

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA



**USO DE ÍNDICES PLAQUETARIOS PARA DIAGNOSTICO DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO
EN HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS**

PRESENTA:

PABLO VACA ZEPEDA

ASESOR DE TRABAJO FINAL:

DR. RAUL MARTINEZ RAMIREZ

NUMERO DE REGISTRO:

02-01-HGMXL/UR//2021-04-16-286

MEXICALI B.C. MAYO 2021

Trabajo de Tesis de Posgrado para obtener el título de:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE URGENCIAS

PRESENTA:

Pablo Vaca Zepeda
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS

Dr. Raúl Martínez Ramírez
ASESOR TEMATICO

**INSTITUTO DE SERVICIO DE SALUD DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA HOSPITAL GENERAL DE
MEXICALI**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

AUTORIZACIONES:

Dr. Hugo Martínez Espinoza
DIRECTOR DE HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

Dr. Manuel Edmundo Caballero Mexia
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Dr. Román Arturo de la Torre Valenzuela
JEFE DE SERVICIO DE URGENCIAS ADULTOS

Dra. María Isabel Ayala Aguilar
PROFESOR DE CURSO DE MEDICINA DE URGENCIAS

Dr. Raúl Martínez Ramírez
ASESOR DE TESIS

Dr. Pablo Vaca Zepeda
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA DE URGENCIAS

Dedicatoria

A mi familia: A mis padres que me han visto desde pequeño y me ofrecieron todo su apoyo en todo lo que me propuse, y una de esas propuestas fue ser médico, con este documento doy por terminado uno de los procesos más importantes de mi vida, y de ustedes recibí todo el apoyo que pude haber deseado, cosas diarias como comida, alimento, ropa limpia, hasta el apoyo emocional, preguntándome sobre mi día, que en ocasiones sé que eran historias que no querían escuchar, nunca sentí pérdida de interés de su parte, no es fácil ver a alguien hacer una residencia, debido a que en su mayoría el trabajo se realiza en el hospital, sin embargo siempre tuve las facilidades en casa para enfocarme en mis actividades académicas, cuando trabajo trato de ayudar a la gente, y siempre lo hago pensando como verían ustedes lo que estoy haciendo, siempre me he enfocado en ser un médico del cual ustedes se puedan sentir orgullosos, todos mis logros son y serán gracias a ustedes. A mis hermanos que, a pesar de no vernos muy seguido, siempre hemos sabido que contamos con el otro para cualquier cosa que necesitemos, desde niño siempre me he sentido cuidado por ustedes, y aun a esta edad, sé que siguen pendiente de mí, disfruto los momentos en que estamos juntos aunque sean pocos, creo que somos diferentes en algunos aspectos y extremadamente parecidos en otros, creo que esa personalidad que nos distingue a todos nos ha permitido sobresalir en nuestras actividades y llevarnos a donde estamos ahora, aunque sé que la mayoría de las veces solo me vieron pasar a dormir o por algo de comer, parte de estos estudios es gracias a ustedes, porque sé que han estado para mí, y sé que seguirán estado, así como yo estaré para ustedes

A mis maestros: A todos los que participaron en mi formación como residente, desde las clases en la universidad cuya información persiste, a las clínicas que formaron parte de la poca experiencia con la que uno inicia en la residencia, sería imposible haber realizado una residencia sin esos conocimientos. A mis maestros en las diferentes rotaciones gracias por brindarme sus conocimientos, a pesar de que no es la rama en que me estaba especializando siempre orientaron sus conocimientos a mis necesidades, aumento mi panorama y permitiéndome tener más juicio clínico. A mis maestros en el servicio de urgencias del Hospital General no puedo verlos de otra forma más que con respeto, aprendiendo en los pases de visita donde se cuestiona el conocimiento y se busca como ser mejor médico para el paciente que esta frente a nosotros, hasta las enseñanzas fuera del hospital, sin duda sus conocimientos han forjado parte de mi forma de ser y tratar a los pacientes, no todo se puede aprender en los libros, en todos ustedes aparte de ser maestros creo que he sido considerado como un amigo, por lo cual estoy agradecido, y ahora que he tenido la oportunidad de trabajar con ustedes como igual, me siento orgulloso que me consideren como uno más y que tengan la confianza que tengo las capacidades de trabajar junto con ustedes.

