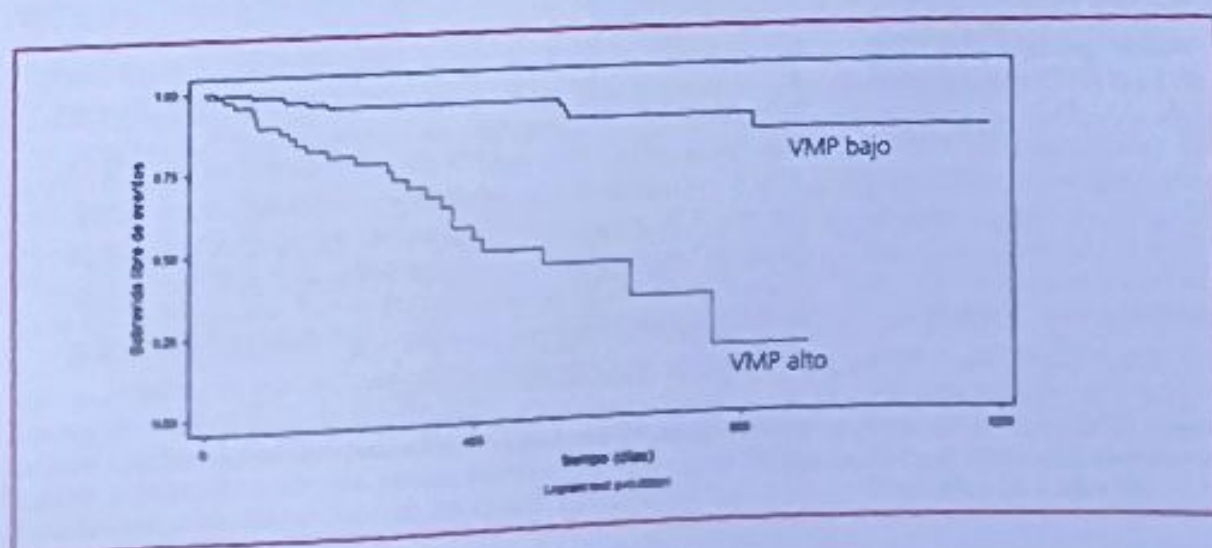


Fig. 1. Curva de Kaplan-Meier de volumen plaquetario medio (VPM) alto para el punto final primario.

