



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“CARACTERIZACIÓN DEL VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO EN PACIENTES CON  
Y SIN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.”**

**T E S I S D E P O S G R A D O**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A :**

**FLAVIO ARTURO LUGO CRUZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS**

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**ANTONIO CRUZ ESTRADA**

**JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y PROFESOR TITULAR**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	- 2 -
AGRADECIMIENTOS.....	- 3 -
ABREVIATURAS .....	- 3 -
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	- 5 -
1. ANTECEDENTES.....	- 7 -
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 18 -
3. JUSTIFICACIÓN.....	- 19 -
4. OBJETIVOS .....	- 20 -
GENERAL .....	- 20 -
ESPECÍFICOS.....	- 20 -
5. HIPOTESIS.....	- 21 -
6. METODOLOGIA .....	- 22 -
6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO: .....	- 22 -
6.2 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	- 22 -
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN: .....	- 22 -
6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES: .....	- 24 -
6.5 PROCEDIMIENTO .....	- 25 -
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	- 25 -
6.7 ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	- 26 -
7. RESULTADOS.....	- 27 -
8. DISCUSIÓN .....	- 32 -
9. CONCLUSIONES .....	- 34 -
10. BIBLIOGRAFIA .....	- 35 -

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis papás, quienes siempre me han apoyado para cumplir mis sueños; que ahora ven el cumplimiento de uno de ellos. Quienes me dieron palabras de aliento y consejo durante estos años. Gracias por estar conmigo a través de esta ardua travesía y ser una fuente de inspiración.**

**A mi hermana, de quien estoy enormemente orgulloso, que esta cumpliendo su propio sueño siendo siempre la mejor en lo que hace. Gracias por todo tu apoyo y consejo.**

**A mis abuelos, quienes siempre han sido fuente de fuerza e inspiración, gracias por confiar en mi y en mis habilidades. Sus palabras siempre cálidas son un faro de esperanza durante los momentos difíciles. Gracias por estar a mi lado y seguir conmigo, aun sin estar presentes.**

**A mi familia, quienes siempre han estado conmigo, apoyando y dando palabras de aliento. Gracias por su apoyo interminable.**

**A mi tutor de tesis, el Dr. Rogelio Zapata, quien desde el primer día, nos ha enseñado a ser mejores médicos, siempre con un enfoque humanístico así como basado en evidencia.**

**Al Dr. Javier Robles, quien ha apoyado con consejos y motivación desde hace muchos años.**

**Al Dr. Carlos Muñoz, el cual me ha inspirado desde inicio de la carrera, gracias por toda la motivación.**

**Al Dr. Xavier Calderón, quien me ha apoyado durante tantos años, y al mismo tiempo intentado que tenga la mejor educación posible.**

## ABREVIATURAS

ERC= Enfermedad Renal Crónica

VPM= Volumen Plaquetario Medio

HD= Hemodiálisis

DP= Diálisis Peritoneal

Hb= Hemoglobina

DM= Diabetes Mellitus

HAS= Hipertensión Arterial Sistémica

TFG= Tasa de Filtración Glomerular

VSG= Velocidad de sedimentación Globular

PCR= Proteína C Reactiva

TNFa= Factor de necrosis tubular alfa

fL= Femtolitros

SICACEST= Síndrome Coronario Agudo Con Elevación del Segmento ST

FA= Fibrilación Auricular

EVC= Enfermedad Vasculat Cerebral

IAM= Infarto Agudo al Miocardio

ICP= Intervención Coronaria Primaria

LRA= Lesión Renal Aguda

I/R= Lesión por Isquemia y Reperusión

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### 1. Planteamiento del problema:

El volumen plaquetario medio ha sido usado como marcador pronóstico en múltiples padecimientos, sin embargo, los procesos inflamatorios, como la enfermedad renal crónica, pueden alterar su sensibilidad. Por lo tanto, se pretende observar los cambios de los valores de volumen plaquetario medio en los pacientes con enfermedad renal crónica de nuestra institución.

### 2. Justificación:

Se sugiere que, por tratarse de un marcador de inflamación, el volumen plaquetario medio, puede estar aumentado en los sujetos con enfermedad renal crónica. Sin embargo, no contamos con información que apoye esta hipótesis, por lo que el presente trabajo pretende observar si sus valores son diferentes entre sujetos con y sin enfermedad renal crónica y si difieren entre el estadio de enfermedad renal crónica.

### 3. Objetivo general:

Determinar la relación de los valores de volumen plaquetario medio con la presencia de enfermedad renal crónica, sus estadios y marcadores de inflamación.

### 4. Hipótesis:

Sugerimos que los valores de volumen plaquetario medio aumentan conforme progresa la enfermedad renal crónica y que sus valores están relacionados con marcadores inflamatorios.

### 5. Metodología:

Se realizó un estudio observacional, analítico, prospectivo, comparativo. Se reclutaron 4 grupos de sujetos: grupo A sujetos con IRC con anemia; grupo B sujetos con ERC con anemia; Grupo C sujetos con anemia crónica sin ERC y Grupo D sujetos sin anemia y sin ERC. Se realizó estadística descriptiva para analizar las variables

cualitativas y determinar frecuencias absolutas y relativas. Las variables cualitativas se resumieron en proporciones y las cuantitativas en medias con desviación estándar. Para la comparación de medias entre los grupos se empleó T de student y análisis de varianzas. Se consideró significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ .

## **6. Resultados**

Se estudiaron 85 sujetos con o sin enfermedad renal crónica en diferentes estadios según categorías de KDIGO. Se observó que los valores de volumen plaquetario medio de pacientes de estadio 1 son menores a los de estadio 2 ( $p=0.022$ ); se observó que el estadio 2 presenta valores superiores en comparación con los otros 4 grupos y se observa a un aumento gradual conforme empeora la función renal. Así mismo, la cuenta de plaquetas totales, fue mayor en el grupo 4 a comparación del grupo 1 2 y 3 ( $p=0.004$ ).

