

# Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio

Pedro Pabón Osuna, Félix Nieto Ballesteros, José Luis Morínigo Muñoz, Pedro Luis Sánchez Fernández, Antonio Arribas Jiménez, Maximiliano Diego Domínguez y Cándido Martín Luengo

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca.

*factores pronósticos/ función cardíaca/ función ventricular/ infarto de miocardio*

**Introducción y objetivos.** Un volumen plaquetario elevado en la fase crónica del infarto de miocardio se asocia con un mayor riesgo de episodios isquémicos recurrentes y muerte, pero el significado de este signo sobre el pronóstico a corto plazo del infarto de miocardio es desconocido. Los objetivos del presente estudio fueron investigar la influencia del volumen plaquetario medio sobre el riesgo de muerte, isquemia recurrente e insuficiencia cardíaca durante la fase hospitalaria y analizar las relaciones del volumen plaquetario con variables demográficas y clínicas, obtenidas al ingreso hospitalario.

**Material y métodos.** Se estudian 1.082 pacientes con infarto de miocardio, clasificados en dos grupos de acuerdo con el volumen plaquetario medio estimado al ingreso: grupo 1, volumen plaquetario superior a 9 fl (n = 443) y grupo 2, volumen plaquetario  $\leq$  9 fl (n = 639). El análisis de las diferencias entre ambos grupos sobre los puntos finales del estudio fue realizado mediante técnicas univariante y de regresión logística. Un análisis estadístico univariante fue aplicado para investigar la relación del volumen plaquetario con las variables basales al ingreso.

**Resultados.** Un volumen plaquetario superior a 9 fl se asoció con un aumento significativo del riesgo del punto final combinado del estudio (OR = 1,37; p = 0,026). En el estudio univariante, un volumen plaquetario elevado se relacionó con una incidencia mayor de insuficiencia cardíaca (OR = 1,46; p = 0,01) junto a un aumento no significativo del riesgo de angina/reinfarto (OR = 1,35; p = 0,07). Además, un volumen plaquetario superior a 9 fl se asoció con una mayor prevalencia de infarto previo, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

**Conclusiones.** Los resultados del estudio sugieren que un volumen plaquetario alto al ingreso es un predictor independiente de riesgo de insuficiencia cardíaca durante la fase hospitalaria y en nuestro estudio se asoció con una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de episodios isquémicos recurrentes a corto plazo.

## INFLUENCE OF MEAN PLATELET VOLUME ON SHORT-TERM OUTCOME AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

**Introduction and objectives.** The increase of mean platelet volume in the late phase of myocardial infarction is an independent predictor for recurrent myocardial infarction and death, but the association between this finding and the short-term prognosis after acute myocardial infarction is unknown. The goals of this study were to assess the influence of mean platelet volume on the risk of death, recurrent ischemic events or cardiac heart failure during the in-hospital phase of myocardial infarction and to analyse the relationship between mean platelet volume and several demographic and clinical variables registered on admission.

**Material and methods.** A population of 1,082 patients with acute myocardial infarction were distributed in two groups according to the platelet volume measured on admission: group 1, mean platelet volume > 9 fl (n = 443) and group 2, mean platelet volume  $\leq$  9 fl (n = 639). The difference between both groups on the end-point of this study were assessed by univariate and multivariate statistical methods. An univariate analysis was also applied to assess the relationship between platelet volume and the baseline variables.

**Results.** A mean platelet volume > 9 fl was associated with a significant increase of risk for the combined end-point considered (OR = 1.37; p = 0.026). By univariate analysis, an increased platelet volume was related to a higher risk of cardiac failure (OR = 1.46; p = 0.01) and a non-significant increase in the incidence of recurrent ischemic events (OR = 1.35; p = 0.07). In addition, a large platelet volume was also associated with a higher prevalence of prior myocardial infarction, arterial hypertension and diabetes mellitus.

**Conclusions.** The results of this study suggest that the increase of mean platelet volume on admission is an independent risk factor for cardiac heart failure and is associated with a non significant higher rates of ischemic events during the recovery phase of acute myocardial infarction.