A mis compañeros: La residencia no hubiera sido lo mismo sin ustedes, a todos mis compañeros en las diferentes rotaciones, siempre es grato encontrar gente que se está esforzando junto contigo, intentando superarse y ser mejores, me lleve muchas sorpresas trabajando a la par de ustedes y espero que esa sorpresa haya sido reciproca, mis errores mayores, que aparte de entablar una amistad siempre me orientaron en conocimientos, son los que estuvieron ahí viéndome desarrollarme y cuidando lo que hacía, gracias por la confianza, creo que la relación que entablas con tus residentes de tercer año al iniciar la residencia es diferente, de ustedes aprendí mucho de

lo que se, me orientaron y hasta cada uno tenía su propia filosofía de vida, el hecho de que fueran tan distintos en su forma de ser y trabajar son quizá no de manera intencionada, una de las formas más divertidas de aprender urgencias, siempre que los recuerdo tengo buenas memorias, por lo cual les estoy agradecido, a mis hermanos de la residencia Mayra y Zamudio, definitivamente no hubiera sido lo mismo sin ustedes, siempre sentí que estábamos juntos en esto, y eso lo hizo mucho más llevadero, en ustedes encontré más que compañeros una amistad que va perdurar, parece que nos dieron a elegir cuando escogimos residencia y aunque fue por cuestiones azarosas, creo que no pude haber tenido mejores compañeros, con ustedes pase de todo y no tardamos nada en encontrar la manera de congeniar y bromear entre nosotros, gracias a ustedes y mis demás compañeros siempre que recuerdo la residencia en la mayoría de las ocasiones es con una sonrisa.

A Melissa: Eres la persona que vivió este proceso mas de cerca este proceso, me conociste en mis buenos y malos momentos estando siempre ahí para apoyarme, me conociste como médico y como persona, incluso me conoces mejor que yo en algunos aspectos y notas cuando no estoy bien a pesar de que diga lo contrario o no me de cuenta de mi situación, me acompañaste en mis noches de desvelo y siempre te preocupaste por mi bien dentro y fuera del hospital, no alcanzan las palabras para agradecer todo lo que hiciste por mí, sin duda fuiste y eres una parte importante de vida, gran parte de mis logros son gracias a ti, te tengo un gran cariño y sé que puedo contar contigo para todos mis proyectos y planes, gracias por estar conmigo y acompañarme en este largo proceso.

Sería imposible mencionar a todas las personas que debo agradecer durante este periodo de tiempo, pero creo que todos saben que me ayudaron en cierta medida, que en la mayoría de las veces no fue con cuestiones académicas si no para mi salud mental, a todas esas personas que, aunque no están presentes de manera constante en mi vida, pero nos vemos de manera ocasional, gracias por acompañarme en este viaje.

Contenido

Introducción.....	8
Marco Teórico.....	9
Antecedentes.....	16
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Hipótesis.....	20
Material y Métodos.....	21
Aspectos estadísticos.....	24
Aspectos éticos.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	29
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31

USO DE ÍNDICES PLAQUETARIOS PARA DIAGNOSTICO DE INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO

Pablo Vaca Zepeda ¹, Raúl Martínez Ramírez²

1 Médico Residente de Urgencias de H.G. de Mexicali, Baja California

2 Médico Adscrito al servicio de Urgencias de H.G. de Mexicali, Baja California

Introducción: Se han valorado diversos valores de índices plaquetarios y su relación con cardiopatía isquémica, con mediciones de volumen plaquetar medio, ancho de distribución plaquetaria e índice leuco-plaquetario, estos valores se han relacionado con mayor activación de plaquetas favoreciendo así a la agregación y formación de eventos aterotrombóticos. Se ha documentado una relación de los índices plaquetarios altos con mayor reactividad de plaquetas y tendencia a la agregación y formación de trombos, índices elevados podría traducir a diagnóstico de infarto a su ingreso al servicio de urgencias, reduciendo así los tiempos de inicio de tratamiento de reperfusión. **Objetivos:** Como objetivo primario fue calcular la sensibilidad y especificidad de Volumen Plaquetar medio (VPM), ancho de distribución plaquetaria (PDW) e Índice Leuco-VPM para diagnóstico de Infarto agudo al miocardio a su ingreso al servicio de urgencias. **Metodología:** Se evaluaron de manera retrospectiva los valores en la biometría hemática de VPM, PDW e Índice Leuco-VPM de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica a su ingreso al servicio de urgencias durante el periodo comprendido entre Septiembre del 2010 y Marzo del 2020.

