

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**NACIONAL**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST TRATADOS CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA”

**TESIS DE TITULACIÓN**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DR. JOSÉ ITURIEL JUÁREZ SALGADO**  
**RESIDENTE DE CARDIOLOGIA**

E. en C.C. **JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**ASESOR DE TESIS:**

E. en C.C. **HECTOR GONZÁLEZ PACHECO**  
**SUB JEFE DEL SERVICIO DE LA UNIDAD LA DE CUIDADOS CORONARIOS**



**MEXICO, D.F.**

**JULIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"**

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**TITULO:**

"VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD Y DE  
EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON INFARTO  
AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST TRATADOS CON  
ANGIOPLASTIA PRIMARIA"

**PRESENTA:**

DR. JOSÉ ITURIEL JUÁREZ SALGADO  
**RESIDENTE DE CARDIOLOGIA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

E. en C.C. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

**ASESOR DE TESIS:**

E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO.  
SUB-JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



**MEXICO, D.F. JULIO 2015**

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

---

**E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO**  
SUB - JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

---

**JOSÉ ITURIEL JUÁREZ SALGADO**  
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

---



## **RESUMEN:**

**“VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD Y DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST TRATADOS CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA”**

## **Introducción:**

Las plaquetas son fragmentos celulares enucleados de 1-2  $\mu\text{m}$ , generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial, las plaquetas circulan en forma no activa, al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta.

Su función es central, tanto en procesos fisiológicos como la hemostasia, como en procesos patológicos como la inflamación, la aterosclerosis y los estados protrombóticos. En pacientes con estado protrombótico hay aumento en la generación de trombina, una reducción de la fibrinólisis o hiperactividad plaquetaria, esto aumenta el riesgo de aterotrombosis.

Se ha considerado el tamaño del volumen plaquetario como un predictor independiente del evento vascular, sin embargo, no se conoce bien los mecanismos que favorecen la presencia de plaquetas más grandes.

El volumen plaquetario medio (VPM) es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia; es un indicador de la activación plaquetaria y se ha encontrado que aumenta en el infarto agudo de miocardio y los síndromes coronarios agudos, también se ha relacionado con mortalidad más elevada después del infarto agudo del miocardio (IAM).

**Objetivo:**

Demostrar que el volumen plaquetario medio alto es un predictor de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores a corto en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastia primaria

**Material y métodos:**

Los expedientes de 1270 pacientes, ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST de acuerdo a guías internacionales, tratados con angioplastía primaria, a los cuales se le realizó biometría hemática, máximo media hora después de su ingreso, donde se obtuvo el VPM, los pacientes se dividieron en cuatro grupos: 1) VPM: <8.2 fl, 2) VPM: 8.3 a 8.7 fl, 3) 8.8 a 9.3 fl y 4) >9.4 fl.

**Resultados:**

El 85.7% eran hombre y el 14.3% mujeres, el 32.9% tenían diagnóstico de diabetes mellitus 2 y fue más frecuente en el grupo 4. La hipertensión arterial se encontró en el 49.8% y fue más frecuente en grupo 4. El 19.1% tenían antecedente de infarto previo el cual fue más frecuente en el grupo 2. Solo en 1.7% tenía antecedente de cirugía de revascularización y el 11.6% angioplastía. La insuficiencia cardíaca se encontró en el 3.1% y fue más frecuente en el grupo 1. La enfermedad arterial periférica se encontró en el 1.1% y fue más frecuente en el grupo 4. Dislipidemia en el 40.3% y fue más frecuente en el grupo 1; el tabaquismo actual se documentó en el 36.5% y fue más frecuente en el grupo 4. El uso de aspirina previa fue más frecuente en el grupo 1 y de estatina en el grupo 2.

Un VPM > de 9.4 se asoció un 15.4% de mortalidad por cualquier causa, con un OR de 5.8, IC 3.0 – 11.8 con una  $p=0.001$ ; reinfarto: 5.6%, trombosis aguda del stent: 2.4%, enfermedad cerebrovascular 1.2% y no se encontró relación con fenómeno de no reflujo.

**Conclusiones:**

El VPM es un indicador de la activación plaquetaria, un VPM elevado al ingreso o días posteriores de un paciente con evento trombotico agudo se ha asociado a 5.8 veces mayor mortalidad y eventos cardiovasculares mayores. Es importante mencionar que el VPM debería ser incluido como parte de los marcadores de cardiopatía isquémica, formando parte de una evaluación integral y no como marcador único.

-

Palabras clave: Infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Angioplastía primaria. Mortalidad. Eventos cardiovasculares mayores

## **CONTENIDO**

ANTECEDENTES .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
HIPOTESIS .....	15
JUSTIFICACION .....	16
OBJETIVOS .....	17
METODOLOGIA.....	18
IMPLICACIONES ETICAS .....	21
ANALISIS ESTADISTICO .....	22
ORGANIZACIÓN.....	23
RESULTADOS .....	24
DISCUSION .....	38
CONCLUSIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA .....	43

## **AGRADECIMIENTOS:**

A Dios por ser el pilar más importante en este camino.

A mis padres y hermanas por su apoyo incondicional.

A mis maestros por que sin ellos esto no hubiera sido posible.

## **ABREVIATURAS**

**ACTP:** angioplastia coronaria transluminal percutánea.

**CEST:** con elevación del segmento ST

**DM:** diabetes mellitus

**HAS:** hipertensión arterial sistémica

**IAM:** infarto agudo del miocardio

**INC:** Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**SCA:** síndrome coronario agudo

**IMC:** índice de masa corporal

**UCC:** unidad de cuidados intensivos coronarios

**DS:** Desviación estándar.

**CI:** Intervalo de confianza

**ICC:** Insuficiencia cardiaca.

**BH:** biometría hemática

**VPM:** volumen plaquetario medio

## ANTECEDENTES

### INTRODUCCIÓN:

Las plaquetas fueron el último elemento en ser descubierto, se considera al francés Alfied Donne (1801-1878) como el descubridor de las plaquetas, aunque también se atribuye al médico inglés George Gulliver (1804-1882). No fue hasta finales del siglo XIX cuando Giulio Bizzozero (1841-1901) aisló las plaquetas de los trombos e identificó la hemostasia y la trombosis como procesos análogos (1).

Las plaquetas son fragmentos celulares enucleados de 1-2  $\mu\text{m}$ , generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que se acumulan en el lugar donde el endotelio está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial; el intervalo fisiológico de las plaquetas es de  $150-400 \times 10^9/\text{l}$ , un adulto sano produce cada día una media de alrededor de  $1 \times 10^{11}$  plaquetas. La expectativa de vida de las plaquetas es de 7 a 10 días.

Las plaquetas circulan en forma no activa y expresan en su superficie un número relativamente pequeño de muchas de las moléculas que, en estado activado, van a facilitar su interacción con otras plaquetas y otras células de su entorno; contienen diferentes tipos de gránulos (fundamentalmente gránulos densos, gránulos  $\alpha$  y lisosomas) desde los que al ser activadas liberan diferentes factores almacenados en ellos y que a su vez estimulan más la actividad de la propia plaqueta. Estos factores tienen también efectos biológicos sobre otras células del entorno plaquetario. Un estudio proteómico ha descrito que las plaquetas activadas por trombina liberan más de 300 proteínas diferentes, muchas de ellas relacionadas con reacciones inflamatorias (2).

Las plaquetas contienen fundamentalmente tres tipos de gránulos: los gránulos densos, los gránulos  $\alpha$  y los lisosomas. La liberación de los gránulos densos en las plaquetas ocurre por exocitosis, y desde ellos se liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, entre otros (3,4).

Los gránulos  $\alpha$  son reservorios de proteínas que van desde factores de crecimiento hasta moléculas de adhesión o receptores que utiliza la plaqueta, entre estos receptores se incluyen las glucoproteínas (GP) Ib y  $\alpha$ IIb $\beta$ , la P-selectina, hay también moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria, como las citosinas (5)

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas: a) Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja; b) Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso, c) Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo y d) Estabilización del trombo (6).