## **7. Conclusiones**

Los niveles de volumen plaquetario medio son menores conforme aumenta el estadio de enfermedad renal crónica. El volumen plaquetario medio es mayor en pacientes en estadio 2 a comparación de los demás estadios y pacientes sanos. El volumen plaquetario medio, es mayor en pacientes con anemia y estadio KDIGO 1 y 2 a comparación del resto de pacientes. No se encontró correlación entre volumen plaquetario medio y conteo plaquetario y niveles de glucosa

## **8. Palabras clave:**

Volumen plaquetario medio, enfermedad renal crónica, inflamación, PCR, plaquetas.

## 1. ANTECEDENTES

El volumen plaquetario medio es la medición automática del tamaño plaquetario dentro de la muestra tomada. Los índices plaquetarios son un grupo de parámetros los cuales son medidos de manera rutinaria en las biometrías hemáticas. Dentro de los cuales, uno de los mejor validados, es el volumen plaquetario medio. (1)

El volumen plaquetario medio se mide de manera automática y se calcula por analizadores hematológicos automáticos tales como ADVIA, COULTER o Sysmex, los cuales utilizan impedancia eléctrica u fluorescencia óptica. Este se mide en femtolitros (fL) mediante a formula  $[(\text{plaquetacrito } (\%) / \text{conteo plaquetario } (10^9 / L))] \times 10^5$ . Sin embargo, la plaqueta es afectada por varias situaciones, las cuales incluyen factores genéticos, inflamación, aterosclerosis, anemia, medicamentos o terapia de reemplazo hormonal. Así mismo, existen una gran cantidad de limitaciones técnicas los cuales pueden limitar su uso clínico. Estas influencias pueden ser causadas ya sea por el analizador hematológico, el tipo de anticoagulante aplicado y el tiempo desde la toma de muestra hasta el análisis. (1)

Cada analizador hematológico utiliza alguno de los métodos más comunes ya sea impedancia u métodos ópticos. Cambios en los métodos pueden resultar en diferencias en los índices plaquetarios y estas son más comúnmente vistas en pacientes con trombocitopenia severa. Al utilizarse conteo plaquetario por impedancia, se recomienda que se utilice el anticoagulante acido etilendiamina tetra acético (EDTA). Sin embargo, el EDTA causa edema gradual de plaquetas hasta en un 13.4% 24 horas posterior a la toma de muestra, de lo cual la mayoría ocurre durante las primeras 6 horas.(1)



La plaqueta es la célula sanguínea más pequeña, teniéndose en cantidad de 150 a 350-400 billones de células por litro en individuos sanos. La habilidad de agregación plaquetaria fue inicialmente descrita en el siglo 19 por Bizzozero. Aparte de su rol previamente establecido en trombosis y hemostasia, las plaquetas también cuentan con otros roles en inflamación, aterogénesis, crecimiento tumoral, metástasis y defensa antimicrobiana. La plaqueta tiene un diámetro en promedio de 2-5  $\mu\text{m}$  y un grosor de 0.5  $\mu\text{m}$  con un volumen celular promedio de 6-10fl.(2)

Las plaquetas juegan una función crucial en procesos hemostáticos agudos, así como en procesos inflamatorios y estos se asocian a diversas patologías inflamatorias, incluyendo sepsis, artritis reumatoide, lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión y aterosclerosis. Las plaquetas son capaces de responder rápidamente a cambios biológicos como resultado de lesión o infección y son altamente sensibles a cambios ambientales. Las plaquetas valoran continuamente su ambiente utilizando una gran cantidad de receptores de superficie y moléculas de adhesión. De las cuales las más abundantes son las moléculas de señalización y adhesión conocidas como integrinas, tales como el complejo de glicoproteína de membrana IIb-GPIIIa de las cuales existen usualmente 80,000 copias por plaqueta; haciéndolas a estas esenciales para la agregación plaquetaria. Asimismo, las plaquetas llevan micro vesículas y tres diferentes tipos de gránulos: gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas. Los gránulos alfa, son los más comunes encontrándoseles cargados con mediadores activos como P selectina o factor plaquetario-4. Al ser activadas, las plaquetas translocan rápidamente los gránulos a la superficie celular y liberando moléculas bioactivas. Estos factores inducen la expresión de más de 120 proteínas que afectan procesos tales como crecimiento celular, adhesión celular, inflamación y/o coagulación. Así mismo, las micro vesículas pueden contener RNA o micro RNA que

pueden ser transferidas a otras células modulando síntesis de proteína y transcripción de genes modulando la expresión de molécula de adhesión endotelial intercelular 1. A través de la liberación de gránulos y micro vesículas las plaquetas pueden rápidamente modular procesos que regulan coagulación, inflamación y reparación de tejidos. (2)

En promedio la plaqueta humana contiene de 50-80 gránulos alfa, lo que los vuelve el organelo más común. La fusión de los gránulos durante el almacenamiento a largo plazo es la primera señal de daño celular. (2) Al ser activada la plaqueta, los gránulos alfa liberan fibrinógeno y factor de Von Willebrand, los cuales promueven las interacciones entre plaquetas y células endoteliales. Los gránulos alfa y gránulos densos, proveen a la superficie plaquetaria de receptores de superficie los cuales permiten la interacción con células endoteliales y leucocitos, por tanto, promoviendo el proceso inflamatorio al existir activación mutua con reclutamiento celular y propagación del proceso inflamatorio. Los gránulos alfa y la secreción de citocinas permiten la diferenciación celular junto con citocinas proinflamatorias lo que causa la presencia de aterosclerosis. (2) Los gránulos densos pueden secretar polifosfatos los cuales inician la producción de bradicinina; provocando un aumento en la permeabilidad vascular con presencia de edema in vivo con salida de citocinas inflamatorias y aumento del proceso inflamatorio al reclutar más células inflamatorias.(2)

Los gránulos alfa igualmente poseen proteínas antimicrobianas tales como el CXCL4, derivados de CXCL7, CCL5 y timosina-b4, junto con complemento. (2)