Resultados: Se encontró por curva de ROC para VPM, un AUC de 0.515 ($p=0.599$), con una sensibilidad del 52% y especificidad del 44% considerando el punto de corte de 7. Para PDW una curva de ROC con un AUC de 0.496 ($p=.844$) con una sensibilidad del 53% y especificidad del 44% con un punto de corte de 18.25 y para el Índice Leuco-VPM, curva de ROC con un AUC 0.682 ($p<0.0001$) con sensibilidad del 32% y especificidad 91% con un punto de corte de 1.89 y una diferencia de variables significativa ($p<0.0001$) por U de Mann-Whitney.

Conclusiones: No se encontró diferencia significativa entre pacientes con infarto agudo al miocardio y grupo control con los diferentes factores de riesgo, se encontró una diferencia significativa en el índice leuco-VPM en pacientes con infarto agudo al miocardio con una alta especificidad, es necesario realizar más estudios en población latinoamericana con índices plaquetarios en cardiopatía isquémica aguda.

Introducción

El infarto agudo al miocardio es un evento de necrosis miocárdica ocasionada por isquemia miocárdica la cual es el resultado de un balance inadecuado de aporte de oxígeno y demanda del musculo cardiaco, provocado principalmente por enfermedad aterotrombótica, diversos estudios han demostrado que la activación de plaquetas va en relación a características morfológicas, por lo que se ha relacionado a los altos índices de Volumen plaquetar medio, ancho de distribución plaquetaria y el índice leuco-plaquetario facilitando así la adherencia de las plaquetas y favoreciendo la oclusión del vaso, esta condición involucra un alto riesgo de muerte y tiene un alto impacto socioeconómico, siendo México uno de los países con más alta letalidad de estas patologías, esto plantea la necesidad de mejorar estrategias para un diagnóstico y tratamiento oportuno, siendo la terapia de reperfusión el tratamiento ideal para estos pacientes. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de los índices plaquetarios para diagnóstico al ingreso en la sala de urgencias en pacientes con datos clínicos compatibles con cardiopatía isquémica, con el fin de diferenciar entre pacientes con angina inestable e infarto agudo al miocardio.

Marco Teórico

El infarto se define como la presencia de daño miocárdico agudo detectándose como la elevación de biomarcadores cardiacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda, la cual se diagnostica mediante elevación de biomarcadores de lesión cardiaca en el contexto clínico de un paciente con dolor precordial de origen isquémico pudiendo presenta cambios electrocardiográficos o no. El diagnostico de infarto puede ser obtenido mediante la historia clínica y un electrocardiograma al ingreso del paciente, sin embargo en ocasiones la clínica puede ser variable, pudiendo incluirse dolor precordial, en extremidad superior izquierda, mandíbula o dolor epigástrico, en ocasiones asociados a actividad física, o pudiéndose presentar con equivalente isquémicos, como disnea o fatiga, estos síntomas no son específicos pudiendo ser ocasionados por patología muscular, pulmonar, neurológica o gastrointestinal. En cuanto a los cambios electrocardiográficos se busca la elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas o imágenes de bloqueo de rama, pacientes que no presentan elevación del segmento ST con clínica sugestiva de infarto y elevación de enzimas cardiacas se considera como infarto sin elevación del ST. En cuanto al uso de enzimas cardiacas la troponina cardiaca I y T son los marcadores preferidos para evaluación de lesión miocárdica comparados con otros marcadores como la isoforma MB de la Creatin-Kinasa (CK-MB) la cual es menos sensible y específica. La elevación de estos biomarcadores no determinan los mecanismos fisiopatológicos por los cuales se elevan, teniendo causas no isquémicas de origen cardiaco, como insuficiencia cardiaca, miocarditis, miocardiopatía, síndrome Takotsubo, contusión cardiaca, desfibrilación, procedimientos de reperfusión coronaria o procedimientos cardiacos, también pudiendo ser elevadas por procesos sépticos, enfermedad renal crónica, hemorragia subaracnoidea, tromboembolismos enfermedades infiltrativas, ejercicio extenuante o pacientes críticos.¹

