

Alteraciones en la agregación plaquetaria y su correlación en el seguimiento de pacientes con infarto agudo de miocardio

JORGE E. TARTAGLIONE (h)*, RODOLFO D. LA GRECA, PEDRO J. FORCADA, ELSA TINGANELLI, EDUARDO R. FERREIROS

Servicio de Cardiología, Hospital Bartolomé Churrua, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/88. Aceptado: 10/88

Dirección para separatas: Uspallata 3400, (1437) Buenos Aires, Argentina

Uno de los mecanismos más importantes en la fisiopatología del infarto agudo de miocardio es la agregación plaquetaria con la formación de un trombo oclusivo a nivel de una placa aterosclerótica. Nuestro objetivo fue correlacionar las alteraciones en el recuento y la agregación plaquetaria en sangre venosa periférica con las complicaciones de origen trombótico o embólico, en el seguimiento a largo plazo de pacientes con infarto agudo de miocardio Peel 1-2. Se realizó un seguimiento clínico de 18 meses promedio que incluía una agregometría a los 7 días, a los 3 meses y al año del evento coronario. Resultados: Se conformaron 8 grupos a partir de los resultados del recuento y la agregación plaquetaria: Grupo A: 37 pacientes con recuento plaquetario normal; Grupo B: 46 pacientes con hiperplaquetosis; Grupo 1: 47 pacientes con agregación plaquetaria normal; Grupo 2: 36 pacientes con hiperagregación; Grupo A1: 37 pacientes con agregación normal y recuento normal; Grupo A2: 22 pacientes con agregación patológica y recuento normal; Grupo B1: 10 pacientes con agregación normal e hiperplaquetosis, y Grupo B2: 14 pacientes con agregación patológica e hiperplaquetosis. Al correlacionar las complicaciones de origen trombótico con los diferentes grupos encontramos que el número de pacientes complicados fue: Grupo A: 16; Grupo B: 14; Grupo 1: 13; Grupo 2: 17; Grupo A1: 11; Grupo A2: 5; Grupo B1: 2, y en el Grupo B2: 12. La diferencia entre las complicaciones del Grupo B2 y las de los grupos A1 y A2 fueron significativas ($p < 0,001$). Conclusión: Los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio Peel 1-2,

con agregación plaquetaria patológica en su seguimiento, conforman un grupo de alto riesgo de complicaciones trombóticas, y si a ello se le suma hiperplaquetosis la significación es mayor. El recuento plaquetario aislado no mostró utilidad, dado que los pacientes con hiperplaquetosis tuvieron baja incidencia de complicaciones.

La isquemia en la cardiopatía coronaria puede ser precipitada por diversos mecanismos que afectan el flujo sanguíneo, tales como la estenosis gradual de la luz arterial como consecuencia del crecimiento lento de una placa arterioesclerótica, rotura y hemorragia intraplaca, trombosis, embolia y vasoespasmo. Las plaquetas intervienen en varios de estos mecanismos.^{1, 3}

Nuestro objetivo en este trabajo fue observar si existe correlación entre las alteraciones de la función plaquetaria en sangre venosa periférica y la aparición de nuevos eventos de origen trombótico o embólico en el seguimiento de pacientes con infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y METODO

1. Selección de pacientes

Fueron incluidos 91 pacientes que egresaron de nuestra Unidad Coronaria entre mayo de 1985 y junio de 1986, de los cuales 79 eran hombres, con un promedio de edad de 57 años (r 36-75), y 12 mujeres, con un promedio etario de 65,42 años (r 53-74).

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Diagnóstico de infarto agudo de miocardio por los tres criterios clásicos.
- 2) Pacientes con pronóstico de Peel I-II al