La lesión renal aguda puede ser causada por un amplio rango de etiologías, pero la mayoría de los casos son atribuibles a un proceso inflamatorio sistémico y a lesión por

isquemia/reperfusión. Las plaquetas al jugar un rol crucial en un proceso inflamatorio y hemostático, son asociadas con diversas patologías inflamatorias, dentro de las cuales se incluye la sepsis, artritis reumatoide, y aterosclerosis. Así mismo, existe evidencia que sugiere que las plaquetas están envueltas en la patogénesis de lesión renal aguda. Durante la lesión renal aguda, existe alteración en la función de células endoteliales, resultando en disminución en la regulación antiplaquetaria y exponiendo a las plaquetas a factores activadores. (3)

Durante varias condiciones clínicas, entre las cuales se encuentra la I/R y sepsis, se asocian a degradación de glucocálix, este proceso puede ser el primer paso en la activación plaquetaria ya que permite el contacto directo entre plaquetas y receptores en la superficie endotelial. La pared endotelial igualmente controla la reactividad plaquetaria de manera bioquímica a través de la liberación de inhibidores plaquetarios como el óxido nítrico y la prostaciclina eicosanoide. (3)

En los pacientes con síndrome cardiorenal se ha encontrado la incidencia de LRA desde un 9% en pacientes con síndrome coronario agudo, hasta 70% en pacientes con choque cardiogénico. La activación plaquetaria es un evento propio de la inflamación. Las plaquetas largas cuentan con más citocinas protrombóticas y estos factores cuentan con una variedad de efectos en la función endotelial e inflamación asociada a enfermedad cardiovascular. Varios estudios han mostrado la asociación entre volumen plaquetario medio y enfermedad cardiovascular. Así mismo, el volumen plaquetario medio se asocia con enfermedades no cardiovasculares como lesión renal aguda, sepsis, trombocitopenia, neumonía, diabetes mellitus e hipertensión. En un estudio reciente de 349 pacientes con LRA, se encontró que un VPM elevado es un predictor independiente de mortalidad.(4)

La resistencia a la insulina, así como la deficiencia de insulina aumenta la reactividad plaquetaria. La insulina inhibe la activación de las plaquetas; es por esto que la deficiencia relativa o absoluta de insulina puede incrementar la reactividad plaquetaria.(5)

Las plaquetas en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuentan con reactividad y nivel basal de activación aumentada, los cuales es posible que juegue un rol clave en el desarrollo y mantenimiento de complicaciones vasculares. La hiperglucemia sostenida lleva a una serie de alteraciones interrelacionadas que pueden causar disfunción endotelial evidente, así como complicaciones vasculares. Así mismo, la hiperglucemia induce una regulación al alza de glucoproteínas y señalización P2Y12 los cuales son clave en eventos de riesgo aterotrombótico en pacientes con diabetes mellitus. La formación de productos avanzados de glucosilación, activación de protein cinasa C y alteraciones en las vías de polioles, son los posibles mecanismos por los cuales existen anomalías vasculares al presentarse glucosa elevada. (5)

La presencia de volumen plaquetario medio elevado en pacientes diabéticos indican plaquetas de tamaño mayor, lo cual, sugiere trombopoyesis estimulada y activación plaquetaria aumentada. La hiperactividad plaquetaria es acompañada con un aumento en la producción de tromboxano A2, serotonina, tromboglobulina o una disminución en síntesis de prostaciclina. Uno de los posibles mecanismos para la elevación del VPM en pacientes diabéticos es por edema osmótico debido a la elevación de glucosa y posiblemente a una vida media más corta de las plaquetas en pacientes diabéticos. (5)

En un estudio por Kodiate et al., se encontró significativo la presencia de volumen plaquetario medio elevado con posibles complicaciones vasculares tanto microvasculares como macrovasculares.(5)

En los pacientes hipertensos, se encontró que el volumen plaquetario medio incrementa de acuerdo a la edad. Asimismo, se encontró que los individuos con volumen plaquetario medio elevado, mostraron niveles más elevados de presión arterial sistólica, diastólica, glucosa y colesterol total a comparación que los individuos con volumen plaquetario medio bajo.(6)

Los individuos con un volumen plaquetario medio elevado, tienen significativamente más riesgo de desarrollar hipertensión. A comparación del conteo plaquetario y el ancho de distribución plaquetaria, el volumen plaquetario medio es más estable y se asocia a patrones inflamatorios en diferentes estudios. (6,7)

Aunque el mecanismo potencial de un volumen plaquetario medio elevado en pacientes hipertensivos no es completamente claro, existen muchos factores de riesgo para hipertensión que se han relacionado con volumen plaquetario medio, tales como aterosclerosis, diabetes mellitus, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico.(6,7)

La elevación del volumen plaquetario medio se relaciona con marcadores inflamatorios elevados como IL-6 y PCR los cuales se han reportados ser predictores independientes para hipertensión y activación plaquetaria.(6,7)

Se ha sugerido una asociación entre volumen plaquetario medio y marcadores de estasis auricular, lo cual refuerza la noción del mecanismo cardioembólico que ocurre con los pacientes con enfermedad vascular cerebral y fibrilación auricular. Así mismo,

el volumen plaquetario medio independientemente predijo el desarrollo de un trombo en orejuela auricular. El corte de volumen plaquetario medio para predecir enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en pacientes con fibrilación auricular fue de 7.85-8.85fL. (8)

El volumen plaquetario medio ha demostrado que aumenta el valor predictivo de las variables clínicas utilizadas al calcular CHADS2 o CHA2DS2VASc. Un estudio identificó que el corte de volumen plaquetario medio predijo mejor la posibilidad de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en pacientes con un CHADS2 menor a dos que aquellos con un puntaje mayor a dos. Es sugerido que la medición de volumen plaquetario medio puede ayudar a los tratantes a decidir entre la administración de terapia anticoagulante a pacientes con puntaje de uno y con riesgo intermedio de enfermedad vascular cerebral. (8)