Según la OMS, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo, siendo en México la primera causa de muerte los síndromes isquémicos agudos², representando el 17.3% de la mortalidad en el mundo, el 18.2% en países

desarrollados y 14.3% en países en vías de desarrollo. México presenta una mayor mortalidad en infarto agudo al miocardio en comparación a países europeos y otros países latinoamericanos, siendo esto en parte ocasionado por factores relacionados con el paciente como la edad, estado socioeconómico y pobre acceso a servicios médicos tienden a retrasar la búsqueda de atención médica o no reciben atención especializada, existen también factores relacionados con los servicios de salud, como la carencia de unidades equipadas con electrocardiógrafo o falta de entrenamiento en médicos de primer contacto para identificar datos sugestivos de cardiopatía isquémica, así como ausencia de terapias de reperfusión con trombolíticos así como salas de hemodinamia disponible³.

En cuanto a la atención medica la Sociedad Española de Cardiología presenta dos guías para manejo de pacientes con cardiopatía isquémica aguda, paciente con Infarto agudo al miocardio con elevación del ST(IAMCEST) y sin elevación del ST(IAMSEST). Los pacientes con Infarto con elevación del ST comienzan se diagnostican desde el primer contacto médico, basado esto en presencia de sintomatología y en diagnostico electrocardiográfico, los cuales se basa en la elevación de al menos 2 derivaciones contiguas con una elevación del segmento ST de al menos ≥ 2.5 mm en varones menores de 40 años y ≥ 2 mm en mayores de 40 años, en cuanto a mujeres se considera elevación de ≥ 2 mm en menores de 40 años y ≥ 1.5 mm en menores de 40 años, en caso de ser compatibles con isquemia miocárdica se debe iniciar terapia de reperfusión lo antes posible. En cuanto a la selección de la estrategia de reperfusión se prefiere la Intervención Coronaria Percutánea (ICP), la cual debe realizarse en las primeras 12hrs del inicio de los síntomas y dentro de los primeros 120 minutos posteriores al diagnóstico de IAMCEST, sin embargo cuando no se cuenta con ICP disponible en menos de 2hrs posteriores al diagnóstico se prefiere realizar fibrinolisis, la cual debe ser realizada en los 10 minutos posteriores al diagnóstico de IAMCEST, posterior a la fibrinolisis se debe trasladar a un centro con ICP, en caso de trombólisis exitosa se procederá a realizar ICP temprana dentro de las primeras 24hrs, sin embargo, en caso de no presentar criterios de reperfusión se deberá realizar ICP de rescate⁴.

En caso de pacientes sin elevación del ST el 30% de los pacientes a su ingreso se encuentra sin alteraciones del electrocardiograma, pudiéndose observar depresión del segmento ST o cambios en la onda T. En cuanto al uso de biomarcadores se consideran de utilidad para diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento, la medición de biomarcadores de lesión miocárdica se considera una evaluación obligada en pacientes con sospecha de IMASEST, con preferencia de troponinas de alta sensibilidad, se prefiere el uso de troponinas sobre CK y la isoforma CK-MB debido a que estas son más sensibles y específicas que las últimas, las troponinas cardíacas pueden presentar un incremento rápido en la primera hora posterior a la aparición de síntomas, manteniéndose elevadas durante varios días, en contraste con la isoforma CK-MB presenta un declive más rápido posterior al evento isquémico, siendo esta la más importante en caso de reinfartos, debido a esto se recomienda la medición de troponina I y CK/CK-MB como parte de escrutinio en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, en caso de no contar con elevación de troponinas cardíacas al ingreso del paciente se deben solicitar nuevas enzimas cardíacas a la hora, o a las 2 horas, esto con la finalidad de acortar los tiempos diagnósticos, en casos en los que no se determina diagnóstico de cardiopatía isquémica se deben mantener en observación y solicitar un tercer control de troponinas cardíacas o realizar diagnóstico mediante ecocardiografía para valorar la necesidad de terapia de reperfusión. Pacientes con presentación clínica sugestiva de cardiopatía isquémica y elevación de troponinas cardíacas por encima del percentil 99 en pacientes sanos se diagnostica como infarto agudo al miocardio.