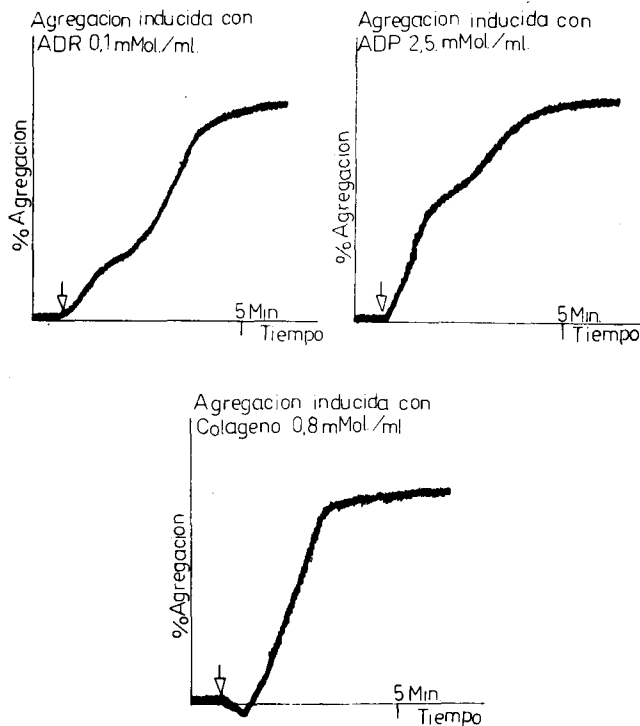


Fig. 1. Curvas de agregación plaquetaria normal.

egreso de la Unidad Coronaria.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Pacientes con índice Peel III-IV.
- 2) Pacientes mayores de 76 años o que por su mal estado general no alcanzarían un seguimiento a largo plazo.
- 3) Enfermedades valvulares concomitantes.
- 4) Alteraciones hematológicas o metabólicas que pudieran interferir en la medición de la agregación plaquetaria.
- 5) Uso de anticoagulantes o antiagregantes.

2. Recuento y agregación plaquetaria

A todos los pacientes se les efectuó este estudio en sangre venosa periférica, al séptimo día, al tercer mes y al año del evento coronario, mediante la siguiente técnica.

Se extrajo sangre por punción venosa y se la recogió directamente en tubos plásticos que contenían citrato de Na al 3,13% en una relación de 9 partes de sangre por una de anticoagulante.

La sangre fue centrifugada a temperatura ambiente durante 10 minutos a 180 g, se separó el plasma rico en plaquetas (PRP) y el remanente se centrifugó durante 20 minutos a 3.500 g para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP).

RECUESTO PLAQUETARIO

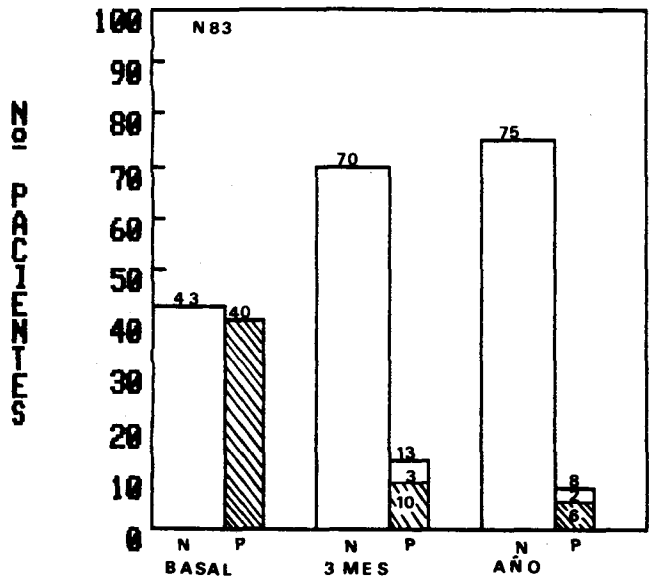


Fig. 2. Recuento plaquetario. N: normal. P: patológico.

Se realizó el recuento plaquetario en cámara Neubaver. Se ajustó el PRP a 300.000 ± 50.000 plaquetas/ml con PPP autólogo.

Se realizó la agregación plaquetaria a través del método turbidimétrico de Born utilizando un agregómetro Crono-Long modelo 440 dual, con registrador lineal Instrument bicanal.⁴

La agregación plaquetaria se indujo con adenosindifosfato 2,5 μ m, adrenalina 0,1 μ m y colágeno 0,8 μ m; todas éstas fueron las mínimas concentraciones capaces de inducir respuesta máxima en individuos sanos y libres de toda medicación en los últimos 12 días previos al estudio.

Los reactivos fueron comprados a Sigma Chemical Co. (Saint Louis, USA).