Existen varios estudios los cuales tratan la frecuencia de alteración en reperfusión miocárdica, disfunción ventricular sistólica izquierda y mortalidad en pacientes con infarto agudo del miocardio que se les ha realizado intervención coronaria primaria o trombolisis. Otros estudios han demostrado que el volumen plaquetario medio es un marcador útil de desenlaces clínicos a corto y largo plazo en cohortes de pacientes con intervención coronaria primaria a pesar del tipo de pacientes. Así mismo, se ha encontrado que cambios en volumen plaquetario medio pueden reflejar una reactividad plaquetaria alta después de tratamiento antiplaquetaria dual en pacientes que se les ha realizado intervención coronaria primaria. (8)

Actualmente es conocido que el volumen plaquetario medio aumenta durante un infarto agudo del miocardio, así como en semanas posteriores. Esto es debido a que es asociado con marcadores de actividad plaquetaria. Un nivel elevado de volumen

plaquetario medio se correlaciona con un mal pronóstico y desenlace en pacientes que sobreviven un infarto agudo del miocardio con una respuesta inadecuada a trombolisis en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST. El volumen plaquetario medio es igualmente un fuerte predictor independiente de reperfusión angiográfica inadecuada, eventos cardiovasculares mayores y mortalidad a 30 días, 6 meses, 12 meses y a 2 años en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST que fueron tratados con intervención coronaria primaria. Asimismo un valor de volumen plaquetario medio elevado al ingreso se asocia independientemente con alteraciones en la perfusión microvasculares, un mal blush post reperfusión, y un menor grado de flujo miocárdico en pacientes tratados con intervención coronaria primaria.(8)

La enfermedad renal crónica (ERC) es una enfermedad resultante de diversas enfermedades cronicodegenerativas entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que lamentablemente conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. (9)

En México, la Enfermedad Renal Crónica, es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Está considerada como una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, los altos costos de inversión, los recursos humanos y de infraestructura que requiere y las altas tasas de morbimortalidad que presenta en programas de sustitución. (9) En el 2006, fue reportada por la secretaria de Salud en México la nefritis y la nefrosis como el octavo lugar de causas de defunción, mientras que la OMS en el año 2001 la ubico en el noveno lugar en Latinoamérica y el mundo.(9)

Existe una correlación inversa entre tasa de filtración glomerular e inflamación. En el estudio CRIC, se asociaron inversamente biomarcadores de inflamación (IL-1B, IL-6 TNF-a PCR y fibrinógeno) con mediciones de función renal; asimismo, se asoció positivamente con albuminuria. El estado inflamatorio está presente igualmente en pacientes pediátricos con ERC, encontrándose VSG como un factor predictor de progresión a estadio V en adolescentes y adultos jóvenes. (10)

Los diferentes biomarcadores de inflamación poseen diferentes valores predictivos en ERC. En un estudio multicéntrico de pacientes en HD, PCR predijo mortalidad con precisión, siendo esta comparable con albumina y excediendo a la de ferritina y conteo leucocitario. Así mismo, se encuentra la IL-6 como predictor de mortalidad por todas las causas en especial por mortalidad cardiovascular mejor que PCR y otras citocinas inflamatorias. IL-2 se encontró elevada en pacientes en HD con presencia de prurito urémico, a comparación de pacientes en HD sin prurito. (10)

Se ha encontrado recientemente, que TWEAK estimula la expresión de citocinas inflamatorias de manera local a nivel renal y regula a la baja la expresión de Klotho in vivo e in vitro. Niveles elevados de TWEAK soluble se asocian de manera independiente a severidad de enfermedad arterial coronaria en pacientes con ERC estadio 2-3. (10)

El patrón descrito por Cohen et al. En una cohorte de pacientes en hemodiálisis demuestra un patrón proinflamatorio con elevación de IL-1, IL-6 y TNF-a junto con niveles disminuidos de citocinas antiinflamatorias incluyendo IL-2, IL-4 IL-5 IL-12.(10)

La enfermedad renal crónica ha demostrado igualmente una asociación con adiponectinas proinflamatorias tales como leptina, apelina, omentina y resistina. De acuerdo al estudio NHANES los niveles de adiponectina en pacientes con ERC



estadio V se encontraron significativamente más elevados que en pacientes con función renal normal. (10)

A nivel hematológico, el estado inflamatorio crónico es uno de los factores principales que contribuyen a anemia y resistencia a eritropoyetina al afectar por múltiples vías tanto la disminución de producción de eritropoyetina, disminución de actividad estimuladora en eritropoyesis, así como un aumento en producción de hepcidina, la cual altera el metabolismo del hierro. (10)

Los pacientes con enfermedad renal crónica pueden llegar a presentar formas de diátesis hemorrágicas. Esto es debido a disfunción plaquetaria por la presencia de productos tóxicos en la circulación. Al ser dializado el paciente, mejora los síntomas, sin embargo, no elimina el riesgo de hemorragia. Algunos hallazgos patológicos comunes incluyen trombocitopenia, trombosis glomerular y trombos en arterias pequeñas y capilares glomerulares. Tanto las anomalías plaquetarias intrínsecas y las alteraciones en vasos sanguíneos pueden contribuir a disfunción plaquetaria. (10)

Se ha demostrado que la función plaquetaria es insuficiente en pacientes con enfermedad renal crónica. Una anomalía reconocida en la fisiología plaquetaria en pacientes con ERC es alteración en los gránulos alfa. En pacientes urémicos los gránulos alfa tienen un incremento en la relación ATP/ADP con una reducción en serotonina. Así mismo, la liberación de ATR mediado por trombina aunado con un aumento en las concentraciones de calcio intracelular han sido relacionados con disfunción plaquetaria y sangrado en pacientes urémicos. (11)

Las plaquetas en pacientes urémicos también demuestran una desregulación en el metabolismo del ácido araquidónico y de prostaglandinas con una alteración en la síntesis y liberación de tromboxano A<sub>2</sub>, lo cual resulta en una disminución en la

agregación plaquetaria y adhesión de la misma, esto puede ser revertido mediante diálisis. Se ha estudiado el líquido de ultrafiltrado de pacientes urémicos, donde se encontró inhibida la síntesis de factor de crecimiento plaquetario. (11)

Las plaquetas de los pacientes urémicos contienen niveles incrementados de fosfatidilserina y p-selectina así como receptor de fibrinógeno PAC-1 lo cual resulta en agregados plaqueto-leucocitarios, seguido por una reactividad aumentada de plaquetas.(11)

Al momento no está completamente claro que paciente con insuficiencia renal es más probable que presente alteraciones de sangrado por disfunción plaquetarias secundaria a uremia.(11)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El volumen plaquetario medio es un índice plaquetario obtenido de forma automática que indica el tamaño promedio de las plaquetas. Se ha utilizado como marcador de diferentes enfermedades como: enfermedad vascular cerebral, aterosclerosis, hipertensión, lesión renal aguda, sepsis; y como marcador pronóstico en la intervención coronaria primaria, escalas de anticoagulación, hipertensión arterial sistémica, aterosclerosis y sepsis.