Correspondencia: Dr. P. Pabón Osuna.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Salamanca.  
P.º de San Vicente, s/n. 37007 Salamanca.

Recibido el 17 de marzo de 1998.

Aceptado para su publicación el 9 de junio de 1998.

(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 816-822)

## INTRODUCCIÓN

Las plaquetas tienen un papel predominante en la patogenia de los síndromes coronarios agudos: angina inestable, infarto de miocardio y muerte súbita. En la actualidad se admite que el tamaño de las plaquetas es un indicador sensible de su reactividad<sup>1-3</sup> y que la magnitud de ésta es un factor determinante en la formación del trombo intracoronario en presencia de rotura de la placa aterosclerótica<sup>4-7</sup>. Estudios previos han demostrado un volumen plaquetario medio más alto en pacientes con infarto agudo de miocardio que en aquellos ingresados por dolor torácico, pero sin evidencia de infarto de miocardio<sup>8,9</sup>. Debido a que la vida media plaquetaria es aproximadamente de diez días y que las características morfológicas y funcionales de las plaquetas son genéticamente determinadas en el momento de la fragmentación de su célula madre, el megacariocito medular, se ha sugerido que un tamaño plaquetario elevado está presente antes de que el infarto de miocardio suceda, reflejando un estado protrombótico que podría desempeñar un papel importante en la patogenia del episodio coronario agudo<sup>10</sup>. Apoyando dicha hipótesis, se ha demostrado que un volumen plaquetario aumentado en la fase crónica del infarto de miocardio se asocia con un incremento significativo del riesgo de muerte y de sucesos isquémicos, fatales y no fatales, en los dos años siguientes al episodio coronario<sup>11</sup>. En el presente estudio analizamos el significado del volumen plaquetario medio obtenido al ingreso sobre el pronóstico a corto plazo del infarto de miocardio, así como algunos de los posibles factores clínicos relacionados con el tamaño plaquetario en dichos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes y grupos de estudio

Los criterios de inclusión en el estudio fueron la presencia de un infarto agudo de miocardio (IAM), cuyo diagnóstico fue establecido de acuerdo con los criterios de la OMS<sup>12</sup>, junto a la disponibilidad de un plaquetograma realizado dentro de los primeros 30 min del ingreso de los pacientes en el servicio de urgencias del hospital. A partir de una población total de 1.204 pacientes consecutivos con IAM ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Salamanca durante el período comprendido entre los meses de abril de 1993 y septiembre de 1996, 1.082 pacientes que cumplían ambos criterios de inclusión constituyeron la muestra definitiva de este estudio, mientras que 122 pacientes, en los que el plaquetograma se obtuvo al ingreso de los pacientes en la unidad coronaria, fueron excluidos del mismo.

## Volumen plaquetario medio

En cada paciente incluido en el estudio, el volumen plaquetario medio (VPM) fue obtenido del hemograma realizado al ingreso en el servicio de urgencias del hospital y a partir de muestras de sangre, en las que se usó el EDTA como anticoagulante. El analizador utilizado fue un modelo Coulter MaxM-2, basado en impedancia eléctrica, con un coeficiente de variación de las medidas repetidas inferior al 3% y una mayor diferencia de medias observada del 5%. Los valores medios del VPM considerados normales en la población con el método utilizado son de 9 fl (rango, 7,4-10 fl).

Los pacientes del estudio fueron clasificados en dos grupos, de acuerdo con el percentil 50 del VPM: grupo 1, 443 pacientes con VPM superior a 9 fl y grupo 2, 639 pacientes con VPM  $\leq$  9 fl.