La GPIIb $\alpha$  actúa en la fase inicial de frenado de las plaquetas sobre la pared vascular. La GPIIb $\alpha$  se expresa de forma constitutiva en la superficie de la plaqueta e inicia el proceso de adhesión plaquetario uniéndose al colágeno y al factor von Willebrand (FvW). La activación de las plaquetas mediada por GPVI permite una firme adhesión de las plaquetas y la secreción de las sustancias procoagulantes y proinflamatorias contenidas en ellas, lo que hace que el trombo crezca y se consolide su formación. Además, a la unión de las plaquetas al colágeno sigue la expresión de fosfatidilserina sobre la membrana plaquetaria. La fosfatidilserina proporciona actividad protrombinasa, que aumenta la formación de trombina. Las plaquetas adheridas permanecerán vivas durante horas o días en el sitio de la lesión vascular y liberarán microvesículas con actividad proinflamatoria y protrombótica.

En el proceso de estabilización participan también otras moléculas, quizá una de las de mayor interés sea el ligando de CD40 (CD40L), No se conoce bien el papel de esta interacción CD40L-CD40, pero sí se sabe que la interacción del CD40L de la plaqueta con el CD40 de las células endoteliales estimula la expresión y la liberación de moléculas asociadas al proceso inflamatorio (7). Además, la interacción del CD40L expresado en las plaquetas con las células endoteliales de origen coronario reduce la capacidad de estas de liberar óxido nítrico (NO) y aumenta el estrés oxidativo (8).

Los pacientes obesos, con síndrome metabólico o diabéticos se caracterizan por tener un estado protrombótico que puede estar motivado por un aumento en la generación de trombina, una reducción de la fibrinólisis o hiperactividad plaquetaria, esto aumenta el riesgo de taerotrombosis (9). Se ha considerado el tamaño del volumen plaquetario como un predictor independiente del evento vascular, sin embargo, no se conoce bien los mecanismos que favorecen la presencia de plaquetas más grandes (10).

Algunos investigadores han apuntado que la existencia de un número elevado de plaquetas de mayor tamaño refleja la existencia de plaquetas reticuladas. Las plaquetas reticuladas son plaquetas jóvenes, con mayor contenido de ARN mensajero, mayor número de gránulos densos y un potencial proagregante y procoagulante aumentado y parecen estar aumentados en el síndrome coronario agudo (SCA).

Otra diana terapéutica que quizá no se ha considerado suficientemente en el área de la prevención de la trombosis arterial son los megacariocitos, células que dan origen a las plaquetas. En un artículo recientemente publicado por nuestro grupo, se observó que durante la fase aguda de un síndrome coronario, hay plaquetas cuyas propiedades proteicas hacen sospechar que se las pueda considerar «aturdidas» (*bewildered*) (11). Es probable que días antes de romperse la placa de ateroma se estén formando este tipo de plaquetas desde los megacariocitos, probablemente inducidos por señales que incluso podrían estar relacionadas con la inflamación de la placa que se va a romper.

Su función es central, tanto en procesos fisiológicos como la hemostasia, como en procesos patológicos como la inflamación, la aterosclerosis y los estados protrombóticos (12); las plaquetas intervienen en el proceso trombótico agudo que sigue a la rotura de la placa de ateroma en los síndromes coronarios agudos (13).

Es evidente además que los tratamientos farmacológicos que permiten reducir el riesgo cardiovascular también reducen de manera indirecta, y algunos de ellos directamente, la activación de las plaquetas. Así, los tratamientos hipolipemiantes, antidiabéticos, antihipertensivos, vasodilatadores, etc., e incluso medidas dietéticas de mejora en los hábitos de vida pueden, en mayor o menor medida, reducir la activación de las plaquetas (14).

EL volumen plaquetario medio (VPM) es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia (15); es un indicador de la activación plaquetaria y se ha reportado que aumenta en el infarto agudo de miocardio y los síndromes coronarios agudos, también se ha relacionado con mortalidad mas elevada después del infarto agudo del miocardio (IAM) (16).

La elevación del VPM se asocia con otros marcadores de actividad plaquetaria, incluyendo el incremento en la agregación plaquetaria, aumento en la síntesis del tromboxano, liberación de  $\beta$ -tromboglobulina y aumento en la expresión y adhesión de moléculas; un VPM elevado al ingreso o días posteriores de un paciente con evento trombotico agudo se ha asociado como un factor de riesgo independiente de isquemia y muerte, además de relacionarse con eventos y desenlaces cardiovasculares adversos (17, 18).

Diversos estudios han mostrado que la elevación del VPM mayor de 10.5 fL, se asocia a mayor gravedad del SCA, mortalidad por cualquier causa, infarto no fatal, trombosis de stents, alteraciones en la reperfusión coronaria posterior a trombólisis y fenómeno de no reflujo posterior a colocación de stents, tanto en enfermos diabéticos como en no diabéticos (19-23), estos hallazgos también se han relacionado a infartos sin elevación del segmento ST (24-26) y en fibrilación auricular (27).

Hueczek, et al, demostró que el VPM es un factor independiente de mala Reperfusion angiografica y mortalidad a los 6 meses en paciente con infarto agudo del miocardio tratados con angioplastia primaria (28). Kirba et al, demostró que los pacientes con infarto con elevación del segmento ST sometidos a trombolisis con un VPM alto al ingreso tenían una resolución del segmento ST menor al 50% (29).

Existen publicaciones sobre la utilidad del VPM como un biomarcador pronóstico después de la intervención coronaria percutánea (ICP) y se demostró que la presencia del VPM elevado en diabéticos es un fuerte predictor independiente de reestenosis intrastents (30).

Es importante mencionar que el VPM debería ser incluido como parte de los marcadores de cardiopatía isquémica, formando parte de una evaluación integral y no como marcador único.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el país; el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, el cual amerita tratamiento de reperfusión farmacológica o mecánica; en nuestro Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por ser centro de referencia nacional y contar con servicio de hemodinámica la mayoría de nuestros pacientes son tratados con angioplastia primaria.

A todos nuestros pacientes de manera inicial se les realizan exámenes de laboratorio dentro de los cuales esta incluida una biometría hemática, sin embargo en muy raras ocasiones utilizamos el volumen plaquetario medio el cual se asocia a mayor gravedad del SCA, mortalidad por cualquier causa, infarto no fatal, trombosis de stents, alteraciones en la reperfusión coronaria posterior a trombólisis y fenómeno de no reflujo posterior a colocación de stents.

Por lo anterior nos dimos a la tarea de revisar los volúmenes plaquetarios medios de todo nuestro universo de trabajo y comparar los resultados obtenidos con lo reportado en la literatura universal.

## **HIPÓTESIS:**

### **Hipótesis nula:**

El volumen plaquetario medio alto no es un marcador de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infarto agudo del miocárdico con elevación del segmento ST tratados con angioplastía primaria

### **Hipótesis alterna:**

El volumen plaquetario medio alto es un marcador de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con infarto agudo del miocárdico con elevación del segmento ST tratados con angioplastía primaria

## JUSTIFICACIÓN

**Administrativas:** La mayoría de los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST son tratados con angioplastia primaria en instituciones de referencia federal como la nuestra, a todos se les realizan exámenes de laboratorio dentro de los cuales esta incluida una biometría hemática la cual es de bajo costo, se procesa en un contador celular automatizado, obteniendo resultados en aproximadamente un minuto.

**Académicas:** Se ha demostrado en la literatura universal que un volumen plaquetario medio mayor de 9.4 fl se asocia a mayor mortalidad por cualquier causa, infarto no fatal, fenómeno de no reflujo y trombosis sub aguda del stent.

**Políticas:** En México no existe publicación alguna la cual relacione el volumen plaquetario medio como predictor de mortalidad a corto plazo y eventos cardiovasculares mayores.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

- Demostrar que el volumen plaquetario medio alto es marcador de mortalidad en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastía primaria

### **Objetivos específicos:**

- Identificar si el volumen plaquetario medio alto se asocia a eventos cardiovasculares mayores
- Demostrar si el volumen plaquetario medio alto es mas frecuente en población diabética
- Analizar si el volumen plaquetario medio alto se asocia a fibrilación atrial.

## **METODOLOGÍA:**

### **E. Diseño de estudio.**

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, y comparativo.