El volumen plaquetario medio puede ser buen marcador pronóstico, sin embargo, los procesos inflamatorios pueden alterar su sensibilidad en el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica los cuales viven un proceso inflamatorio crónico. Por lo tanto, se pretende describir el comportamiento de los valores de volumen plaquetario medio en los pacientes con enfermedad renal crónica de nuestra institución.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El volumen plaquetario medio es un índice en el cual se mide en promedio el tamaño de las plaquetas de manera automática y ha demostrado ser un marcador de inflamación útil en pacientes con sepsis, lesión renal aguda y enfermedad cardiovascular, entre otras. La enfermedad renal crónica, presenta un estado de inflamación crónica, con elevación de IL-6, factor de necrosis tumoral, proteína c reactiva, entre otros.

Se sugiere que, de tratarse de un marcador de inflamación, el volumen plaquetario medio, puede estar aumentado en los sujetos con enfermedad renal crónica. Sin embargo, no contamos con información que apoye esta hipótesis, por lo que el presente trabajo pretende observar si sus valores son diferentes entre sujetos con y sin enfermedad renal crónica y si difieren entre el estadio de enfermedad renal crónica.

## 4. OBJETIVOS

### **General**

Determinar la relación de los valores de volumen plaquetario medio con la presencia de enfermedad renal crónica, sus estadios y marcadores de inflamación.

### **Específicos**

- 1.-Determinar la diferencia entre las medias del volumen plaquetario medio entre los diferentes estadios de enfermedad renal crónica.
- 2.- Comparar los valores de volumen plaquetario medio entre sujetos con y sin enfermedad renal crónica.
- 3.- Correlacionar volumen plaquetario medio con marcadores de inflamación como proteína c reactiva, plaquetas y glucosa.

## 5. HIPOTESIS

Las plaquetas son consideradas actualmente una célula inflamatoria. El tamaño de la plaqueta es un indicador de la actividad plaquetaria. El volumen plaquetario medio es un índice plaquetario en el cual se mide el tamaño promedio de las plaquetas. Este índice, ha sido utilizado para correlacionar la actividad plaquetaria con procesos inflamatorios crónicos, así como con enfermedad cardiovascular.

La enfermedad renal crónica es una enfermedad crónica la cual existe un proceso inflamatorio crónico. Se ha observado el aumento del proceso inflamatorio conforme aumenta la progresión de la enfermedad renal crónica.

Sugerimos que los valores de volumen plaquetario medio aumentan conforme progresa la enfermedad renal crónica y que sus valores están relacionados con marcadores inflamatorios.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Tipo y diseño del estudio:

Estudio observacional, analítico, prospectivo, comparativo.

### 6.2 Población y tamaño de la muestra:

Se reclutaron 4 grupos de sujetos: grupo A sujetos con IRC con anemia; grupo B sujetos con ERC con anemia; Grupo C sujetos con anemia crónica sin ERC y Grupo D sujetos sin anemia y sin ERC.

Todos los sujetos participantes cumplieron con los criterios de inclusión y firmaron consentimiento informado con antelación.

El cálculo de la muestra se realizó mediante fórmula de diferencia de medias entre las medias entre 2 grupos independientes, considerando un tamaño de efecto de 0.56 un error alfa de 0.05 y un poder de 0.80 obteniendo un cálculo de muestra de 41 sujetos por grupo.

### 6.3 Criterios de inclusión y exclusión:

Grupo A

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa
Insuficiencia renal crónica por todas las causas, estadios III-IV-V sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas

Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida
---------------	----------------------------------------------------

#### Grupo B

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa
Enfermedad Renal Crónica por todas las causas, estadios i-ii, sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas
Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida

#### Grupo C

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa
Sin ERC	Infecciones agudas
Ambos géneros	Pacientes con IRC

#### Grupo D

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas
Sujetos sin anemia	Pacientes con patología hematológica previa



Sujetos sin IRC	Infecciones agudas
Ambos géneros	Pacientes con IRC por cualquier causa

#### 6.4 Definición de Variables:

Variable de interés	Definición	Unidades de medición	Tipo de variable
Género	Condición genética de ser hombre o mujer	0.- Mujer 1.-Hombre	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Cuantitativa continua
VPM	Volumen plaquetario medio	fL	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Proteína presente en el torrente sanguíneo	g/dl	Cuantitativa continua
Plaquetas	Fragmentos de células sanguíneas	$10^3/uL$	Cuantitativa discreta
Tasa de Filtrado Glomerular calculado por CKD EPI	Índice de intensidad de filtrado renal	ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua

Urea	Producto final del metabolismo de las proteínas	Mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina	Producto del desecho del metabolismo del musculo	Mg/dl	Cuantitativa continua
PCR	Proteína C reactiva	Mg/dl	Cuantitativa continua

## 6.5 Procedimiento

Reclutamiento. Se realizó reclutamiento a través de encuesta directa al sujeto candidato. Se identificaron mediante criterios de inclusión a los probables candidatos. Se les invitó a participar previo otorgamiento e información completa y clara de los objetivos de estudio y en caso de aceptar, se les solicitó su autorización a participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado.