## Variables y puntos finales del estudio

Para los propósitos del presente estudio, en todos los pacientes se codificaron las siguientes variables, a partir del momento del ingreso en la unidad coronaria: *a*) variables demográficas: sexo y edad; *b*) factores de riesgo coronario: historia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y hábito de fumar, obtenidos todos ellos de la anamnesis al ingreso; *c*) tiempo en minutos desde el inicio de los síntomas al ingreso hospitalario; *d*) antecedentes históricos de cardiopatía isquémica: angina o infarto de miocardio; *e*) localización anterior del infarto de miocardio actual; *f*) presencia frente a ausencia de ondas Q en el electrocardiograma obtenido al ingreso; *g*) insuficiencia cardíaca durante el período de hospitalización, codificada según la clasificación de Killip; *h*) actividad enzimática máxima de creatincinasa (CPKp en U/l) y creatincinasa-MB (MBp en U/l); *i*) complicaciones isquémicas durante la fase hospitalaria: angina postinfarto y reinfarto; *j*) terapia antitrombótica al ingreso: trombólisis, heparina, aspirina, y *k*) mortalidad hospitalaria.

El punto final primario del estudio fue establecido a priori y consistió en una *combinación* de muerte, episodios isquémicos (angina postinfarto o reinfarto) e insuficiencia cardíaca grave, todos ellos durante el período de hospitalización. La angina postinfarto fue definida por la aparición de un nuevo cuadro doloroso de características típicas después de las primeras 24 h del ingreso y no asociado a elevación de enzimas cardíacas. El diagnóstico de reinfarto se basó en la presencia de un nuevo episodio doloroso de duración prolongada asociado a nueva elevación de enzimas cardíacas y superior al valor máximo de referencia, en al menos dos determinaciones consecutivas separadas por un intervalo de 6 h. Finalmente, se consideró como insuficiencia cardíaca grave la observación de una clase clínica de Killip superior a 2 en cualquier momento del período hospitalario.

**TABLA 1**  
**Características diferenciales entre el grupo 1 (VPM > 9 fl) y el grupo 2 (VPM ≤ 9 fl)**

Variables	Grupo 1	Grupo 2	OR (IC del 95%)	p
Edad (DE)	67,5 (12,5)	67,9 (12,5)	0,40 (-1,12-1,92)	0,57
Varones, n (%)	333 (75,2)	511 (80)	0,76 (0,57-1,01)	0,07
Factores de riesgo (%)				
Hipertensión	214 (48,3)	257 (40,2)	1,39 (1,09-1,77)	0,008
Colesterol	88 (19,9)	116 (18,2)	1,12 (0,82-1,52)	0,47
Diabetes	99 (22,3)	115 (18)	1,31 (0,97-1,77)	0,07
Tabaquismo	241 (54,4)	356 (55,7)	0,95 (0,74-1,21)	0,67
Historia de EC (%)				
Angina previa	98 (22,1)	164 (25,7)	0,82 (0,62-1,10)	0,18
IAM previo	177 (40)	216 (33,8)	1,30 (1,01-1,67)	0,038
Datos IAM (%)				
Localización anterior	137 (30,9)	173 (27,1)	1,21 (0,92-1,57)	0,16
IAM sin onda Q	149 (33,6)	210 (32,9)	1,04 (0,80-1,34)	0,79
Retraso (min)	532 (± 816)	501 (± 754)	-	0,53
Derivaciones con ST elevado	3,2 (± 2,1)	3,15 (± 2,2)	-	0,89
Elevación máxima ST	2,17 (± 1,76)	2,38 (± 2,2)	-	0,54
Tratamientos (%)				
Trombólisis	168 (37,9)	268 (41,9)	0,85 (0,66-1,08)	0,18
Aspirina	340 (76,7)	513 (80,3)	0,81 (0,60-1,09)	0,17
Heparina i.v.	256 (57,8)	384 (60,1)	0,91 (0,71-1,16)	0,44

VPM: volumen plaquetario medio; OR: *odds ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; DE: desviación estándar; EC: enfermedad coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio.

### Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas en medias con su desviación estándar y las discretas como porcentajes. El estudio de las diferencias entre los grupos de estudio se realizó mediante la prueba de la t de Student en las variables continuas, mientras que el análisis de la asociación entre las variables discretas fue estimado mediante el test de la  $\chi^2$ . Los resultados fueron expresados en *odds ratio* con la significación exacta de p. Un análisis multivariado de regresión logística fue aplicado para la identificación de variables con valor predictivo independiente sobre el punto final combinado del estudio.