Se evaluó la respuesta plaquetaria como el porcentaje de agregación observada 5 minutos después de la inclusión del agente agregante (Fig. 1).

Se consideró hiperplaquetosis a valores mayores de 400.000 plaquetas por mm^3 , e hiperagregación a respuestas positivas a concentraciones subumbrales, las cuales en muestras normales no generaron respuesta.

Se tomó como concentración umbral a aquella que produce una agregación del 70% con adrenalina y adenosindifosfato y del 50% con el colágeno.

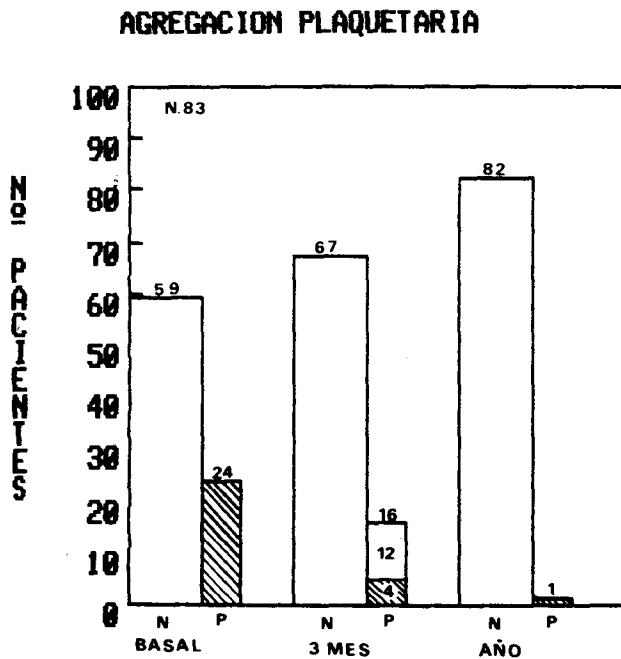


Fig. 3. Agregación plaquetaria. N: normal. P: patológico.

3. Cinecoronariografía

Se realizó este estudio en aquellos pacientes que presentaron durante el seguimiento angina postinfarto, reinfarto agudo de miocardio y angina de reciente comienzo, tratando de determinar si el mecanismo era trombótico.

Se excluyeron aquellas complicaciones donde el origen del cuadro se debía a circulación colateral insuficiente, espasmo coronario o aneurisma ventricular.

4. Seguimiento clínico

Se realizó un exhaustivo seguimiento clínico durante un promedio de 18 meses. Se efectuaron controles al séptimo día del alta, y posteriormente mes por mes.

Por protocolo de nuestra Unidad Coronaria todos los pacientes recibieron tratamiento con nitroglicerina endovenosa, betabloqueantes o antagonistas del calcio en dosis habituales, salvo contraindicación clínica.

Se consideraron como complicaciones aquellas de probable origen tromboembólico, como angina postinfarto (APIAM), angina de reciente comienzo (ARC), reinfarto de miocardio (REIAM) y muerte súbita (MS). También se incluyó al accidente cerebrovascular (ACV) y al tromboembolismo periférico, una vez demostrada por ecocardiograma bidimensional la ausencia de trombos intracavitarios y aneurisma

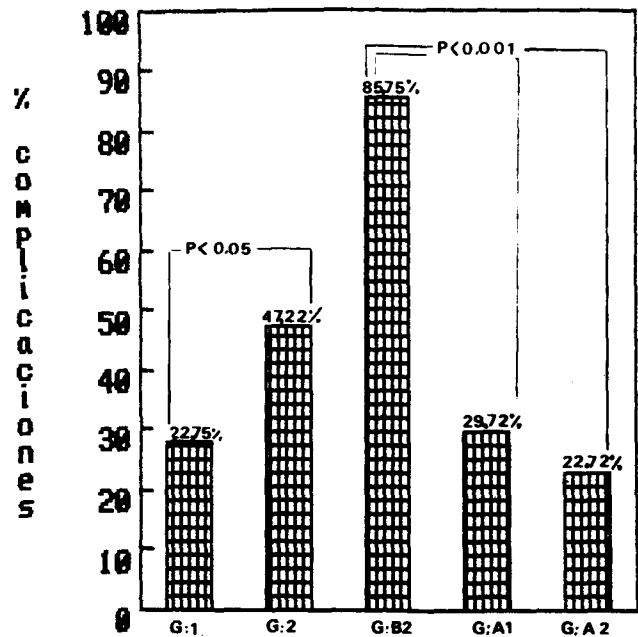


Fig. 4. Diferencia en el porcentaje de complicaciones de los grupos más significativos. G: Grupo. Grupo 1: Agregación plaquetaria normal. Grupo 2: Hiperagregación. Grupo B2: Hiperplaquetosis y agregación patológica. Grupo A1: Agregación normal y recuento normal. Grupo A2: Agregación patológica y recuento normal.