Procedimiento: una vez aceptada su participación se le realizó determinación de los marcadores séricos de interés mediante la toma directa de sangre completa mediante punción, en brazo, cuyos riesgos, aunque mínimos son prácticamente locales, con la punción venosa traumática y aparición de un hematoma

## 6.6 Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para analizar las variables cualitativas y determinar

frecuencias absolutas y relativas. Las variables cualitativas se resumieron en proporciones y las cuantitativas en medias con desviación estándar. Para la comparación de medias entre los grupos se empleó t de student y análisis de varianzas. Se consideró significancia estadística a un valor de  $p < 0.05$ .

### **6.7 Aspectos éticos y de bioseguridad**

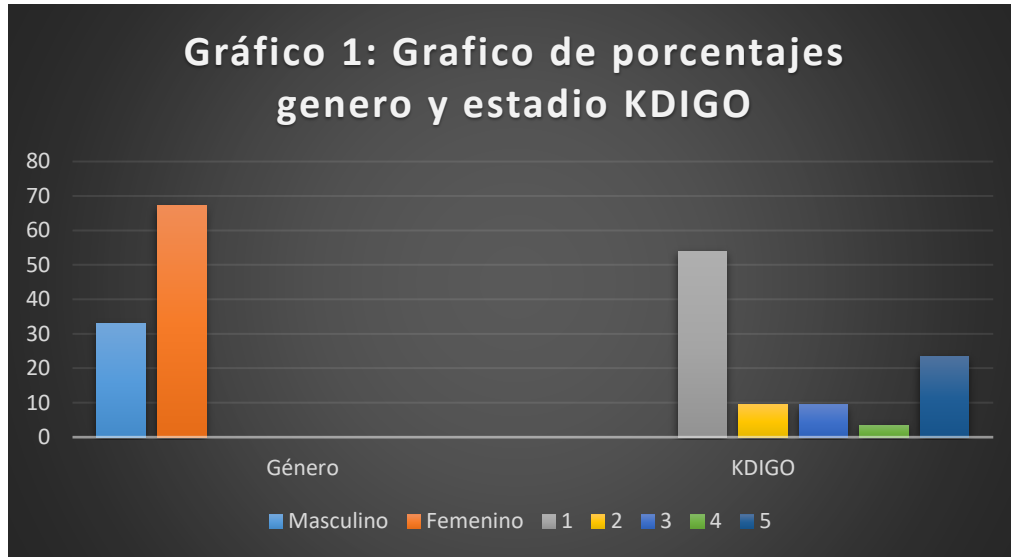
Participación del paciente en el estudio. La participación del sujeto de estudio fue voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizó el reclutamiento de sujetos en Hospitalización de Medicina Interna siendo su participación libre. No se realizaron modificaciones o intervenciones al diagnóstico y tratamiento, y se consideró un estudio de riesgo bajo para el paciente.

## 7. RESULTADOS

Se estudiaron 85 sujetos con o sin enfermedad renal crónica en diferentes estadios según categorías de KDIGO. El 32.9% de los sujetos fueron hombres, y la distribución de categorías de KDIGO se observa en la tabla 1.

Tabla 1: Tabla de frecuencia y porcentajes de género y estadio KDIGO.

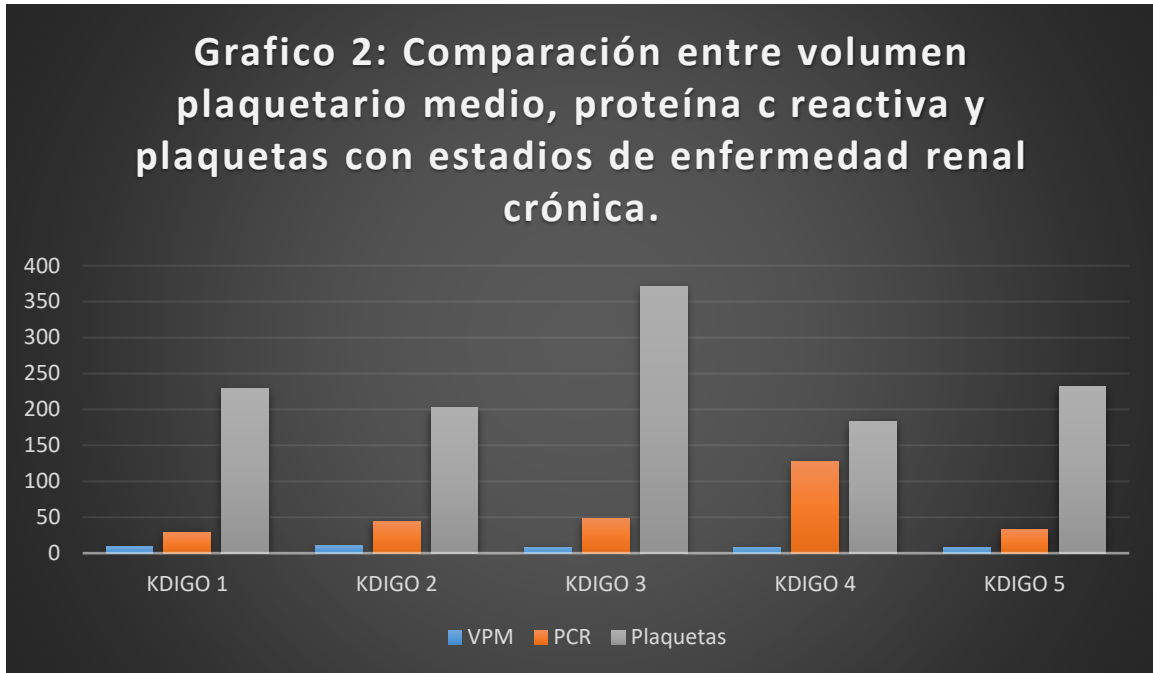
	Frecuencia	Porcentaje
<i>Genero</i>		
<i>Masculino</i>	28	32.9%
<i>Femenino</i>	57	67.1%
<i>Estadio KDIGO</i>		
1	46	54
2	8	9.4
3	8	9.4
4	3	3.5
5	20	23.5



Se compararon las medias entre cada una de las categorías de KDIGO observando los valores de VPM en estadio 1 y 2, se observa que los de estadio 1 son menores a los de estadio 2 ( $p=0.022$ ); se observó que el estadio 2 presenta valores superiores en comparación con los otros 4 grupos y se observa a un aumento gradual conforme empeora la función renal. Así mismo, la cuenta de plaquetas totales, fue mayor en el grupo 4 a comparación del grupo 1 2 y 3 ( $p=0.004$ ).