En los pacientes con infarto sin elevación del ST ameritan ICP, en los casos con riesgo alto, en los cuales se incluye inestabilidad hemodinámica, choque cardiogénico, dolor precordial recurrente a pesar del tratamiento médico, arritmias potencialmente letales, complicaciones mecánicas o depresión del segmento ST >1mm en las 6 derivaciones precordiales más elevación del segmento ST en aVR y/o V1, se consideran como muy alto riesgo por lo cual se debe realizar la ICP en un tiempo menor a dos horas, en caso de ser alto riesgo, en los cuales se considera el infarto sin elevación del ST, cambios electrocardiogramas a nivel del ST o en la onda T sin presentación clínica, pacientes post-

paro cardiaco sin elevación del segmento ST o choque cardiogénico y pacientes con escala de GRACE >140, deben recibir ICP de manera temprana en menos de 24 horas. Se considera pacientes de bajo riesgo en pacientes que no cuentan con criterios de alto riesgo o de muy alto riesgo, en estos pacientes se considera un manejo selectivo para ICP⁵.

la formación de trombos arteriales depende de los sustratos de los vasos sanguíneos, las características reológicas del flujo sanguíneo y los factores circulantes en la sangre, esto fue descrito hace más de 100 años por Virchow, en cardiopatía isquémica la formación de la placa aterosclerótica contribuye como un sustrato local para la formación de trombosis, las lesiones ateroscleróticas pueden ser encontrada en la mayoría de las arterias, en lesiones avanzadas pueden observar un centro lipídico contiene restos lipídicos, células apoptóticas, células mesenquimales y abundantes cristales de colesterol⁶, en su centro la placa tiene factor tisular, el cual es un potente procoagulante, al romperse la cobertura fibrosa, los factores de la coagulación pueden tener acceso al centro lipídico trombogénico, en caso de mantenerse y ocluirse en su totalidad el vaso puede presentar un infarto agudo al miocardio, en otros casos puede propagarse y ser lisado o presentar isquemia transitoria, como sucede en casos de angina inestable. La ruptura de las placas inestables son las responsables de los eventos de cardiopatía isquémica en la mayoría de los casos, esta ruptura depende del equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido conectivo, esto es provocado por los macrófagos los cuales reducen la población de células musculares lisas, reduciendo así la síntesis de colágeno, lo cual la hace más propensa de ruptura⁷

Las plaquetas tiene un importante rol en el proceso de formación de trombos así como la en la aterogénesis y la progresión de estas lesiones⁸, esta interacción entre las plaquetas y el endotelio lleva a una respuesta infamatoria que contribuye a la discapacidad de la microcirculación cardiaca y acelera la lesión aterosclerótica lo cual puede llevar a lesiones en la macrocirculación medidas por la respuesta inflamatoria local y sistémica⁹, esto es en gran parte provocado por la activación inapropiada de las plaquetas, las cuales en condiciones normales se encuentran con un diámetro entre 1-2 micras y volumen

plaquetario medio entre 5-6fl, en condiciones fisiológicas estas circulan en su forma no activada, en su interior contienen gránulos densos, gránulos α y lisosomas, los cuales se liberan en la activación de las plaquetas, estimulando esto la actividad de la misma plaqueta y las que se encuentran en el entorno, se describe que las plaquetas activadas por trombina liberan más de 300 proteínas diferentes, los gránulos densos liberan difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfatos, serotonina y calcio, siendo la liberación de ADP esencial como cofactor de la agregación plaquetaria activando receptores específicos en la plaqueta como en P2Y, llevando así a la activación inicial y posteriormente la activación prolongada por una de sus isoformas, posterior a esto se requiere la activación de mayor número de plaquetas mediante la liberación de ácido araquidónico por la acción de la fosfolipasa A₂, el ácido araquidónico es el sustrato de la ciclooxigenasa-1(COX-1), lo cual lleva a la producción de endoperóxidos cíclicos de las prostaglandinas (PGG₂ y PGH₂), las cuales se transformarán en tromboxano A₂(TxA₂), provocando la activación de más plaquetas y de contracción de células del músculo liso vascular. La inhibición de la COX-1 es el principal mecanismo de acción antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico, el cual se une de forma irreversible. La liberación de ADP también contribuye a la propagación de activación de las plaquetas uniéndose a los receptores P2Y, inhibiendo la enzima adenilato ciclasa, reduciendo así la formación de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) en la plaqueta, promoviendo así su activación, también produce la activación de la Fosfolipasa C, estos receptores se encuentran acoplados a proteínas G, uno de las cuales es el responsable del cambio de forma de la plaqueta por reordenamiento de los filamentos de actina. El receptor más abundante es la integrina α IIb β 3(GPIIb/IIIa) con aproximadamente 50,000-80,000 unidades en la superficie de cada plaqueta, el cual se encuentra en estado de baja afinidad el cual se transforma a alta actividad posterior a la activación de la plaqueta, este interviene en la adhesión de la plaqueta a la pared vascular y también la interacción con otro receptor GPIIb/IIIa de diferentes plaquetas mediante fibrinógeno¹⁰.