### **F. Operacionalización de las variables**

#### **Variable independiente:**

1. Localización del infarto. Variable cualitativa.
2. Estratificación del infarto (KK, TIMI, FC y TAS al ingreso). Variable cuantitativa y de rango.
3. Comorbilidad (IMC, DM2, HAS, Tabaquismo, Dislipidemia, IAM previo). cualitativa, dicotómica y escala de medición nominal.
4. Genero cualitativa y dicotómica, escala medición nominal.
5. Edad: tipo de variable cuantitativa, continua y escala de medición ordinal.

#### **Variables dependientes:**

1. Fenómeno de no reflujo. Variable cualitativa, dicotómica y nominal
2. Mortalidad: variable cualitativa, dicotomía y nominal
3. Tiempo de retraso. Variable cuantitativa, rango y escala de medición es por intervalo

### **G. Universo de trabajo y muestra.**

#### **Universo de trabajo**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de SCA CEST ingresados a la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Los datos fueron obtenidos de la base de datos de la UCC.

Se identificó a los pacientes a los que se les realizó angioplastia dentro de las primeras 12 hrs, y se obtuvo una muestra sanguínea para determinar una biometría hemática completa, dentro de los primeros 30 minutos posteriores a su ingreso.

### **Tamaño de la muestra**

Se analizaron los datos disponibles del periodo comprendió entre enero del 2005 y diciembre de 2014. En este periodo se identifico a 1270 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST tratados con angioplastía primaria.

### **Tipo de muestreo**

No aplica por ser estudio descriptivo

## **D. Criterios De Selección**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.
- Pacientes tratados con angioplastía primaria
- Biometría hemática inicial dentro de los primeros 30 minutos posteriores a su ingreso.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con infarto no reperfundido.
- Uso previo de anticoagulante oral.
- Biometría hemática inicial después de 30 minutos de su ingreso

## **E. Procedimiento del proyecto.**

### **Adquisición de datos.**

Los pacientes incluidos fueron aquellos cuyo cuadro clínico era concluyente de un síndrome coronario agudo. El diagnóstico de infarto del miocardio se estableció con los siguientes criterios: cuadro clínico sugestivo, ECG con elevación del segmento ST mayor a 1mm en más de una derivación contigua, y elevación de biomarcadores de daño miocárdico.

Se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó angioplastia primaria y se obtuvo el volumen plaquetario medio de la biometria hematica inicial.

Los datos demograficos y otras caracteristicas de base como son las clinicas, laboratoriales, ecocardiograficas y de pronostico, fueron enlistadas, y los datos fueron obtenidos de la base de datos de la UCC del INCICH.

#### **F. Límite de tiempo y espacio.**

El estudio se realizó durante el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2014, con la obtención de los datos de la base de datos de la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de los últimos 10 años.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS:**

El presente estudio, se fundamenta en las investigaciones previas realizadas en otros países. Se contempló de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki, las pautas para una buena práctica clínica. Como los de índole nacional: la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo 4, la ley general de salud (título 5to: artículos 98 a 103), reglamento de la ley general de salud, reglamento de la ley general de salud en materia de prestación del servicio de atención médica, como el reglamento de la comisión federal para protección de riesgos sanitarios (COFEPRIS): Artículo 14, fracción 8, así como la norma oficial Mexicana del expediente clínico 004.

Una vez aprobada la investigación por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; se obtuvieron los expedientes del archivo clínico en donde se obtuvieron los datos correspondientes para esta investigación

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se llevó a cabo por medio de paquete SPSS17.

Para la estadística descriptiva.

- Para variables cuantitativas.
  - a) Medidas de tendencia central: media, mediana, moda.
  - b) Medidas de dispersión: desviación estándar y rangos.
- Para variables cualitativas.
  - a) Porcentajes, proporciones o tasas.

Para la estadística inferencial, variables categóricas que se presentaron como frecuencias y porcentajes, para su comparación se utilizó:

- CHI cuadrada ( $CHI^2$ ).
- ANOVA

Los resultados fueron expresados como media + desviación estándar (DS) para variables continuas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. La diferencia entre los grupos fue examinada por significancia estadística a través del uso de t-student. La prueba de Levene se utilizó para examinar si las variaciones demográficas de los grupos comparados eran similares, con base en los resultados de esta prueba, las variaciones fueron empleadas para el cálculo de los valores de P. La Chi-cudrada de Pearson con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (cuando fue apropiado) se emplearon para comparar variables categóricas.

Se utilizó regresión Logística para comparar la significancia de las diferencias entre los Tres grupos respecto a los desenlaces evaluados muerte. El OR crudo y su intervalo de confianza (CI) del 95% acompañante fue utilizado para evaluar a los pacientes con trombolisis fuera del Instituto, comparado con los pacientes con trombolisis dentro del Instituto y angioplastia primaria, sobre el riesgo de presentar cada uno de los desenlaces. Para este análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS/PC 19.0.

## **ORGANIZACIÓN**

- Recursos humanos y materiales
  - a) Humanos: Dr. José Ituriel Juárez Salgado
  - b) E. en C. C. Héctor González Pacheco.
  
- Materiales
  - Expedientes clínicos
  - Hojas de recolección de datos
  - Equipo de computación y papelería
  - Programa estadístico SPSS17.
  
- Presupuesto y financiamiento

Los recursos humanos y materiales, los costos de papelería, la elaboración de fotocopias e impresión de tesis se llevaron a cabo por los investigadores.

Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el archivo clínico de la institución. Para este estudio no se contó con el apoyo de ningún laboratorio u otro particular.

## RESULTADOS:

Durante el periodo comprendido entre enero de 2005 a diciembre de 2014, de los cuales 1270 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, sin embargo no se logró obtener volumen plaquetario medio inicial en 88 pacientes, por lo que nuestra población total es de 1182 pacientes divididos en cuatro grupos.

Dentro de las características generales encontramos 1012 pacientes (85.70%) eran hombres y 169 pacientes (14.3%) mujeres; en el grupo 1 el 85.7% eran hombres y 14.3% mujeres, grupo 2: 87.1% hombres y 12.9% mujeres, grupo 3: 87.7% hombres y 12.3% mujeres y grupo 4: 83.4% hombres y 16.6% mujeres.

El 32.9% (389 pacientes) tenían diagnóstico de diabetes mellitus 2 previo a su ingreso, en el grupo 1: 122 (30.6%) pacientes, grupo 2: 77 (34.10%) pacientes, grupo 3: 64 pacientes (29.20%) y en el grupo 4: 126 (37.3%).

La prevalencia de hipertensión arterial fue de 49.8% (589 pacientes); en el grupo 1: 204 pacientes (51.1%), grupo 2: 101 pacientes (44.7 %), grupo 3: 11 pacientes (50.7%) y en el grupo 4: 173 pacientes (51.2%).

El 19.1% (226 pacientes) tenían diagnóstico de infarto previo de más de un mes de evolución; grupo 1: 21.3% (85 pacientes), grupo 2: 24.3% (55 pacientes), grupo 3: 16.4% (36 paciente), grupo 4: 14.8% (50 pacientes).

El 1.7% de los pacientes (20 pacientes) tenían cirugía de revascularización previa; grupo 1: 2.30% (9 pacientes), grupo 2: 6 pacientes (2.7%), grupo 3: 0.50% (1 paciente) y grupo 4: 4pacientes (1.20%).

El 11.6% (137 pacientes) tenía antecedentes de angioplastia; grupo 1: 15.3% (61 pacientes), grupo 2: 14.2% (32 pacientes), grupo 3: 9.6% (21 pacientes), grupo 4: 6.8% (23 pacientes).

La prevalencia de insuficiencia cardiaca fue de 3.1% (37 pacientes); grupo 1: 3% (12 pacientes), grupo 2: 4% (9 pacientes), grupo 3: 3.7% (8 pacientes) grupo 4: 2.4% (8 pacientes).