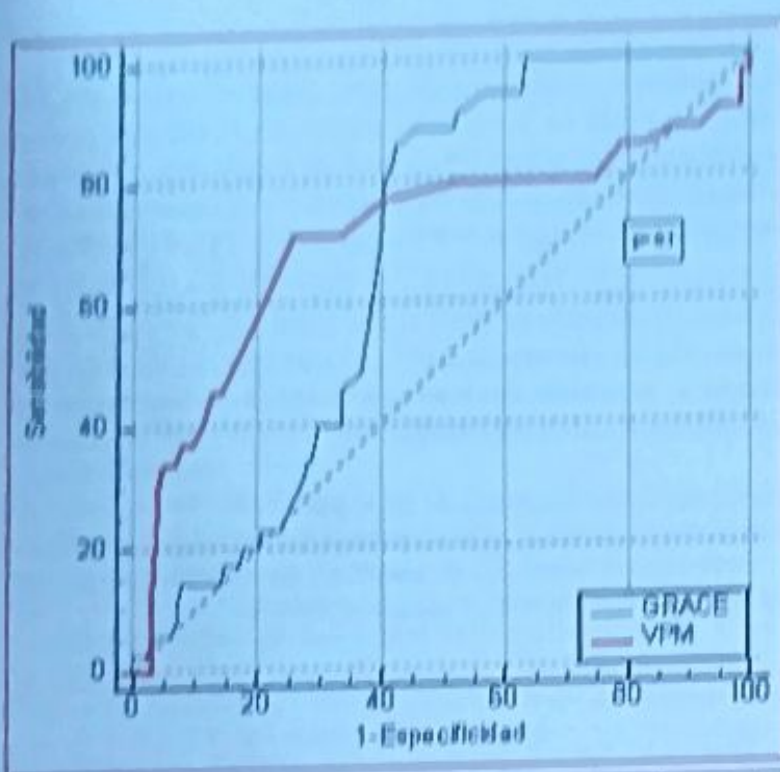


Fig. 2. Curva ROC del volumen plaquetario medio (VPM) y puntaje GRACE para el punto final primario.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo encontramos que el VPM es un predictor independiente de mortalidad y reinternación de causa cardiovascular en una población de pacientes mayores de 65 años en un centro que atiende exclusivamente pacientes de la tercera edad (efector propio de PAMI (Programa de Atención Médica Integral - Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, República Argentina). La edad de nuestros pacientes fue de 74 años, mayor que la del registro SCAR en nuestro país (16) y que la del registro GRACE. (17) De los estudios que evaluaron el VPM en SCA, solo uno lo hizo en una población añosa, con una edad promedio similar a la nuestra. (18) Tanto en los trabajos incluidos en el metaanálisis de Chu y colaboradores (8) como en estudios posteriores la edad promedio no supera los 68 años. (12-22)

El rol del VPM como predictor de eventos se ha estudiado en varios trabajos. En el metaanálisis citado, tres estudios evaluaron el rol pronóstico del VPM y encontraron que el VPM elevado se asociaba con mayor mortalidad. (8) En una cohorte no seleccionada de más de 200.000 pacientes con SCA y otras causas de internación se observó que a mayor quintil de VPM, mayor riesgo de mortalidad global y cardiovascular. (19) En otro estudio que evaluó 1.400 pacientes sometidos a angioplastia, de los cuales el 77% presentó SCA, el VPM > 9,1 fL fue predictor independiente de mortalidad y re-IAM en el seguimiento, presentando similar perfil predictivo que la elevación de troponina. (12) En otra serie, el VPM alto ( $\geq 10,3$  fL) se asoció con peor gravedad de la enfermedad coronaria en pacientes con SCA, presentando mayor puntaje SYNTAX y Gensini. (20) En otro estudio que evaluó 392 pacientes con SCASEST, el VPM se asoció con el punto combinado de

muerte cardiovascular y reinternación por SCA, pero al ajustar por el puntaje TIMI, el VPM perdió valor como predictor. (21) Un trabajo recientemente publicado, que evaluó pacientes con SCABEST y SCACEST, encontró que el VPM alto ( $\geq 11,9$  fL) mejora la *performance* del puntaje GRACE como predictor de riesgo. Los autores sugieren que incorporar el VPM al puntaje GRACE podría mejorar la estratificación de riesgo. (22)

Por último, en un estudio italiano que evaluó 1.042 pacientes con SCABEST, con una edad similar a la de nuestro estudio (76 años), el 4.º cuartil de VPM ( $> 8,9$  fL) se asoció con el punto combinado de mortalidad cardiovascular y re-IAM a un año de seguimiento. Esta asociación permaneció luego de incluir el VPM en un modelo de riesgo con diferentes variables como, entre otras, edad, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, clasificación de Killip-Kimball, desnivel del ST y niveles de troponina y creatinina. (18) Este es el único trabajo con una población con edad similar a la de nuestros pacientes; sin embargo, debemos mencionar algunas diferencias. Nosotros incluimos pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST, como en la mayoría de los trabajos publicados. Nuestra población presentó menor perfil de riesgo; por ejemplo, menor puntaje GRACE (133 vs. 149), menor IAM previo (21% vs. 38%) y menor insuficiencia cardíaca (6,6% vs. 30%). Esto puede deberse a que la mayoría de nuestros pacientes presentaron AI como motivo de ingreso. Esto también puede explicar la menor tasa del punto combinado en nuestra población (17% contra 20%) y la menor tasa de mortalidad (5,3% contra 15%). Sin embargo, otras series de pacientes más jóvenes han comunicado en el seguimiento tasas de infarto o muerte de entre el 5,5% (12) y el 12%. (22)