Al encontrarse lesiones en el endotelio, las plaquetas se adhieren a estas zonas provocando la agregación plaquetaria mediante el fibrinógeno, provocando cambios

estructurales de las plaquetas, la activación de las plaquetas parece ser influenciadas por patologías como diabetes mellitus, hipertensión arterial o el tabaquismo, lo cual puede llevar a cambios en la forma de la plaqueta y, por lo tanto, su tendencia a la agregación⁶.

Las plaquetas más grandes son más reactivas que las plaquetas pequeñas conteniendo más gránulos y con mayor actividad enzimática, produciendo más factores protrombóticos¹¹, también se ha encontrado que plaquetas de mayor tamaño se encuentran más reticuladas, siendo esto un factor independiente para pobre respuesta al manejo de la doble antiagregación¹², acelerando así la formación y propagación de trombos intracoronarios llevando a la recurrencia de trombosis coronaria¹³. La deposición de plaquetas en la ruptura de una placa no necesariamente lleva a la oclusión de un vaso o datos clínica de angina, contribuyendo esto a la progresión de la placa de ateroma, estas plaquetas liberan PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y citoquinas, modulando así las propiedades quimiotácticas y adhesivas de la pared del vaso sanguíneo, las interacciones provocadas durante la adhesión plaquetaria liberan la secreción de quimioquinas y la expresión de moléculas de adhesión lo cual promueve la adhesión de leucocitos⁹.

Estudios en autopsias de pacientes se realizaron para clasificar los distintos tipos de placa reportándose en fase 1 en las cuales se consideran como lesiones tempranas, estas se pueden clasificar según su contenido en tipo I cuando es constituida de células espumosas aisladas, tipo II múltiples capas de células espumosas y tipo III lípidos extracelulares aislados, en la fase 2 se puede progresar a formación de placa de ateroma o de lípidos, en las cuales se puede encontrar el tipo IV con lesiones avanzadas de placas de ateroma o lípidos con depósitos lipídicos extracelulares o tipo Va con capas de tejido fibromuscular, las lesiones en la fase 2 pueden progresar a fase 3 o 4, en la fase 3 se encuentran lesiones tipo IV las cuales incluye lesiones avanzadas complicadas con defectos en la superficie, hemorragias o depósitos de trombos, mismas lesiones que pueden ser encontradas en la fase 4, sin embargo en esta fase ocurren los síndromes isquémicos coronarios, entre ellos la angina inestable y el infarto agudo al miocardio, lesiones en la fase 3 y 4 progresan a la

fase 5, la cual es una fase fibrótica, caracterizada por placas que pueden progresar a lesiones oclusiva, llevando esto la formación de vasos colaterales, en las lesiones en fase 5 se pueden encontrar los tipo Vb que son lesiones con calcificaciones o tipo Vc las cuales incluyen tejido fibroso⁶.