Se diseñó un modelo de regresión paso a paso basado en el procedimiento de las significaciones sucesivas<sup>13</sup>. El modelo final incluyó todas aquellas variables con coeficientes significativamente diferentes de 0, según el test de Wald. El nivel mínimo de significación para la incorporación de variables al modelo logístico fue de p = 0,05. Finalmente, la bondad de ajuste del modelo fue comprobada mediante el estadígrafo de Hosmer y Lemeshow<sup>14</sup>.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con los programas de paquetes estadísticos SPSS Vers. 6. y RELODI<sup>15</sup>.

### RESULTADOS

La población de estudio consistió en 1.082 pacientes, de los que 876 (78%) fueron varones y 106 (22%)

mujeres, con una media de edad para el grupo de 68 ± 13 años. El VPM fue superior a 9 fl en 443 pacientes (grupo 1) e igual o inferior a 9 fl en 639 pacientes (grupo 2), con una media general de 8,8 ± 1,03 fl.

### Características diferenciales entre los grupos

En la **tabla 1** se exponen las diferencias basales entre los dos grupos de estudio. Un VPM superior a 9 fl se asoció con una historia más frecuente de hipertensión arterial (48% frente a 40%, p = 0,008), diabetes mellitus (22,3% frente a 18%; p = 0,07) e infarto de miocardio previo (40% frente a 33,8%, p = 0,038). Alternativamente, en cifras absolutas, el volumen plaquetario presentó valores medios significativamente más altos en los pacientes con historia de hipertensión arterial (8,91 ± 1,02 frente a 8,78 ± 1,03; p = 0,046), diabetes mellitus (8,98 ± 1,03 frente a 8,80 ± 1,03; p = 0,026) e infarto de miocardio previo (8,91 ± 1,0 frente a 8,80 ± 1,04; p = 0,08). En relación con el resto de las variables consideradas en este estudio, la tasa de varones fue ligeramente más baja en los pacientes con volumen plaquetario superior a 9 fl (80% frente a 75,2%; p = 0,06), no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en otras variables como la edad, hipercolesterolemia, tabaquismo, historia de angina de pecho, historia de retraso desde los síntomas al ingreso, localización del infarto, presencia de onda Q, número de derivaciones electrocardiográficas con elevación del segmento ST o elevación máxima (en mm) del segmento ST.

**TABLA 2**  
**Análisis no ajustado de las diferencias entre el grupo 1 (VPM > 9 fl) y el grupo 2 (VPM ≤ 9 fl) en las variables puntos finales del estudio**

Variable	Grupo 1	Grupo 2	OR (IC del 95%)	p
Clase Killip				
> 2	98 (22,2)	104 (16,3)	1,46 (1,07-1,99)	0,01
Angina/IAM	82 (18,5)	92 (14,4)	1,35 (0,98-1,87)	0,07
Muerte	69 (15,6)	83 (13,0)	1,24 (0,87-1,75)	0,22
PF combinado	176 (39,7)	208 (32,6)	1,37 (1,06-1,76)	0,01

PF combinado: punto final compuesto de muerte o insuficiencia cardíaca o angina/IAM; los valores se expresan en número (%); OR: *odds ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IAM: infarto agudo de miocardio.

**TABLA 3**  
**Predictores independientes del punto final compuesto de muerte, insuficiencia cardíaca y angina postinfarto/reinfarto. Análisis de regresión logística**

Variables	Coefficiente (B)	EE (B)	OR (IC del 95%)	p
VPM	0,31	0,14	1,37 (1,04-1,80)	0,026
Edad	0,05	0,0065	1,055 (1,04-1,06)	0,00001
Angina previa	0,99	0,16	2,71 (1,96-3,68)	0,00001
Infarto previo	0,43	0,14	1,53 (1,15-2,0)	0,0032
Infarto sin onda Q	-0,33	0,15	0,71 (0,53-0,95)	0,025
Aspirina	-1,29	0,17	0,27 (0,20-0,38)	0,00001
Constante	-3,78	0,48	–	0,00000

VPM: volumen plaquetario medio (0: ≤ 9 fl, 1: > 9 fl); EE: error estándar; OR: *odds ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