Tabla 2: Comparación entre volumen plaquetario medio, proteína c reactiva y conteo plaquetario con estadios de enfermedad renal crónica.

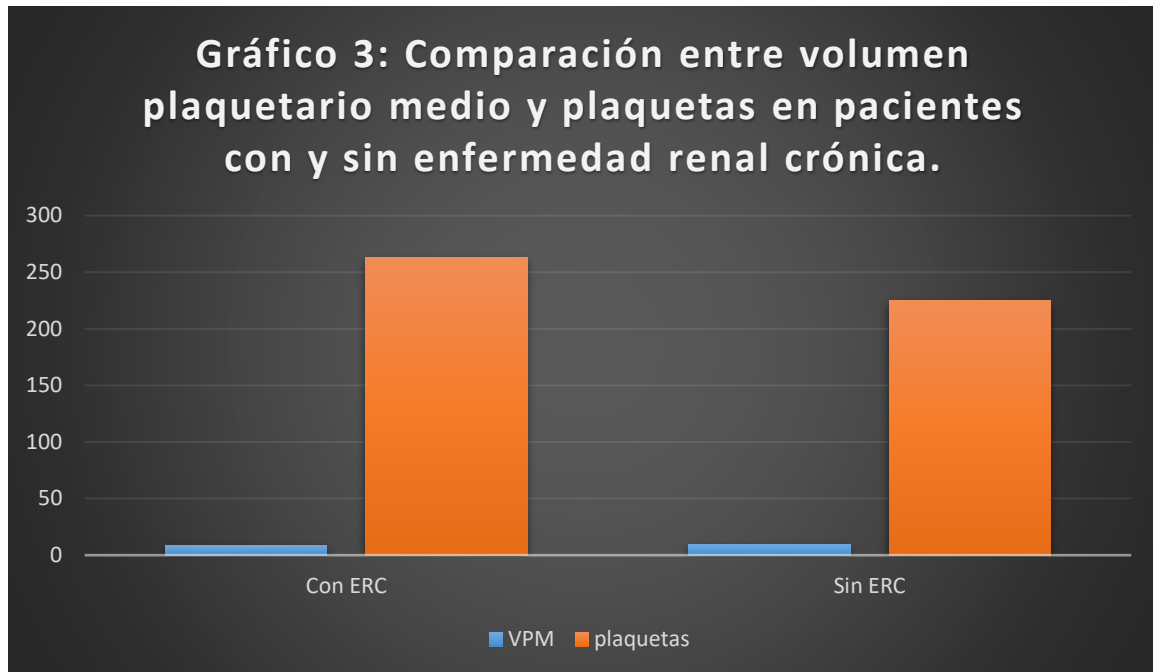
<b>KDIGO</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>P</b>
VPM	9.1 (.97)	10.0 (1.3)	8.6 (0.97)	8.5 (1.21)	8.1 (0.89)	<0.001
PCR	28.7 (29.3)	44.6 (20.8)	48.8 (40.3)	127.5 (30.2)	33.1 (48.9)	<0.001
PLAQ	228.8 (97.8)	202.6 (94.4)	371.7 (143.3)	183.3 (139.1)	231.4 (74.6)	0.004



Al comparar los valores de volumen plaquetario medio, entre los grupos con y sin enfermedad renal crónica se observó que la media de estas 2 variables es mayor en sujetos sin enfermedad renal crónica en comparación a sujetos con enfermedad renal crónica. ( $p < 0.001$ ).

Tabla 3: Comparación entre volumen plaquetario medio y conteo plaquetario en pacientes con y sin enfermedad renal crónica.

	Con ERC	Sin ERC	P
VPM	8.3 (0.94)	9.23 (1.06)	<0.001
Plaquetas	263.0 (118.6)	224.9 (96.9)	.113

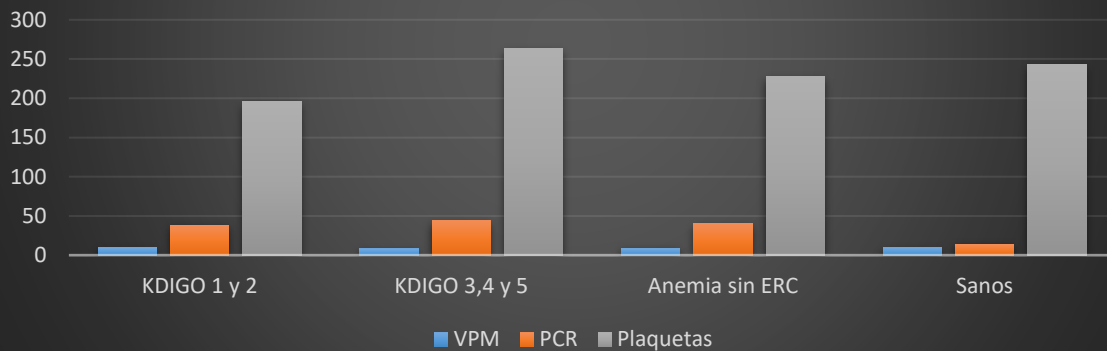


Así mismo, se pudo observar que los sujetos con estadios 1 y 2 los valores de volumen plaquetario medio eran mayores a los sujetos sin enfermedad que presentaban algún grado de anemia.

Tabla 4: Comparación entre volumen plaquetario medio, proteína c reactiva y conteo plaquetario con pacientes con anemia sin enfermedad renal crónica, estadios 1 y 2, estadios 3, 4, y 5, y pacientes sanos.