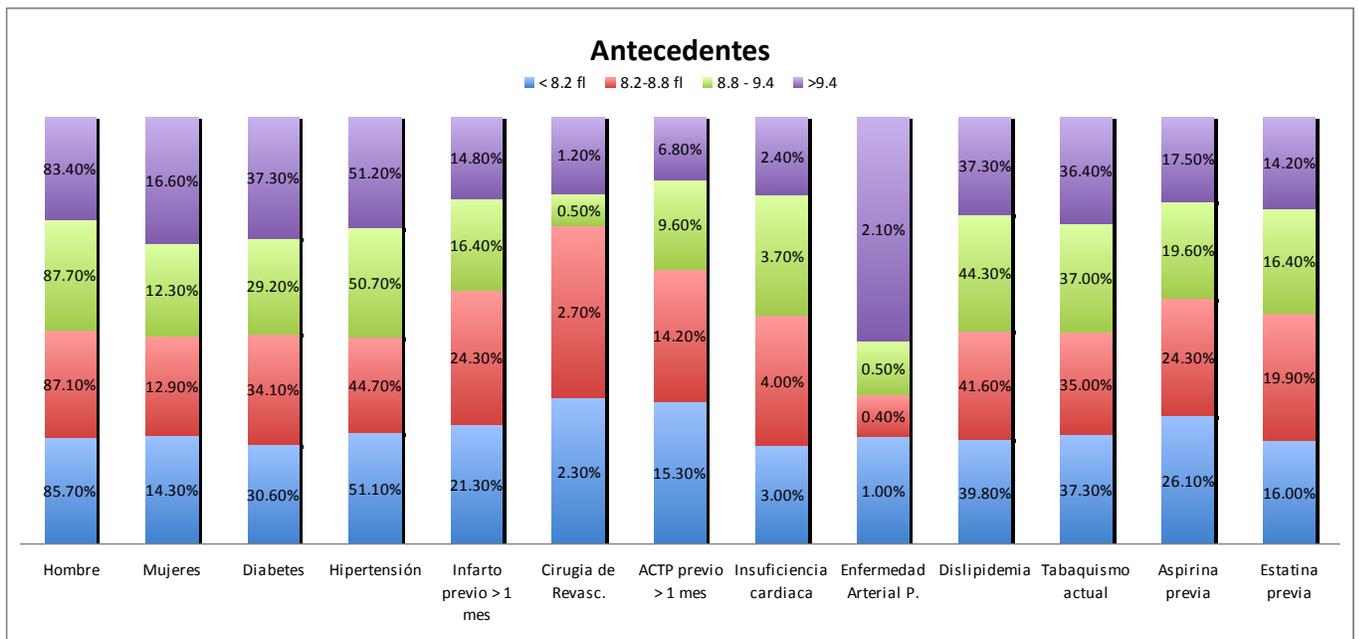
La enfermedad arterial periférica la encontramos en el 1.1% de nuestra población (13 pacientes), grupo 1: 1% (4 pacientes), grupo 2: 0.40% (1 paciente), grupo 3: 0.50% (1 paciente) y grupo 4: 2.1% (7 pacientes).

El 40.3% (476 pacientes) tenía diagnóstico de dislipidemia; grupo 1: 39.8% (159 pacientes), grupo 2: 41.6% (94 pacientes), grupo 3: 44.3% (97 pacientes) y grupo 4: 37.3% (126 pacientes).

Se encontró tabaquismo actual en el 36.5% (432 pacientes), grupo 1: 37.30% (149 pacientes), grupo 2: 35% (79 pacientes), grupo 3: 81 pacientes (37%) y grupo 4: 36.4% (123 pacientes).

El uso de aspirina previa se encontró en el 22.10% (261 pacientes), grupo 1: 26.1% (104 pacientes), grupo 2: 24.3% (55 pacientes), grupo 3: 19.6% (43pacients) y grupo 4: 17.5% (59 pacientes).

EL uso de estatina previa fue mas frecuente en l grupo 2 con un 19.9% y fue menor en el grupo 4.



**Grafica No: 1.**

Los números representan la proporción de pacientes con la característica en mención.

A su ingreso a la Unidad de Cuidados Coronarios la presentación clínica fue la siguiente: el promedio de la presión arterial sistólica fue de 134.26 mmHg (DE: 56.27) con un IC 95%, el promedio de la presión arterial diastólica: 81.67 mmHg (DE: 18.78) con in IC 95%, el promedio de la frecuencia cardiaca fue de: 79 lpm (DE: 19 lpm). Las características de cada grupo se describen en la siguiente tabla.

<b>Variable</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>TAS</b>	1	399	132.01	22.6	0.118
	2	225	139.2	70.46	
	3	219	139.41	98.67	
	4	338	130.3	28.82	
<b>TAD</b>	1	399	81.13	14.08	0.89
	2	225	83.26	16.47	
	3	219	83.1	15.86	
	4	338	80.33	18.78	
<b>Frecuencia Cardiaca</b>	1	399	80.15	18.95	0.505
	2	225	78.78	16.91	
	3	219	78.66	18.74	
	4	338	80.73	20.81	

**Tabla 1: Presentación clínica inicial.**

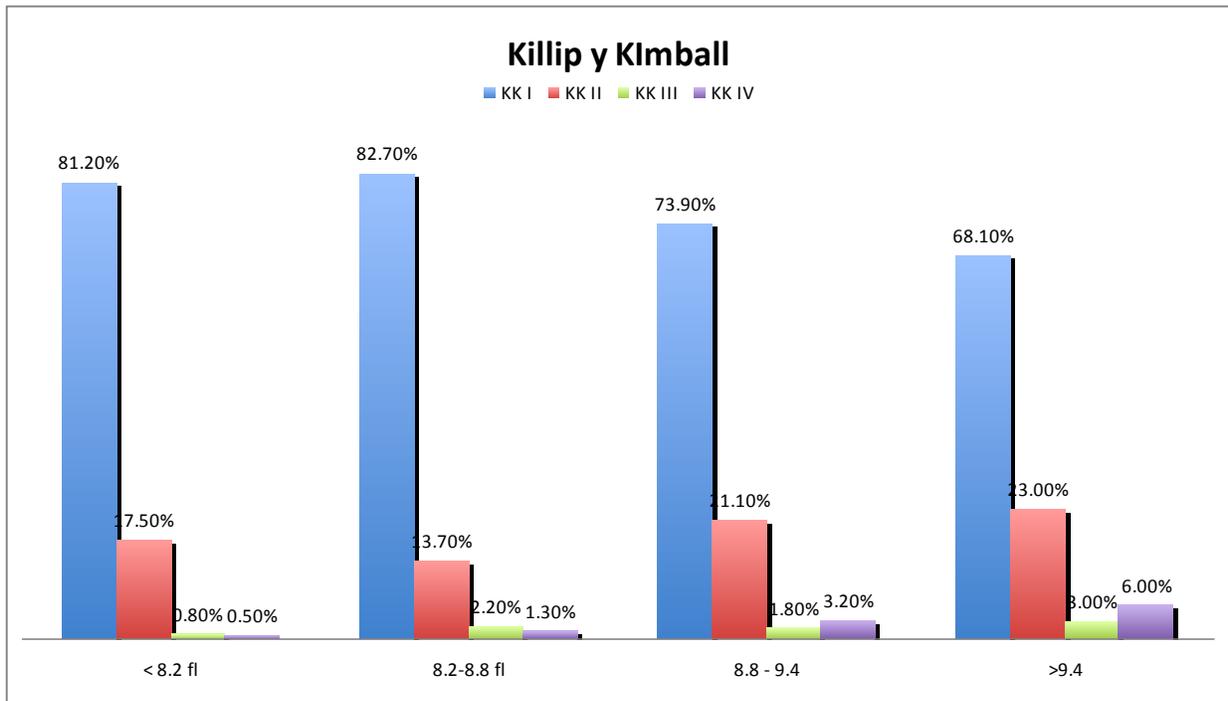
**Tabla 2: Variables descriptivas**

<b>Variable</b>	<b>Grupo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
IMC	1	27.26	3.61218
	2	27.27	4.01233
	3	27.7	4.11302
	4	27.2	4.35804
Edad	1	58.6	12.006
	2	57	11.734
	3	58.3	11.659
	4	60.1	12.193
Hemoglobina	1	15.4	1.85453
	2	15.4	1.90787
	3	15.3	1.86075
	4	15.17	1.94335
Creatinina	1	1.1	0.77816
	2	1.08	0.60756
	3	1.04	0.35281
	4	1.5	5.43426
BUN	1	16.5	7.74299
	2	18.8	13.63677
	3	18.2	13.18422
	4	20.1	16.30334
Glucosa	1	180.6	130.38742
	2	175.9	81.78107
	3	181.9	94.61674
	4	198	108.46412
Colesterol total	1	170.6	41.0894
	2	171.9	42.16566
	3	173.5	43.57462
	4	173	46.85603
HDL	1	38.4	9.7504
	2	37.5	8.69088
	3	37.6	8.9544
	4	38.8	14.13821