### Puntos finales del estudio

#### Análisis univariante (tabla 2)

Un VPM superior a 9 fl se relacionó con un aumento estadísticamente significativo del riesgo no ajustado del punto final combinado de muerte, insuficiencia cardíaca o episodios isquémicos postinfarto (OR = 1,37; IC del 95%: 1,06-1,76, p = 0,01). En valores absolutos, el tamaño plaquetario fue significativamente más elevado en los pacientes que presentaron un evento final combinado que en aquellos que evolucionaron sin complicaciones (8,95 ± 1,02 fl frente a 8,78 ± 1,03 fl; p = 0,009). En el análisis individualizado por variables, la presencia de un volumen plaquetario superior a 9 fl se asoció con un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca grave (OR = 1,46, IC del 95%: 1,07-1,99; p = 0,01) junto a una tendencia no significativa en la frecuencia de angina postinfarto o reinfarto (OR = 1,35, IC del 95%: 0,98-1,87; p = 0,07), no observándose un efecto significativo sobre la mortalidad (OR = 1,24, IC del 95%: 0,87-1,75; p = 0,22). En cifras absolutas, el volumen plaquetario pre-

sentó niveles más altos en pacientes con insuficiencia cardíaca (9,06 ± 1,05 fl frente a 8,79 ± 1,02 fl; p = 0,001) o que presentaron angina postinfarto o reinfarto (8,96 ± 1,05 fl frente a 8,81 ± 1,03 fl; p = 0,08) que en aquellos que evolucionaron sin dichas complicaciones. Las diferencias en el volumen plaquetario entre supervivientes y no supervivientes no fueron estadísticamente significativas (8,83 ± 1,04 fl frente a 8,90 ± 1,0 fl; p = 0,42).

#### Análisis multivariante (tabla 3)

En el estudio de regresión logística, ajustado con todas las variables seleccionadas al ingreso, un VPM superior a 9 fl se relacionó con un aumento independiente del riesgo combinado de insuficiencia cardíaca, angina o reinfarto o muerte (OR = 1,37; IC del 95%, 1,04-1,80; p = 0,026) junto a otras variables como la edad (OR = 1,055; IC del 95%, 1,04-1,06, p = 0,00001) y los antecedentes históricos de angina de pecho (OR = 2,71; IC del 95%, 1,96-3,68, p = 0,00001) o infarto de miocardio (OR = 1,53; IC del 95%, 1,15-2,0, p = 0,0032). Inversamente, se asociaron con una reducción estadísticamente significativa del riesgo en el punto final combinado del estudio el infarto sin onda Q (OR = 0,71; IC del 95%, 0,53-0,95; p = 0,025) y el tratamiento con aspirina (OR = 0,27; IC del 95%, 0,20-0,38; p = 0,00001).

### DISCUSIÓN

El tamaño de las plaquetas es un importante determinante de la reactividad de estas células anucleadas. En los modelos experimentales y también en el ser humano se ha demostrado que las plaquetas grandes se agregan más rápidamente con ADP y colágeno, contienen más gránulos densos y producen en mayor cantidad factores protrombóticos como tromboxano A<sub>2</sub>, serotonina y trombomodulina, en comparación con las plaquetas de tamaño normal o reducido<sup>1-3,16,17</sup>. En los pacientes con IAM se ha demostrado un aumento del VPM junto a un desplazamiento hacia la derecha de la curva de distribución del volumen plaquetario, en comparación con los pacientes ingresados por dolor torácico pero sin evidencia de infarto de miocardio<sup>8-10,18-20</sup>. Las razones exactas del aumento del volumen plaquetario en el infarto de miocardio son especulativas. Debido a que la vida media circulante de las plaquetas es aproximadamente de 10 días y que el volumen celular no parece modificarse con su edad en la circulación<sup>21,22</sup>, se ha sugerido que el tamaño plaquetario es genéticamente determinado en su célula madre: el megacariocito de la médula ósea. Por consiguiente, si esta hipótesis fuera correcta, habría que admitir que el aumento del volumen plaquetario se produce antes de que el infarto suceda y, en consecuencia, este hecho condicionaría un ambiente protrombótico que proba-