Antecedentes

Se han evaluado diversos valores de la biometría hemática como posibles biomarcadores y su relación con el infarto agudo al miocardio centrándose en los índices plaquetarios debido a la interacción de estas células con las placas de ateroma. Mediciones como el volumen plaquetario medio (VPM) el cual es un determinante de la reactividad de las plaquetas, que se define como el tamaño promedio de las plaquetas encontradas en sangre¹⁴. En 1991 se estudiaron a 1716 pacientes con infarto agudo al miocardio donde analizaron VPM a los 6 meses donde valoraron muertes y cardiopatía isquémica recurrente en 2 años, encontrando valores de VPM más altos en estos pacientes, considerándose como un factor de riesgo independiente para infarto agudo al miocardio (IAM), proponiendo que se puede identificar pacientes en riesgo con una cantidad elevada de plaquetas reactivas¹⁵, coincidiendo esto con la relación de VPM en el grado de aterosclerosis coronaria en comparación con estudios de angiografía¹⁶, otros estudios donde se analizó el ancho de distribución plaquetaria (PDW), se encontró también relación con daño coronario¹⁷, posteriormente en un metaanálisis donde se evaluaron 24 estudios donde observaron la relación del VPM en pacientes con IAM y sin IAM encontrándose asociación de mortalidad y reestenosis¹². Se han relacionado valores altos de VPM con choque cardiogénico¹⁸, así como su relación con valores elevados y peor pronóstico¹⁹, en otros estudios se han reportado valores elevados en pacientes con diagnóstico de infarto y enfermedad coronaria estable^{20,21,22,23} y reperfusión inadecuada posterior a ICP²⁴.

Se ha investigados también el ancho de distribución plaquetario, el cual mide los cambios en la variación de las plaquetas mediante sus cambios morfológicos o formación de pseudópodos, definiéndose como la cuantificación de las variaciones de la forma y tamaño de las plaquetas²⁵, asociándose valores elevados con mortalidad a los 90 días en pacientes con enfermedad aterotrombótica²⁶ y con infarto agudo al miocardio²⁵. Se han realizado estudios donde se analiza de manera conjunta el VPM y PDW con infarto con elevación del ST como factor de riesgo independiente^{27,28}, así como relación con enfermedad coronaria

crónica¹⁶, infarto agudo al miocardio²⁹ y mal pronóstico en pacientes con reperfusión con reactivadores de plasminógeno³⁰. Se reportan estudios donde no se encuentra asociación entre PDW y enfermedad arterial coronaria³¹, infarto agudo al miocardio³² y relación entre VPM y PDW con infarto agudo al miocardio³³. La interacción entre las plaquetas y los leucocitos en la placa de ateroma provoca la agregación de los neutrófilos y por lo tanto contribuye a la aterogénesis, favoreciendo así la unión de plaquetas, encontrándose relación entre el Índice Leuco-VPM (resultado de la división entre los leucocitos y el VPM) y eventos vasculares mayores en pacientes con infarto agudo al miocardio³⁴.

Planteamiento del problema

En México se cuenta con una mortalidad más alta de infarto agudo al miocardio a comparación de países europeos y otros países latinoamericanos, en 2019 la OECD (Organización para la cooperación y desarrollo económico) publico sus indicadores de salud, encontrando a México con 165 muertes por cada 100000 habitantes en cardiopatía isquémica, mostrando así un incremento del 22% en relación a estudios realizados en el 2000, a nivel estatal en baja california se ha observado un incremento en las hospitalizaciones por infarto agudo al miocardio en todos los rangos de edad, así como incremento en la mortalidad de pacientes, en 2019 se cuenta con 20,924 muertes al año, siendo las enfermedades cardiacas la principal causa con 3858 muertes, siendo el principal factor pronostico la terapia de reperfusión temprana, el uso de biomarcadores en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica en los cuales el electrocardiograma no es determinante puede reducir la terapia de reperfusión hasta 3 horas según guías de la Sociedad Española de Cardiología, por lo cual un marcador de uso rápido y accesible podría reducir tiempos en la terapia de reperfusión.

Justificación

Las plaquetas son un componente importante en la enfermedad aterotrombótica, se ha demostrado en diversos estudios su relación con la activación de la misma favoreciendo así su agregación en la placa de ateroma, índices plaquetarios tales como el volumen plaquetar medio y ancho de distribución plaquetario traducen a plaquetas más activas, así como el índice leuco-plaquetario, se muestran como factores que favorecen a la agregación de las mismas, las cuales pudieran identificarse en un estudio de biometría hemática al ingreso al servicio de urgencias, contar con el acceso a un biomarcador rápido y accesible en cualquier unidad con capacidad de brindar atención a un paciente con cardiopatía isquémica como estudio de escrutinio en pacientes con sospecha clínica es de vital importancia para poder ofrecer una terapia de reperfusión oportuna en pacientes candidatos, reduciendo así las complicaciones por retraso al tratamiento y favoreciendo el pronóstico del paciente.