ventricular.

No se tomaron en cuenta complicaciones tales como arritmias o falla de bomba por la incapacidad para determinar su origen trombótico.

De la población total, 8 pacientes no completaron las tres agregometrias requeridas, por lo cual fueron excluidos del seguimiento. Al finalizar el estudio el número total de pacientes fue 83.

ANALISIS ESTADISTICO

Se creó una base de datos en una computadora IBM PC utilizando el programa denominado Open Access 2.

Los resultados fueron comparados usando la prueba estadística del chi cuadrado, definiendo como significativa a una probabilidad menor de 0,05.

RESULTADOS

1. Recuento plaquetario

Basal (séptimo día): 40 pacientes (48,19%) presentaron hiperplaquetosis.

Tercer mes: 13 pacientes (15,66%) presentaron hiperplaquetosis, de los cuales 10 persistieron.

tieron con hiperplaquetosis basal y 3 se cruzaron del grupo normal.

Un año: 8 pacientes (9,63%) presentaron hiperplaquetosis. Compuesto por 6 pacientes que persistieron con valor patológico (3 del basal y 3 del tercer mes) y 2 que se cruzaron del grupo normal al patológico (Fig. 2).

De estos resultados se conformaron dos grupos:

Grupo A: formado por 37 pacientes que presentaron normoplaquetosis en todo el seguimiento.

Grupo B: constituido por 46 pacientes que tuvieron hiperplaquetosis en alguna de las tres determinaciones.

2. Agregación plaquetaria

Basal: 24 pacientes (28,91%) hiperagregaban. De éstos, el 50% (12 pacientes) presentaban hiperplaquetosis.

Tercer mes: 16 pacientes (19,27%) hiperagregaban, de los cuales 4 persistieron con hiperagregación basal y 12 pacientes se cruzaron del grupo normal (Fig. 3).

Un año: sólo un paciente hiperagregaba, el cual presentó las tres determinaciones patológicas.

De estos resultados se conformaron dos grupos:

Grupo 1: formado por 47 pacientes (56,62%) que presentaron agregación plaquetaria normal en todo el seguimiento.

Grupo 2: constituido por 36 pacientes

(43,37%) que tuvieron hiperagregación en alguna de las tres determinaciones.

3. Combinación entre el recuento y la agregación plaquetaria

Grupo A1: formado por 37 pacientes con agregación y recuento normal en todo el seguimiento.

Grupo A2: formado por 22 pacientes con agregación patológica en alguna de las tres determinaciones y recuento normal.

Grupo B1: constituido por 10 pacientes con hiperplaquetosis en alguna de las tres determinaciones, y siempre mantuvieron agregación normal.

Grupo B2: formado por 14 pacientes que tuvieron ambas variables patológicas en alguna de las tres determinaciones.

4. Coronariografía

Mediante este estudio se determinó el origen trombótico de las complicaciones: 20 pacientes que presentaron APIAM, 3 pacientes con REIAM y 3 pacientes con ARC al cuarto mes.

Cuatro pacientes con APIAM fueron excluidos debido a que fisiopatológicamente respondían a circulación colateral insuficiente.

5. Seguimiento clínico. Complicaciones

Se encontraron complicaciones de origen tromboembólico en 30 pacientes de la población en estudio: 3 pacientes con REIAM, 24 con APIAM, 3 con ARC, 1 con TEP y 3

Tabla 1
Incidencia de complicaciones en los diferentes grupos

	Grupo A	Grupo B	Grupo 1	Grupo 2	Grupo A1	Grupo B1	Grupo A2	Grupo B2
Número pacientes	37	46	47	36	37	10	22	14
APIAM	12	8	11	9	10	1	2	7
REIAM	1	2	1	2	0	1	1	1
TEP	0	1	0	1	0	0	0	1
ARC	1	2	1	2	1	0	0	2
ACV	2	1	0	3	0	0	2	1
Total complicaciones	16	14	13	17	11	2	5	12
% Complicaciones	43,24%	30,43%	27,75%	47,22%	29,72%	20,00%	22,72%	85,75%

con ACV.