blemente desempeñaría un papel significativo en la patogenia del episodio coronario agudo<sup>10</sup>. En apoyo a esta hipótesis, Martin et al<sup>11</sup> han demostrado que un VPM elevado a los 6 meses del infarto de miocardio se relaciona con un incremento significativo del riesgo de episodios isquémicos (fatales y no fatales) y de muerte en los dos años subsiguientes. En la misma dirección, los resultados del estudio DART<sup>23</sup> han demostrado una asociación entre el volumen plaquetario y la mortalidad a 18 meses en pacientes recientemente recuperados de un infarto de miocardio. En cambio, mientras que la relación entre el tamaño plaquetario y el pronóstico a largo plazo parece evidente, la posible influencia de un volumen plaquetario alto sobre el pronóstico a corto plazo del infarto de miocardio es menos conocida. En relación con este aspecto, un pequeño estudio<sup>24</sup> demostró un aumento del volumen plaquetario, del número total de plaquetas agregadas y del número de plaquetas por agregado en los primeros días de la evolución del infarto de miocardio, en comparación con un grupo control. En dicho estudio, todos los parámetros analizados presentaron valores más elevados en los pacientes con complicaciones isquémicas o muerte que en aquellos que evolucionaron sin complicaciones durante la fase aguda. Aunque en dicho estudio no se demostraron diferencias significativas entre ambos grupos en el tamaño plaquetario, la metodología usada fue el porcentaje de plaquetas grandes y no el volumen plaquetario. En otro pequeño estudio, publicado por Hendra et al<sup>25</sup>, la presencia de plaquetas grandes en la fase aguda del infarto se relacionó con un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca severa, pero sólo en los pacientes diabéticos. En nuestra cohorte de pacientes, un moderado aumento del volumen plaquetario, superior a 9 fl, se asoció con un incremento del 37% en el riesgo ajustado de insuficiencia cardíaca severa, episodios isquémicos postinfarto y muerte a 30 días, aunque el aumento del riesgo mostró una amplia variabilidad, con márgenes comprendidos entre el 4% y el 80%. En el análisis no ajustado por variables, los resultados de nuestro estudio evidencian una fuerte asociación entre la elevación del VPM y el riesgo de insuficiencia cardíaca severa, así como una tendencia hacia un aumento del riesgo de angina o reinfarcto durante la fase hospitalaria. Debido a que la insuficiencia cardíaca se relaciona directamente con el tamaño del infarto, es posible que la elevación del VPM condicione una trombosis coronaria más oclusiva y persistente que se traduciría en infartos de mayor tamaño. Alternativamente, la mayor prevalencia de infarto de miocardio previo, diabetes mellitus e hipertensión arterial, observada en nuestro estudio, ha podido desempeñar un papel en los resultados finales del mismo.

La mayor frecuencia de infarto de miocardio previo en los pacientes con VPM superior a 9 fl apoya indirectamente las observaciones previamente publicadas<sup>11</sup>

y sugiere que el aumento del tamaño plaquetario es un factor de riesgo para el infarto recurrente. La relación entre hipertensión arterial esencial y el volumen plaquetario ha sido descrita en algunos estudios<sup>26-28</sup>, mientras que otros no han conseguido demostrarla<sup>11,29,30</sup>. En nuestro estudio, casi la mitad de los pacientes incluidos tenían antecedentes históricos de hipertensión arterial y el VPM fue significativamente más alto en los pacientes hipertensos que en los normotensos. Aunque el significado de esta asociación es especulativo, se ha demostrado que las plaquetas de los pacientes hipertensos se encuentran en un estado hiperagregable, hecho que podría tener una influencia en la progresión de la aterosclerosis y en las complicaciones vasculares relacionadas con la hipertensión<sup>31-36</sup>. Con respecto a la diabetes mellitus, el VPM, en nuestro estudio, tuvo niveles significativamente más elevados en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos. Este signo ha sido descrito previamente<sup>25,37-39</sup> y probablemente refleja la presencia de anomalías en la resistencia celular a factores de crecimiento y en la trombopoyesis<sup>40</sup>. Paralelamente, la diabetes mellitus se asocia con otras alteraciones de la función plaquetaria, como un aumento de la expresión de los receptores de membrana IIb/IIIa, además de alteraciones del metabolismo intermediario (prostaglandinas, ácido araquidónico o vitamina E) y de un aumento de serotonina, histamina y trombomodulina en los gránulos densos<sup>37-41</sup>. Probablemente todas estas alteraciones pueden explicar el aumento del riesgo de trombosis y aterogénesis acelerada asociados a la diabetes mellitus, aunque también podrían ser secundarias a ellas<sup>42</sup>.