... continuación:

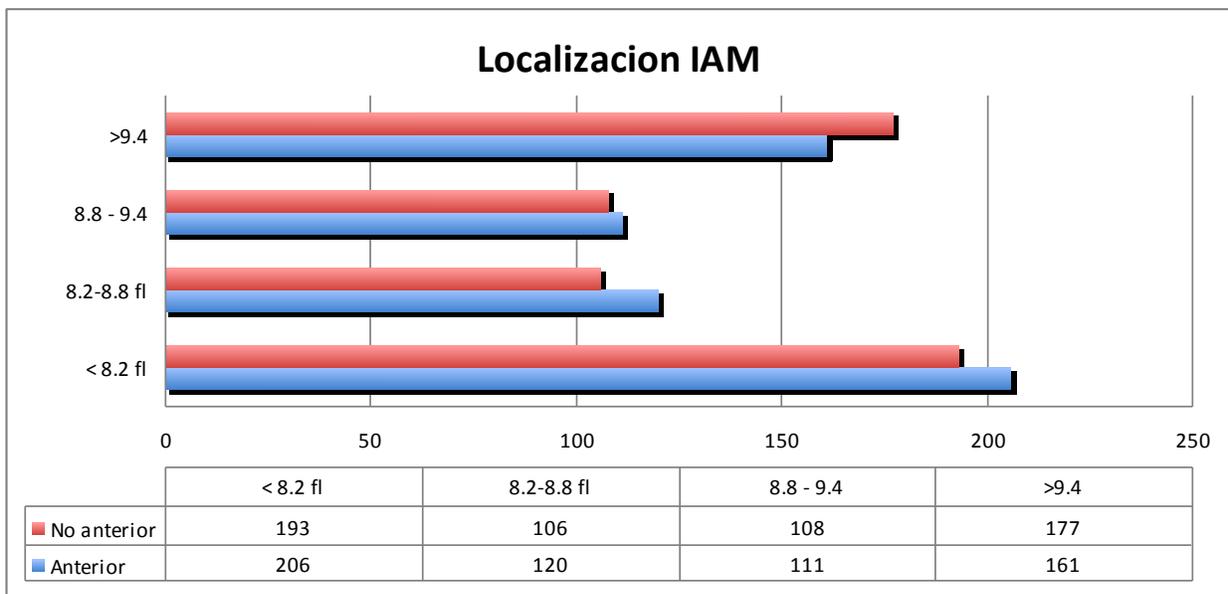
LDL	1	102.1	35.34346
	2	106.2	35.89485
	3	110.3	35.47878
	4	109.7	40.30473
Triglicéridos	1	161.1	86.52284
	2	170.3	81.93691
	3	163.2	86.75503
	4	162	80.31866
Leucocitos	1	11.3	3.29622
	2	11.2	3.54525
	3	12.6	8.91235
	4	11.8	4.03005

En cuanto a la clasificación Killip y Kimball a su ingreso se encontró: el 76.4% (896 pacientes) ingresaron con un Killip y Kimball 1, el 19% (223 pacientes) con un Killip y Kimball 2, el 1.9% (22 pacientes) con un Killip y Kimball 3 y el 2.7% (32 pacientes) con un Killip y Kimball 4. Los hallazgos entre los diferentes grupos se expresan en la siguiente grafica.



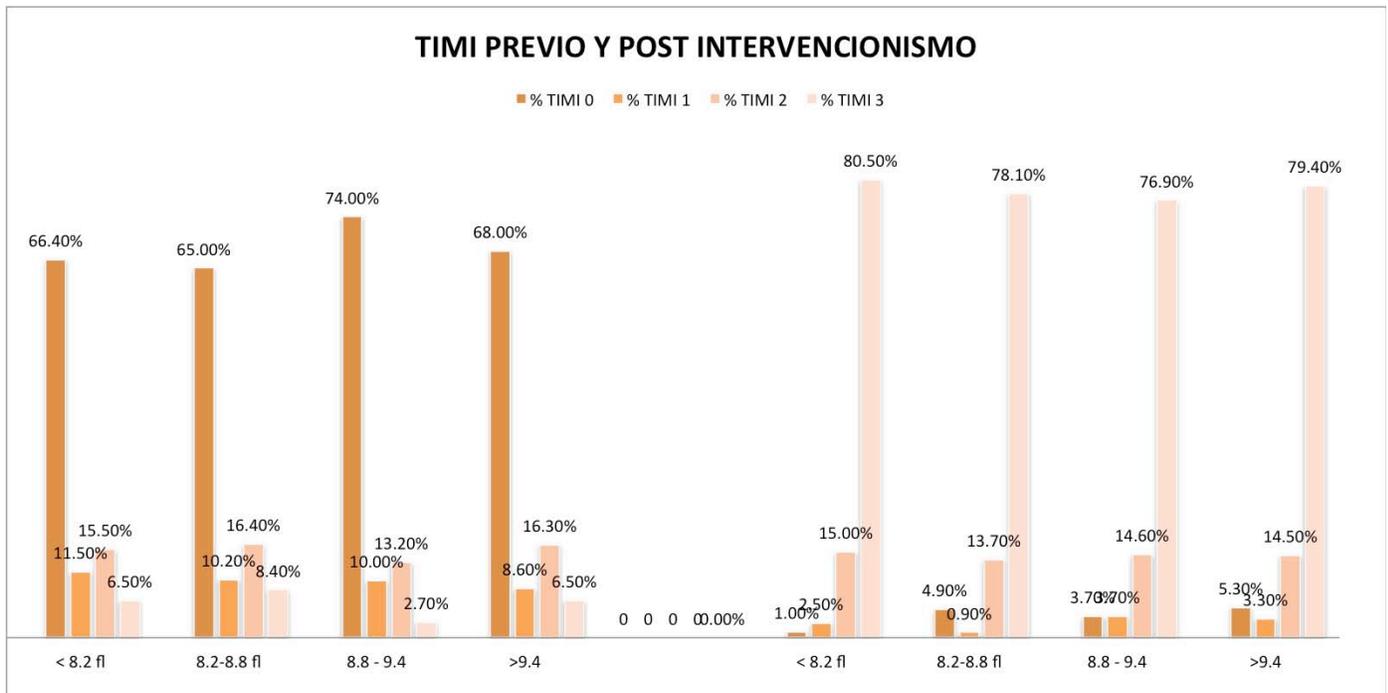
**Grafica No. 2: Killip y Kimball inicial**

Localización del infarto agudo del miocardio: el 49.4% (584 pacientes) fueron de localización no anterior y el 50.6% (598 pacientes) fueron anteriores, la distribución entre los grupos se representa en la siguiente grafica.