Otras complicaciones de origen no trombótico aparecieron en 10 pacientes con falla de bomba y 27 con arritmia ventricular.

Durante los 18 meses de seguimiento no hubo mortalidad.

Al correlacionar las complicaciones con los valores del recuento y agregación plaquetaria encontramos:

En el Grupo A se complicaron 16 pacientes (43,24%), mientras que en el Grupo B: 14 pacientes (30,43%) (p: NS).

En el Grupo 1 se complicaron 13 pacientes (27,65%) y en el Grupo 2: 17 pacientes (47,22%) (p < 0,05).

En el Grupo A1 se complicaron 11 pacientes (29,72%) y en el Grupo A2: 5 pacientes (22,72%) (p: NS).

En el Grupo B1 se complicaron 2 pacientes (20%) y en el Grupo B2: 12 pacientes (85,71%) (p < 0,001) (Tabla 1).

La diferencia entre las complicaciones del Grupo B2 y las de los grupos A1 y A2 fueron significativas (p < 0,001) (Fig. 4).

DISCUSION

La trombosis representa, indudablemente, un mecanismo clave en el desarrollo del infarto agudo de miocardio. Esto ha sido demostrado por angiografía, por el uso exitoso de fibrinolíticos y por exámenes postmortem.⁵⁻¹¹

Las plaquetas son un factor fundamental en la trombosis intravascular, puesto que, por lo general, la cabeza del trombo oclusivo está compuesta por ellas.

Estudios realizados en pacientes con cardiopatía isquémica durante los episodios de angina, determinaron que el número de plaquetas en el seno coronario es menor por aumento de consumo de las mismas. Lo contrario ocurre a nivel sistémico, donde se ha encontrado hiperplaquetosis periférica en los días previos al evento coronario agudo.¹²

En observaciones recientes se ha encontrado que existe normalmente un incremento significativo de la agregabilidad plaquetaria en horas matutinas (6 a.m.), que se asocia con la mayor frecuencia que presentan los eventos coronarios a esa misma hora del día.¹¹⁻¹⁵

Al correlacionar el ejercicio físico con la agregación plaquetaria en pacientes con sobrepeso, se ha encontrado una marcada inhibición de la agregabilidad plaquetaria en aquellos que realizan una regular actividad física.¹⁶

Todas estas alteraciones sufridas por las pla-

quetas, en la cardiopatía isquémica, han determinado la realización de múltiples estudios con agentes antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria del infarto de miocardio. Los resultados hasta la actualidad mostraron escasos beneficios, aunque las alteraciones sufridas por las plaquetas sugieren que éstos deberían ser mayores.¹⁷⁻²¹

Nuestros resultados muestran que la identificación de pacientes con infarto agudo de miocardio y trastornos de la agregación plaquetaria es de utilidad para señalar a aquellos pacientes que cursan con un mayor riesgo tromboembólico. Estos pacientes presentarían una labilidad temporaria en su función plaquetaria en un período previo y posterior del evento trombótico.

Sin embargo, los valores de agregación plaquetaria son cambiantes y no podemos predecir, al menos con una sola determinación basal, qué pacientes van a presentar a posteriori alteraciones de la agregación plaquetaria.

CONCLUSION

Analizando los valores del recuento y la agregación plaquetaria en sangre venosa periférica, de pacientes con infarto agudo de miocardio y pronóstico favorable a su egreso de la Unidad Coronaria, observamos en el seguimiento a largo plazo:

a) Los pacientes que presentan agregación plaquetaria patológica conforman un grupo de alto riesgo de complicaciones trombóticas. Si a ello se le suma la hiperplaquetosis, la significación es mayor.

b) El recuento plaquetario aislado no mostró utilidad, dado que los pacientes con hiperplaquetosis tuvieron baja incidencia de complicaciones.

c) En el seguimiento no se pudo predecir, por este método, qué pacientes modificarían sus valores de recuento y agregación plaquetaria; sin embargo resultó un método económico e incruento para detectar pacientes con alta probabilidad de padecer complicaciones trombóticas, dentro de un grupo de bajo riesgo.