La influencia de la hipercolesterolemia sobre la función plaquetaria y la patogenia de la aterosclerosis ha sido diana de la investigación experimental y clínica reciente. Estudios previos han demostrado que la hipercolesterolemia induce un aumento del contenido de ADN de los megacariocitos, alterando la reactividad plaquetaria<sup>43</sup>. Un reciente estudio experimental demostró una reducción del VPM en cerdos sometidos a una dieta rica en colesterol<sup>44</sup>. En nuestro estudio, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en el VPM entre los pacientes sin y con antecedentes de hipercolesterolemia. Sin embargo, la alta variabilidad en la cifras de colesterol en el infarto de miocardio y la falta de disponibilidad de medidas cuantitativas de la concentración de colesterol limitan los resultados de nuestro estudio en este aspecto.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que un VPM elevado en la fase aguda del infarto de miocardio es un predictor independiente del riesgo de insuficiencia cardíaca grave a corto plazo. Además, en los resultados de nuestro estudio se observa una asociación no significativa entre el volumen plaquetario y el riesgo de episodios isquémicos no fatales durante el período de hospitalización. Finalmente, el aumento del volumen plaquetario en la hiperten-

sión arterial y diabetes mellitus podría explicar el estado hiperagregable asociado a ambas condiciones y representar un papel significativo en las complicaciones vasculares asociadas a ellas.

### Limitaciones del estudio

Una limitación potencial del presente estudio se relaciona con el uso del EDTA como anticoagulante en las muestras de sangre analizadas, ya que se ha demostrado que dicho anticoagulante produce una «hinchazón» de las plaquetas dependiente del tiempo<sup>42,45</sup>. No obstante, dado que este fenómeno ocurre particularmente a partir de la primera hora y los especímenes de sangre fueron analizados en los primeros 30 min de la extracción de las muestras, creemos que un aumento del tamaño plaquetario debido al anticoagulante usado en el estudio no ha influido de un modo relevante en los resultados de éste. Aun así, una distorsión metodológica no puede ser descartada definitivamente en todos los pacientes incluidos y puede haber influido en la variabilidad de los resultados finales del estudio.