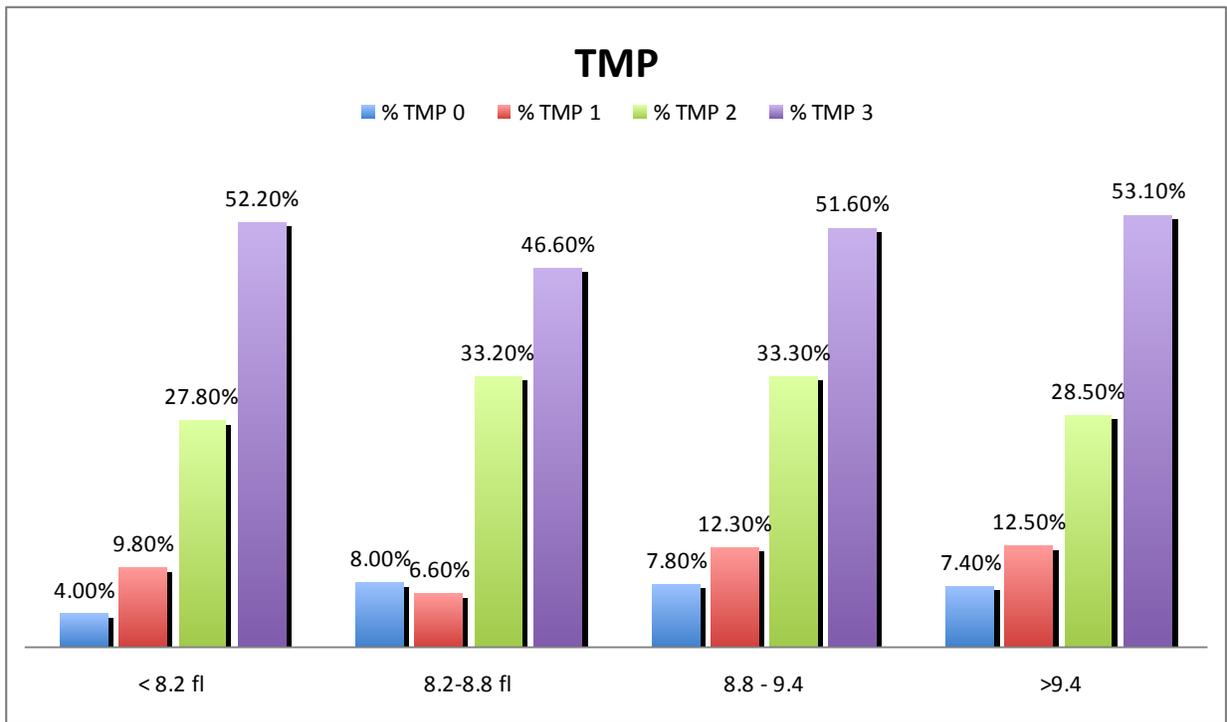
**Grafica No. 3: Localización del infarto agudo del miocardio**

Los hallazgos angiograficos iniciales fueron; TIMI 0 en el 68% (803 pacientes), TIMI 1: 10.2% (120 pacientes), TIMI 2: 15.58 (184 pacientes) y TIMI 3: 6.26% (74 pacientes) y los hallazgos posterior al intervencionismo: TIMI 0: 3.5% (41 pacientes), TIMI 1: 2.6% (31 pacientes), TIMI 2: 14.6% (172 pacientes) y TIMI 3: 79.4 % (938 pacientes); la distribución entre los grupos se describe en la siguiente grafica:



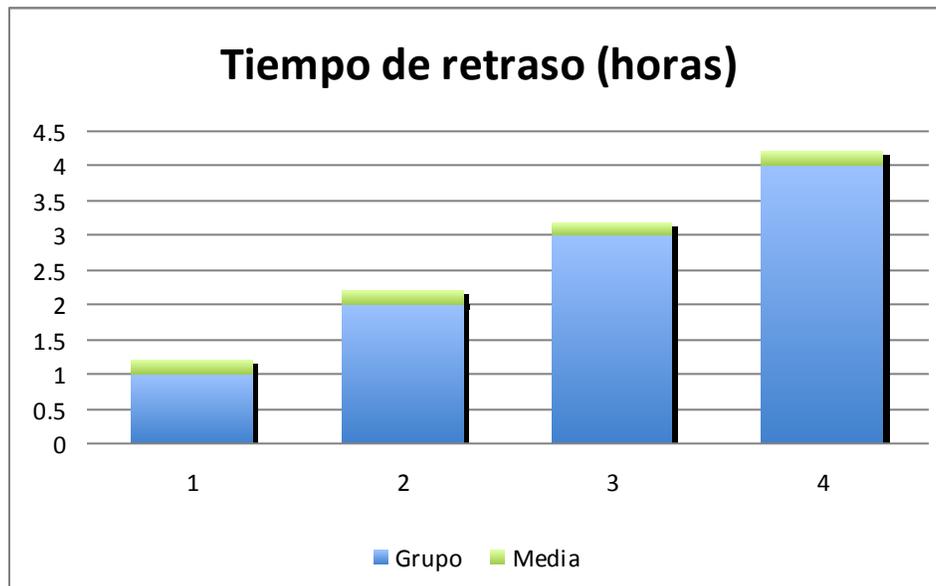
**Grafica No. 4: TIMI previo y postintervencionismo**

Despues del intervencionismo encontramos un TMP = en el 6.4% de los pacientes, TMP 1: 10.4% (123 pacientes), TMP 2: 30.1 % (355 pacientes) y TMP 3: 53.1% (627 pacientes), los hallazgos en los diferentes grupos se describe en la siguiente grafica:



**Grafica No. 5: Distribución de TMP por grupos**

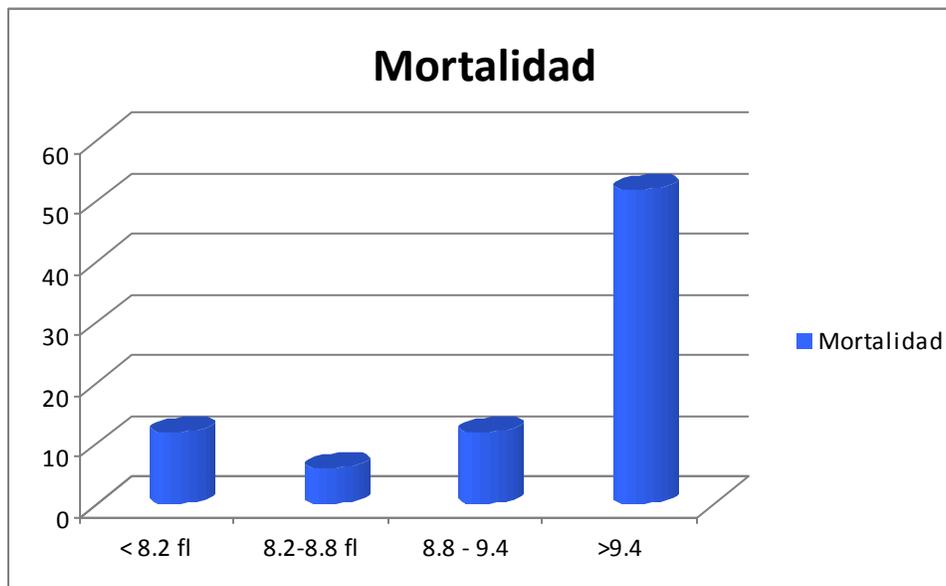
El promedio de tiempo de retraso fue de 4:39 hrs con un DE: 4:32 hrs, con un IC: 95%; en el grupo 1: tiempo de retraso: 4:37 hrs (DE: 4:09 hrs), grupo 2: 4:47 hrs (DE:6:49 hrs), grupo 3: 4:20 hrs (DE: 2:47 hrs) y grupo 4: 4:48 hrs (DE: 3:54 hrs), todos con un IC de 95%, con una p: 0.648.



**Grafica No. 6: TMP post angioplastía**

La mortalidad por cualquier causa fue de 6.9% (82 pacientes); en el grupo 1: 3.0% (12 pacientes), grupo 2: 2.7% (6 pacientes), grupo 3: 5.5% (12 pacientes) y en grupo 4: 15.4% (52 pacientes), con un IC de 95%, con una p: 0.003.

Se realizo riesgo de mortalidad no ajustado, tomando en cuneta como referencia el grupo 1; en donde se observo en el grupo 2: un RR de .5 con IC: 95%, OR: .88, p: .8; grupo 3: RR: .4, con IC: 95%, OR: 1.8, p: .134 y grupo 4: un RR: .33, con un IC: 95%, OR: 5.86, p: .001.



**Grafica No. 7: Mortalidad por cualquier causa**

La incidencia de fibrilación atrial fue del 3.3% (39 pacientes); en el grupo 1: 1.3% (5 pacientes), en el grupo 2: 2.7% (6 pacientes), grupo 3: 4.1% (9 pacientes) y en el grupo 4: 5.6% (19 pacientes).