	Estadio 1 y 2 con anemia	Estadio 3, 4 y 5 con anemia	Anemia sin ERC	Sanos	P
VPM	9.78 (1.32)	8.34 (0.93)	8.76 (0.93)	9.70 (0.84)	<0.001
PCR	38.34 (22.71)	44.05 (51.65)	39.86 (33.71)	14.21 (19.92)	.102
Plaquetas	195.7 (89.66)	262.77 (120.62)	227.50 (113.02)	242.4 (56.10)	.321

**Gráfico 4: Comparación entre volumen plaquetario medio, proteína c reactiva, y plaquetas con pacientes con anemia sin enfermedad renal crónica, KDIGO 1 y 2, KDIGO 3,4 y 5, y pacientes sanos.**



Así mismo, se correlacionaron los valores séricos de VPM y PCR encontrando correlación leve inversa.



## 8. DISCUSIÓN

El volumen plaquetario medio es un marcador de inflamación reconocido en varias entidades y es conocido su uso como marcador de mal pronóstico para eventos trombóticos. Esto es debido a que el tamaño aumentado de las plaquetas denotan su activación y capacidad para liberar citocinas inflamatorias. En este proyecto, se estudió un grupo de 85 pacientes con y sin enfermedad renal crónica. Entre estos, se encontró que los valores de volumen plaquetario medio fueron mayores en pacientes con enfermedad renal crónica en los pacientes en estadio KDIGO 2, con tendencia a una disminución de manera progresiva. Estos hallazgos se encuentran en discordancia con el estudio realizado por Ezgi, et al., quien encontró un aumento progresivo en volumen plaquetario medio conforme aumenta el grado de estadio en pacientes con nefropatía diabética.(12) Así mismo, se encontró en un estudio por Ju, et al. una progresión similar de volumen plaquetario conforme aumenta el estadio de enfermedad renal crónica.(13) En otro estudio por Turgutalp, et al. se observó datos similares a nuestro proyecto, niveles más elevados de volumen plaquetario medio en pacientes con estadio KDIGO 2, sin embargo, encontraron aumento semejante en estadio 3 y 4, a diferencia de nuestro proyecto. (14)

Encontramos un aumento en el conteo plaquetario en los pacientes con estadio KDIGO 2, a comparación del resto de los estadios, esto puede ser en relación al proceso inflamatorio aumentado durante este estadio con los pacientes.

Al realizar la comparación por grupos mediante diferencia entre las medias con pacientes con enfermedad renal crónica y sin enfermedad renal crónica, se encontró que los niveles son mayores en los pacientes sin enfermedad renal crónica. Esto puede ser en relación a la disfunción plaquetaria que presentan los pacientes con disminución de expresión de tromboxano-A<sub>2</sub> así como de interleucinas inflamatorias, óxido nítrico, y receptores para adhesión plaquetaria.

Dentro del grupo de pacientes con anemia, al análisis por grupos, nuevamente diferencia de medias, se encontró que los niveles de volumen plaquetario medio es mayor en pacientes en estadio 1 y 2 en comparación de pacientes sin enfermedad renal crónica que presentan anemia.

Dentro de las posibles debilidades del proyecto, es que no se cuenta con pacientes en terapia de sustitución renal, ya que en estos pacientes, la disminución de toxinas urémicas, puede disminuir la disfunción plaquetaria y endotelial, posiblemente encontrándose un aumento en la expresión de marcadores inflamatorios de manera comparativa.

## 9. CONCLUSIONES

Los niveles de volumen plaquetario medio son menores conforme aumenta el estadio de enfermedad renal crónica. El volumen plaquetario medio es mayor en pacientes en estadio 2 a comparación de los demás estadios y pacientes sanos. El volumen plaquetario medio, es mayor en pacientes con anemia y estadio KDIGO 1 y 2 a comparación del resto de pacientes. No se encontró correlación entre volumen plaquetario medio y conteo plaquetario y niveles de glucosa.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med*. 2012;44(8):805–16.
2. Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet physiology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016.
3. Jansen MPB, Florquin S, Roelofs JJTH. The role of platelets in acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2018 Jul 14 [cited 2018 Jul 23];14(7):457–71. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41581-018-0015-5>
4. Li J, Sheng X, Cheng D, Wang F, Jian G, Li Y, et al. Is the mean platelet volume a predictive marker of a high in-hospital mortality of acute cardiorenal syndrome patients receiving continuous renal replacement therapy? *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):1–5.
5. Shilpi K, Potekar RM. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. Springer India; 2018;34(1):115–20.
6. Gang L, Yanyan Z, Zhongwei Z, Juan D. Association between mean platelet volume and hypertension incidence. *Hypertens Res* [Internet]. 2017 Aug 9 [cited 2018 Jul 19];40(8):779–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/hr201730>
7. Varol E, Akcay S, Icli A, Yucel H, Ozkan E, Erdogan D, et al. Mean platelet volume in patients with prehypertension and hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2010;45(1):67–72.
8. Dong-Hyun Choi, Seong-Ho Kang, Heesang Song. Mean Platelet Volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2016 [cited 2018 Jun 22];31(6):1009–17. Available from:

www.kjim.org

9. Méndez-Durán A, Francisco Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial y Traspl.* 2010;31(1):7–11.
10. Akchurin OM, Kaskel F. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 23];39:84–92. Available from: [www.karger.com/bpu](http://www.karger.com/bpu)
11. Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):29–40.
12. Yenigun EC, Aypak C, Turgut D, Piskinpasa SV, Cevher SK. Is there a relation between mean platelet volume and chronic kidney disease stages in diabetic patients? *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016;9(1):330–5. Available from: [www.ijcem.com/](http://www.ijcem.com/)
13. Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets* [Internet]. 2015 Feb 17 [cited 2018 Aug 10];26(2):143–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09537104.2014.890179>
14. Turgutalp K, Özhan O, Akbay E, Tombak A, Tiftik N, Ozcan T, et al. Mean platelet volume and related factors in patients at different stages of diabetic nephropathy: A preliminary study. *Clin Appl Thromb.* 2014;20(2):190–5.