El VPM se ha encontrado elevado en el IAM respecto de la AI y de controles. (8) En este sentido, nosotros encontramos que en el grupo de VPM alto se presentó mayor elevación de troponina I y mayor GRACE y TIMI alto. Igualmente, al ajustar con estos predictores de riesgo, el VPM se asoció en forma independiente con el punto final primario, al igual que el puntaje TIMI y el GRACE. Utilizamos el puntaje TIMI dividido en TIMI riesgo alto y bajo para poder compararlo en poblaciones con SCACEST y SCASEST. Empleamos el valor de TIMI > 5 para SCASEST y TIMI > 8 para SCACEST como fuera validado. (14, 15) El GRACE lo evaluamos en forma continua, ya que ha sido desarrollado y validado en ambas poblaciones. (23, 24)

Los resultados de nuestro estudio se suman a la serie de trabajos que han encontrado al VPM como predictor independiente de eventos en pacientes con SCA. Sin embargo, como hemos analizado, se han utilizado diferentes puntos de corte debido a que en las poblaciones estudiadas el VPM tiene diferentes valores promedio. Esto dificulta la estandarización de este parámetro para el análisis y la incorporación a los puntajes de riesgo conocidos. Dividimos la población en terciles para definir el grupo de pacientes con VPM alto como lo han realizado otros trabajos previamen-

te. (11, 12) El valor del 3.º tercil fue  $\geq 10,9$  fL, muy similar al que encontramos al elaborar la curva ROC (10,8 fL). Un trabajo publicado recientemente ha utilizado directamente el análisis de la curva ROC para establecer el punto de corte para clasificar a la población de VPM alto y definieron un valor de VPM  $> 11,9$  fL. (25) El perfil predictor del VPM en dicho trabajo ha sido similar al nuestro (ABC 0,73 y 0,71, respectivamente).

El mecanismo fisiopatológico por el cual el VPM se encuentra asociado con el pronóstico de pacientes con SCA no está del todo dilucidado. Por un lado, se sabe que la vida media de las plaquetas es de entre 8 y 12 días, por lo que el VPM se encontraría aumentado previamente a la aparición del SCA. (5, 10, 25) Se ha observado que las plaquetas más grandes presentan mayor nivel de tromboxano A2 por unidad (26) y mayor expresión de receptores GP IIb-IIIa (5, 26) que las plaquetas pequeñas. Otros estudios han evidenciado que el VPM se encuentra elevado en pacientes diabéticos y con otros factores de riesgo (27) y que, en la población general, el VPM elevado es un factor de riesgo para la aparición de IAM. (28) En nuestro trabajo no encontramos el VPM asociado con estos factores de riesgo, pero sí una tendencia a mayor IAM previo. Se ha evidenciado que el mayor tamaño plaquetario se correlaciona con mayor número de plaquetas reticuladas (29) y con mayor reactividad plaquetaria residual en pacientes tratados con AAS y clopidogrel. (29, 30) Por último, se ha encontrado asociación entre el VPM y el riesgo tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular (31) y también se ha hallado aumentado en pacientes con accidente cerebrovascular respecto de controles. (32) Todos estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que el mayor VPM podría reflejar un estado protrombótico mayor. El hecho de ser además un parámetro de fácil obtención en el laboratorio de rutina hace que sea factible su incorporación al *pool* de variables predictoras de riesgo en los pacientes con SCA.

### Limitaciones

Cabe mencionar en primer lugar que la medición del VPM se realizó dentro de las 24 horas del ingreso, lo que hizo que en algunos pacientes este dato no se obtuviera en el laboratorio de ingreso, sino después. Esto se debió a que las muestras se procesaron en el laboratorio central exclusivamente para el protocolo. Por este motivo, varios pacientes no pudieron ser incluidos en el estudio.

Por otro lado, se trató de un estudio realizado en un solo centro, que atiende exclusivamente pacientes mayores, por lo cual los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones. Debido al tamaño relativamente pequeño de nuestra población, no podemos analizar si el agregado del VPM como variable de riesgo aumenta la capacidad para predecir eventos de los puntajes GRACE y TIMI.

### CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes mayores de 65 años, el VPM se comportó como predictor del punto combinado de mortalidad global y reinternación por evento cardiovascular, aun luego de ajustar con otras variables de riesgo como los puntajes TIMI y GRACE, la elevación de troponina y el desnivel del ST. El VPM fue un moderado predictor del punto combinado final teniendo en cuenta el ABC. El puntaje TIMI alto y el GRACE también fueron predictores independientes del punto final combinado.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Vilarinho JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol* 2004;4(Supl G):13-24.
2. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94. <http://doi.org/b5vkv3>
3. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23. <http://doi.org/cmr33k>
4. Senaran H, Ileri M, Altinbaş A, Koşar A, Yetkin E, Öztürk M, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8. <http://doi.org/cpbm5b>
5. Van der Loo B, Martin JE. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:672-9. <http://doi.org/dqdhgk>
6. Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1441-3.
7. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012;3:272-5.
8. 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;8:148-56. <http://doi.org/cptq5b>
9. Martin J, Bath PM, Burr ML. Increased platelet size following myocardial infarction is associated with subsequent death and non-fatal reinfarction. *Lancet* 1991;338:1409-11. <http://doi.org/c5vnsu>
10. Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Morfíño Muñoz JL, Sánchez Fernández PL, Arribas Jiménez A, Diego Domínguez M, et al. [The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarction]. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:816-22. <http://doi.org/4wx>
11. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90. <http://doi.org/cn5hbt>
12. Gonçalves SC, Labinaz M, Le May M, Glover C, Froeschl M, Marquis JF, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;107:204-9. <http://doi.org/d6v55s>
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR,

- White HD: Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67. <http://doi.org/vcd>
14. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-42. <http://doi.org/fngdg5>
15. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7. <http://doi.org/v3m>
16. García Aurelio MJ, Cohen Arazi H, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H y cols. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:275-84. <http://doi.org/4wz>
17. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JG, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, et al, the G.R.A.C.E. Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63. <http://doi.org/dr2vdh>
18. Taglieri N, Saia F, Rapezzi C, Marrozzini C, Bacchi Reggiani ML, Palmerini T, et al. Prognostic significance of mean platelet volume on admission in an unselected cohort of patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* 2011;106:132-40. <http://doi.org/cgb39m>
19. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, Greisenegger S, Marsik C, Wagner OF, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215-8. <http://doi.org/cc4wjc>
20. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology* 2013;64:131-6. <http://doi.org/4w2>
21. López-Cuenca AA, Tello-Montoliu A, Roldán V, Pérez-Berbel P, Valdés M, Marín F. Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Angiology* 2012;63:241-4. <http://doi.org/fgqh7h>
22. Niu X, Yang C, Zhang Y, Zhang H, Yao Y. Mean platelet volume on admission improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes. *Angiology* 2015;66:456-63. <http://doi.org/4w3>
23. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091. <http://doi.org/cvzbjc>
24. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:640-8. <http://doi.org/chjz7s>
25. Martin JF, Plumb J, Kibey RS, Kishk Y. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *BMJ* 1983;287:456-9. <http://doi.org/c439mk>
26. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71. <http://doi.org/d5fwer>
27. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475-8. <http://doi.org/fwc5f6>
28. Klovaite J, Benn M, Yazdanyar S, Nordestgaard BG. High platelet volume and increased risk of myocardial infarction: 39,531 participants from the general population. *J Thromb Haemost* 2011;9:49-56. <http://doi.org/cgzcpcv>
29. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743-9. <http://doi.org/cjggg5>
30. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R, et al. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res* 2010;125:406-12. <http://doi.org/bn4k8f>
31. Ha SI, Choi DH, Ki YJ, Yang JS, Park G, Chung JW, et al. Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation. *Platelets* 2011;22:408-14. <http://doi.org/d3pcvp>
32. Arikanoglu A, Yucel Y, Acar A, Cevik MU, Akil E, Varol S. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1774-7.