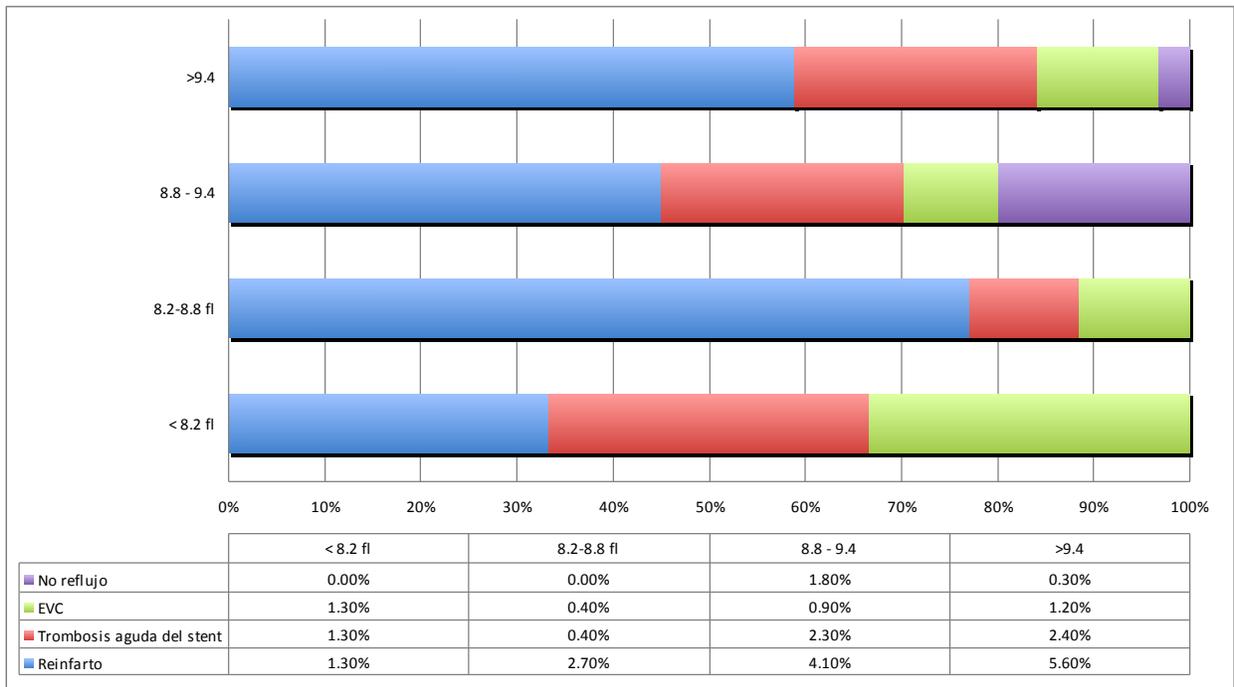
El reinfarto se presento en el 1.6% (19 pacientes), en el grupo 1: 1.3% (5 pacientes), grupo 2: .4% (1 paciente), grupo 3: 2.3% (5 pacientes) y grupo 4: 2.4% (8 pacientes), con un IC del 95%, con una p: .249.

La trombosis sub aguda del stent se presento en el 1.0% (12 pacientes); de los cuales en el grupo 1: 1.3% (5 pacientes), grupo 2: .4% (1 paciente), grupo 3: .9% (2 pacientes) y grupo 4: 1.2 % (4 pacientes), con un IC de 95%, con una p: .782.

El evento vascular cerebral se presento en el .4% (5 pacientes), de los cuales 4 pacientes pertenecían al grupo 3 el cual se reporto como isquémico y uno al grupo 4 que fue reoportado como hemorrágico; con un p: 0.005.

El fenómeno de no reflujo se presento en el 16.7% (197 pacientes), de los cuales quedaron distribuidos de la siguiente manera: grupo 1: 14.8% (59 pacientes), grupo: 2 14.7% (33 pacientes), grupo 3: 22.9% (50 pacientes) y grupo 4: 16.55% (55 pacientes), con una p: 0.51.

Observar grafica en la siguiente pagina.



**Grafica No. 8: Eventos cardiovasculares mayores**

## **DISCUSIÓN:**

La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte en todos el mundo, la cual se asocia a varios factores de riesgo como diabetes mellitus 2, hipertensión dislipidemia, edad, genero, antecedente de enfermedad arterial coronaria, sedentarismo, tabaquismo, stres emocional, obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina; sin embargo muchos pacientes con factores de riesgo cardiovasculares no presentan enfermedad arterial coronaria (31). Por lo que en la actualidad se esta buscando un marcador minimamente invasivo, de bajo costo y lo mas importante ampliamente disponible, el cual mejore la predicción de riesgo y estratificación de la enfermedad arterial coronaria.

Las plaquetas desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad arterial coronaria (31); las plaquetas jóvenes son más grandes y están mas activas, lo que condiciona más adhesión y agregación plaquetaria dando como resultado eventos tromboticos (19).

Por lo tanto se ha propuesto el volumen plaquetario medio (VPM) como un indicador de reactividad plaquetario, el cual es un medida exacta del tamaño de las plaquetas, el cual se informa de manera rutinaria en la biometría hemática completa.

Esto ha recibido una atención considerable en los últimos años, numerosos estudios ha evaluado la relación entre el VPM y la enfermedad arterial coronaria; algunos estudios han demostrado que el volumen plaquetario medio es mayor en pacientes con angina estable que en personas sanas (8, 33-35) y se ha asociado a mal pronostico en pacientes con infarto agudo del miocardio (36-38).

Aunque muchos estudios han evaluado al VPM como factor pronóstico en enfermedad arterial periférica, los resultados son contradictorios, esto puede ser debido a diversos factores como el equipo utilizado para el conteo celular; en un meta análisis sistemático de 16 pacientes (17), sugirió que un volumen plaquetario medio  $> 9.2$  fl (IC del 95%: 0,67, 1,16) estaba presente en paciente con infarto agudo del miocardio que en no infartados; sin embargo solo 3/16 estudios incluyeron controles sanos, por lo que esta relación podría estar cegada o ser nula.

EL VPM es el significado geométrico del volumen plaquetario en un sistema tecnológico de impedancia (15); es un resultado de laboratorio ampliamente disponible, barato, el cual no requiere a un especialista para su interpretación; cada año en el país se solicitan millones de biometrías hemáticas de manera rutinaria, sin embargo en la mayoría de las ocasiones se me omite este resultado, el cual es de vital importancia por ser un marcador de eventos cardiovasculares mayores.

Además de ser un indicador de hiperactividad plaquetaria en los estado pro tromboticos por lo que se ha utilizado como predictor de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores; esto fue descrito desde los años 80's, se han publicado diversos artículos en los cuales se describe que un volumen plaquetario medio mayor de 10 fl se asocia a un incremento de mortalidad principalmente en enfermos diabeticos, esto fue demostrado por Chu Sug, et al en el 2010 (16).

No existe publicación alguna en América latina que relacione el VPM como marcador de mortalidad y eventos cardiovasculares mayores, por lo que nos dimos a la tarea de realizarlo, el primer resultado obtenido fue volumen plaquetario medio  $> 9.4$  fl se asocia a mortalidad por cualquier causa, con un IC de 95%,  $p: 0.003$ ; en los grupos con un volumen plaquetario menor no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Se realizó riesgo de mortalidad no ajustado, tomando como referencia el grupo uno, el cual tenía un VPM < 8.2 fl, demostrando un riesgo de mortalidad mayor o igual a 5 veces respecto al grupo control. Estos resultados son muy equiparables a lo reportado en la literatura universal.

El fenómeno de no reflujo está asociado a mayor necrosis cardíaca, inadecuado engrosamiento sistólico global y segmentaria, arritmias malignas y por lo tanto aumenta la mortalidad; fisiopatológicamente el fenómeno de no reflujo es multifactorial; se ha reportado en la literatura que un mayor VPM se asocia a mayor incidencia de fenómeno de no reflujo (39-41); sin embargo en este estudio hemos demostrado que no existe relación entre un VPM alto y fenómeno de no reflujo.

El VPM alto se ha relacionado con un incremento en la incidencia de enfermedad vascular cerebral, sin embargo en este estudio no encontramos relación alguna, ya que la mayor incidencia la encontramos en el tercer grupo y no en el cuarto como era de esperarse.