SUMMARY

One of the most important mechanisms in the pathophysiology of acute myocardial infarction (AMI) is platelet aggregation conducting to an occlusive thrombus at the atheromatous plaque level. Our objective was to correlate the alteration of platelet count and aggregation in peripheral venous blood, regarding to thrombotic or embolic complications during long term

follow up of 83 patients with AMI Pell 1-2. A clinical follow up was performed during an average period of 18 months, including aggregometry at 7th day, 3rd month and one year after the coronary event. Results: Eight groups were formed in accordance to results of platelet count and aggregometry: Group A: 37 patients with normal platelet count. Group B: 46 patients with high platelet count. Group 1: 47 patients with normal platelet aggregation. Group 2: 36 patients with abnormal platelet aggregation. Group A1: 37 patients with normal aggregation and normal platelet count. Group A2: 22 patients with abnormal aggregation and normal platelet count. Group B1: 10 patients with normal aggregation and abnormal platelet count. Group B2: 14 patients with both abnormal, aggregation and count. Correlating thrombotic complications in the different group, we found that the number of complicated patients was: Group A: 13; Group B: 14; Group 1: 13; Group 2: 17; Group A1: 11; Group A2: 5; Group B1: 2, and Group B2: 12. Complications of Group B2 were significantly different from A1 and A2 group ($p < 0.001$). Conclusion: Patients with AMI, Pell 1-2, and abnormal platelet aggregation, during follow up are a group with high risk for thrombotic complications; it worsens significantly, if we add abnormal platelet counting. Platelet count alone didn't prove to be useful, because these patients did with a low complications rate.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertolasi C, Bruno C, Ramos A et al: *Cardiología Clínica. Intermédica*, Buenos Aires, p 1799.
2. Maseri A, L'Abbate M, Baroldi M et al: Coronary vasospasm as possible cause of myocardial infarction. *N Engl J Med* 299: 1271, 1978.
3. Davis M, Thomas A: Plaque fissuring: the cause of myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 53: 363, 1985.
4. Born FVR, Cross M: The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 168: 178, 1963.
5. Blungart H, Schlesenger M, Zoll P: Angina pectoris coronary failure and acute myocardial infarction. *JAMA* 116: 91, 1941.
6. Ridolfi R, Hutchins G: The relationship between coronary artery lesions and myocardial infarctions: ulceration of atherosclerotic plaque precipitating coronary thrombosis. *Am Heart J* 93: 468, 1986.
7. De Wood M, Spores J, Notske M et al: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of myocardial infarction. *N Engl J Med* 303: 897, 1980.
8. Rentrop P, Blanke et al: Selective intracoronary thrombolysis in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Circulation* 63: 307, 1981.
9. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. GIZZI. *Lancet* 1: 397, 1986.
10. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. *N Engl J Med* 312: 932, 1985.
11. Sobel E: Safety and efficacy of tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *J Am Coll Cardiol* 10: 40B, 1987.
12. Metha J, Metha P et al: Platelet aggregation in aortic coronary venous blood in patients with and without coronary disease. *Circulation* 58: 881, 1978.
13. Muller J, Stone P, Turri Z et al: Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 313: 1315, 1985.
14. Muller J, Ludmer P, Willich S et al: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 75: 131, 1987.
15. Tofler G, Brezenski D, Schafer A: Concurrent morning increase in platelet aggregability and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 316: 1514, 1987.
16. Rauramaa R, Jukka D, Solonen M: Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: a randomized clinical trial in overweight men. *Circulation* 74: 5, 939.
17. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. *JAMA* 243: 601, 1980.
18. The Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulfapyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N Engl J Med* 302: 250, 1980.
19. The Persantine Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and aspirin in coronary heart disease. *Circulation* 62: 449, 1980.
20. Lewis HD et al: Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 309: 396, 1983.
21. Aspirin, sulfapyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian Multicenter Trial. *N Engl J Med* 313: 1369, 1985.