### BIBLIOGRAFÍA

- Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane A<sub>2</sub>, production of megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983; 32: 443-460.
- Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR, Deykin D. Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size. *Br Med Haematol* 1983; 53: 503.
- Haver VM, Gear ARL. Functional fractionation of platelets. *J Lab Clin Med* 1981; 97: 187.
- Falk E. Plaque rupture with pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary artery plaques underlying fatal occlusive thrombi. *Br Heart J* 1983; 50: 127-134.
- Davies MJ, Thomas AC. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1.137-1.140.
- Falk E. Unstable angina with fatal outcome, dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
- Kristensen SD, Martin JF. Platelet heterogeneity and coronary artery thrombosis. *Platelets* 1991; 2: 11-17.
- Martin JF, Plum J, Kilbey RS, Kishk YT. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287: 456-459.
- Cameron HA, Philipps R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287: 449-451.
- Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemostas* 1987; 58: 714-717.
- Martin JF, Bath PMW, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1.409-1.411.
- World Health Organization: Monica, Manual Ver 4.4. Ginebra: WHO, 1986.
- McGee DL, Reed D, Yano K. The results of logistic analysis when the variables are highly correlated. *J Chron Dis* 1984; 37: 713-719.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Nueva York: John Wiley and Sons, 1989.
- Silva Aycaguer LC. *Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud*. Madrid: Díaz de Santos, 1995.
- Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Kushkin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity and function. *Br J Haematol* 1982; 50: 509-519.
- Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D, Valeri CR. Platelet size as a determinant of platelet function. *J Lab Clin Mod* 1983; 101: 205-213.
- Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Throm Haemostas* 1988; 59: 259-263.
- Kishk YT, Trowbridge EA, Martin JF. Platelet volume subpopulation in acute myocardial infarction: an investigation of their heterogeneity for smoking, infarct size and site. *Clin Sci* 1985; 68: 419-425.
- Ruesen P. Large platelets continue to circulate in an activated state after myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 243-247.
- Martin JF, Penington DG. The relationship between the age and density of circulating S1-Cr labelled platelets in the sub-human primate. *Thromb Res* 1983; 30: 157-164.
- Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983; 62: 487-494.
- 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: 166-170.
- Weinberger I, Fuchs J, Davidson E, Rotenberg Z. Circulating aggregated platelets, number of platelets per aggregate, and platelet size during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 981-983.
- Hendra TJ, Oswald GA, Judkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Practice* 1988; 5: 63-69.
- Lande K, Os I, Kjeldsen SE, Westheim A, Hjermann I, Eide I et al. Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *J Hypertens* 1987; 5: 401-406.
- Walter JJ, Cameron AD, Bjornsson S, Singer CR, Fraser C. Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 676-679.
- Scuteri A, Cacciafesta M, De Propi AM, Di Bernardo MG, Recchi D, Celli V et al. Platelet size and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients over 50 years of age. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 874-876.
- Bath PMW, Carney C, Markandu MD, Mac Gregor GA. Platelet volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 457-459.
- Cirillo M, Laurenczi M, and the Gubbio Study Collaborative Group. Erythrocyte and platelet volume in human hypertension. *J Hypertension* 1989; 7: 5.168-5.169.
- Buhler FR, Resink TJ. Platelet abnormalities and the pathophysiology of essential hypertension. *Experientia* 1988; 44: 94-97.
- Gumi T, Ikeda T, Yuhara M, Sakurai J, Nakayama D, Ikegami F. Plasma Betathrombomodulin to platelet factor-4 ratios as indices of vascular complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1988; 6: 389-392.
- Cooper R, Lipowski J, Ford E, Shamsi N, Feinberg H, Le Breton G. Increased membrane-bound calcium in platelet of hypertensive patients. *Hypertens* 1989; 13: 139-144.
- Lechi A. Increased platelet aggregation and intracellular calcium in hypertensive patients: effects of a cyclo-oxygenase blockade. *J Hypertens* 1989; 7 (Supl): 160-161.
- Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, Gaiño S, Bellaune P, Lechi C et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1.515-1.521.

36. Islim IF, Bareford D, Ebanks M, Beevers DG. The role of platelets in essential hypertension. *Blood Press* 1995; 4: 199-214.
37. Tschoepe D, Langer E, Schausel S, Rosen P, Kauffmal L, Gries FA. Increased platelet volume, sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 253-259.
38. Tschoepe D, Roesen P, Schwippert B, Gries FA. Platelets in diabetes: the role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Haemos* 1993; 19: 122-128.
39. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993; 86: 739-742.
40. Glassman AB. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23: 47-50.
41. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, Schwippert B, Nieuwenhuis HK, Kehrel B et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Haemost* 1991; 17: 433-438.
42. Thompson CB, Diaz DD, Quinn PG, Lapins M, Kurtz SR, Valeri CR. The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 327-332.
43. Martin JF, Slater DN, Kishk YT, Trowbridge EA. Platelet and megakaryocyte changes in cholesterol-induced experimental atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 604-612.
44. Garcia Bolao I, Merino J, Gil MJ, Martínez A, Grau A, Alegría E et al. Factores de crecimiento y actividad mitogénica en la hipercolesterolemia experimental. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 899-905.
45. Trowbridge EA, Reardon DM, Hunchinson D, Pickering C. The routine measurement of platelet volume: a comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clin Phys Physiol Meas* 1985; 6: 221-238.