En la trombosis sub aguda del stent no se encontró diferencias significativas entre todos los grupos. Existen publicaciones sobre la utilidad del VPM como un biomarcador pronóstico después de la intervención coronaria percutánea (ICP) y se demostró que la presencia del VPM elevado en diabéticos es un marcador independiente de reestenosis intrastents (30), lo cual no se pudo demostrar en este estudio. La incidencia de reinfarto fue ligeramente mayor en el grupo 4, sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa, no concuerda con lo que se reporta en la literatura mundial.

Desde el 2008, Colkesen Y, Acil T, et al (27), demostraron la relación entre un VPM alto y la incidencia de fibrilación atrial paroxística; nuestros resultados confirman que un VPM > 9.4 fl se asocia a mayor riesgo de presentar fibrilación atrial paroxística.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO:**

Estudios previos han informado que el VPM aumenta de manera tiempo dependiente cuando se utiliza EDTA como anticoagulante (30). Sin embargo, un estudio publicado recientemente demostró que cuando se realiza la medición dentro de las primeras 2 horas después de punción venosa, la anticoagulación con EDTA representa menos de 0,5 fl de aumento en MPV (42). Para evitar esto los VPM fueron los reportados en biometrías hemáticas reportadas como tomadas al ingreso de los pacientes.

No podemos descartar la presencia de agregados plaquetarios heterotípicos en el grupo de MPV alto, podemos suponer que existen y para descartarla necesitaríamos determinar el VPM por citometría de flujo, este método aun es costoso, consume tiempo, y necesita equipo especializado.

Por lo tanto, MPV sigue siendo una herramienta sencilla, útil para el monitoreo indirecto de actividad plaquetaria en diferentes situaciones

## **CONCLUSIONES**

El volumen plaquetario medio alto se asocia a mayor mortalidad por cualquier causa a corto plazo, así como a mayor incidencia de fibrilación atrial paroxística. No se encontró relación entre un VPM alto y reinfarto, fenómeno de no reflujo y enfermedad cerebro vascular.

Estos hallazgos sugieren que el MPV que puede ser usada para la estratificación de riesgo o añadir precisión diagnóstica a los marcadores de estratificación de riesgo tradicionales en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

El VPM debería ser incluido como parte de los marcadores de cardiopatía isquémica, formando parte de una evaluación integral y no como marcador único.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1670-4.
- 2.- Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The plateletproteome. *Curr Opin Hematol.* 2009;16:329-33.
- 3.- Kahner BN, Shankar H, Murugappan S, Prasad GL, Kunapuli SP. Nucleotide receptor signaling inplatelets. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2317-26.
- 4.- Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:60-76.
- 5.- Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2007;100:27-40.
- 6.- Andrews RK, Gardiner EE, Shen Y, Berndt MC. Platelet interactions in thrombosis. *IUBMB Life.* 2004;56:13-8.
- 7.- Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378-84.
- 8.- Chen C, Chai H, Wang X, Jiang J, Jamaluddin MS, Liao D, et al. Soluble CD40 ligand induces endothelial dysfunction in human and porcine coronary artery endothelial cells. *Blood.* 2008;112:3205-16.
- 9.- Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2012;13:27-42.
- 10.- Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.* 2009;63:1509-15.
- 11.- López-Farré AJ, Zamorano-Leon JJ, Azcona L, Modrego J, Mateos-Cáceres PJ, González-Armengol J, et al. Proteomic changes related to “bewildered” circulating platelets in the acute coronary syndrome. *Proteomics.* 2011;11:3335-48.

- 12.- Carrillo Esper Raul, et al. Volumen plaquetario medio. Su significado en la práctica clínica; Revista de Investigacion Medica Sur; enero-marzo 2013; 20 (1); 17-20.
- 13.- Antonio López Farré y Carlos Macaya. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición;; Revista Española de Cardiología; Suplemento . 2013;13(B):2-7.
- 14.- Lopez Jimenez Rosa, Martin Herrero Francisco, et al. Fraccion de plaquetas inmaduras, un nuevo marcador pronostico en el síndrome coronario agudo; Revista Española de Cardiología; 2013;66(2):145–154.
- 15.- Gutiérrez Romero Alonso, Gutierrez Grobe Ilse, Carrillo Esper Raul. Volumen plaquetario medio: el tamaño sí importa; Med Int Mex 2013; 29: 307-310.
- 16.- Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Buler S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects; Insight from a large epidemiologic study. Thromb Res 2011; 128: 358-360.
- 17.- Chu Sug, Becker RC, Beger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volumen as predictor of cardiovascular risk: a sistematic reviw an meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 148-156.
- 18.- Zenon Huczek, MD,\* Janusz Kochman, MD,\* Krzysztof J. Filipiak, MD, PHD, et al. Mean Platelet Volume on Admission Predicts Impaired Reperfusion and Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention; Journal of American Collage of Cardiology; Vol. 46, No. 2, 2005 ISSN 0735-1097/05
19. Pereg D, Berlin T, Mosseri M. Mean Platelet volumen on admission correlates with impaired response to thrombolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. Platelets 2010; 21: 117-21. 28.

20. Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruiker K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volumen indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction. A case control study. *J Cardiovasc Dis Res* 2012; 3: 272-5. 29.
- 21.- Lippi G, Filippozzi I, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. Increased mean platelet volumen in patients with acute coronary síndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133:1441-3.
22. Acar Z, Aga MT, Kris A, Korkmaz L, Erkan H, Erkus E, et al. Mean platelet volumen on admission is associated with further left ventricular functions in primary PTCA patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 1567-9.
- 23.- Turgay Celik, MD, Mehmet G. Kaya, MD, Mahmut Akpek, MD, et al. Predictive Value of Admission Platelet Volume Indices for In-hospital Major Adverse Cardiovascular Events in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; *Angiology* 2015, Vol. 66(2) 155-162.
- 24.- Dogan A, Aksoy F, Icli A, et al. Mean platelet volumen is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary síndromes without ST elevation. *Bloob Coagul Fibrynolysis*, 2012; 23: 324-330.
- 25.- Lopez-Cuenca AA, Tello-Montouli A, Roldan V, Perez-Berbel P,Valdes M, Marin F. Prognosis value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Angiology*, 2012; 63: 241-244.
- 26.- Azab B, Torbey E, Singh L, et al. Mean platelet volumen/platelet count ratio as a predictor of long term mortality after non ST elevation myocardial infarction. *Platelets*, 2011; 22: 557-566.
- 27.- Colkesen Y, Acil T, Abayli B, Yigit F, Katircibasi T, Kocum T, et al. Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: A marker of increased platelet activation? *Blood Coag Fibrinolysis* 2008;19:411–4.

- 28.- Yucel Colkese, Haldun Muderrisoglu; The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events; Clin Chem Lab Med 2012;50(4):631–634.
- 29- Ozgur Kirbas, et al.Association between admission mean platelet volume and ST segment resolution after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction;; Anadolu Kardiyol Derg 2014; 14: 728-32.
- 30.- Goncalves SC, Labinaz M, May ML, Glover C, Froeschi M, Marquis JF, O'Brien E, Shukla D, Ruchin P, Sokur D, Ha A, So D. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcome after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2011;107: 204 –209.
- 31.- Kitamura T, Obara H, Takashima Y, et al.World Health Assembly agendas and trends of international health issues for the last 43 years: analysis of World Health Assembly agendas between 1970 and 2012. Health Policy 2013;110:198–206.
- 32.- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2006;47:C7–C12.
- 33.- Kilicli-Camur N, Demirtunc R, Konuralp C, Eskiser A, Basaran Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? Med Sci Monit 2005;11:CR387–92.
- 34.- Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. Eur Heart J 1998;19:80–4.
- 35.- RanjithMP, Divya R, Mehta VK, KrishnanMG, KamalRaj R, Kavishwar A. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. J Clin Pathol 2009;62:830–3.

- 36.- Estevez-Loureiro R, Salgado-Fernandez J, Marzoa-Rivas R, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2009;124:536–40.
- 37.- Burr ML, Holliday RM, Fehily AM, Whitehead PJ. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* 1992;13:166–70.
- 38.- Taglieri N, Saia F, Rapezzi C, 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.
- 39.- Reffelmann T, Kloner RA. The “no-reflow” phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002;87:162– 8.
- 40.- Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656–62.
41. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–88.
- 42.- Endler G, Klimesch A, Saunder-Plassman A, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399–404.