Objetivos

Objetivo General

- Calcular la sensibilidad y la especificidad de los índices plaquetarios al ingreso al servicio de urgencias en pacientes con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo

Objetivos Específicos

- Caracterizar según edad, sexo, antecedente de cardiopatía isquémica, Diabetes mellitus, Hipertensión arterial y Tabaquismo
- Capturar índices plaquetarios a su ingreso VPM, PDW y cálculo de Índice Leuco-VPM
- Comparar los índices plaquetarios entre los pacientes de infarto y no infarto

Hipótesis

H1 Los índices plaquetarios al ingreso son un marcador útil para el diagnóstico de infarto agudo al miocardio

H0 Los índices plaquetarios al ingreso no son útiles como marcador diagnóstico para infarto agudo al miocardio

Material y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional en un periodo comprendido entre Septiembre del 2010 hasta Marzo del 2020 identificándose los valores de VPM, PDW e Índice Leuco-VPM de pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica los cuales cuentan con biometría hemática a su ingreso, se realizó caracterización de pacientes y su relación con factores de riesgo con los índices plaquetarios calculando su media y rango calculando diferencia de variables significativas por U de Mann-Whitney así como curvas de ROC para cada índice plaquetario para determinar su sensibilidad y especificidad.

Población de estudio: Registros de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SICA a su ingreso al servicio de urgencias.

Lugar de realización: Sala de urgencias de Hospital General de Mexicali

Periodo de tiempo: Septiembre del 2010 a Marzo del 2020

Muestreo: A conveniencia

Tamaño de muestra: 462

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo
- Pacientes con biometría hemática a su ingreso
- Pacientes con control de biomarcadores <24hrs (CK-MB, troponinas)

Criterios de exclusión:

- Pacientes trasplantados o bajo terapia de inmunosupresión
- Pacientes con enfermedades infecciosas activas
- Pacientes con neoplasias
- Terapia de reperfusión previa a su ingreso
- Pacientes referidos de Hospital donde se inicia tratamiento
- Enfermedad Renal crónica con valores de Creatinina >4.0mg/dl

Criterios de Eliminación:

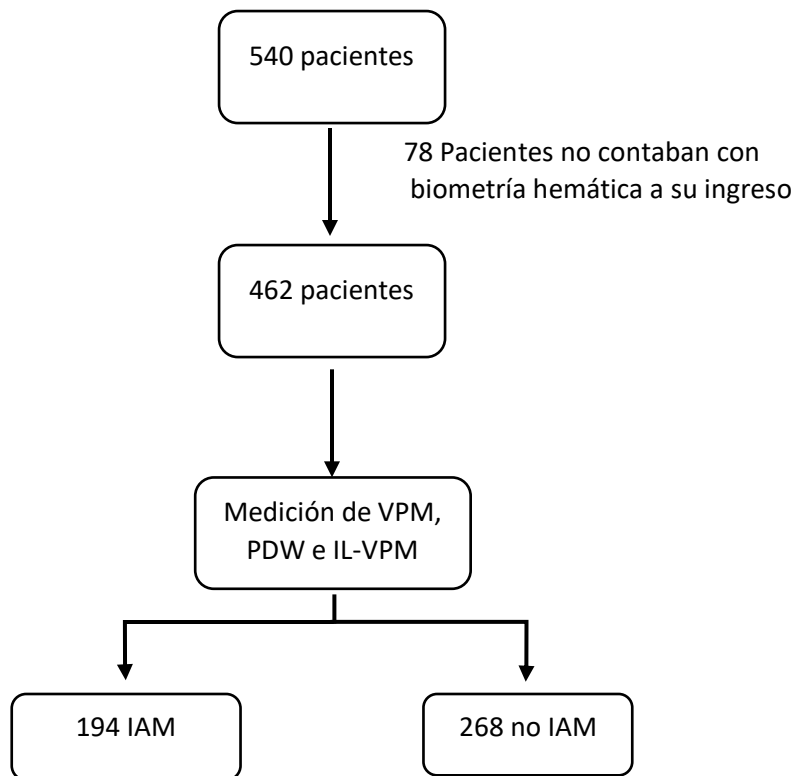
- Pacientes que no cuenten con estudios laboratoriales a su ingreso

Instrumentos de medición

Se utilizó una base de datos donde se registraron pacientes con ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de cardiopatía isquémica, donde se capturo sexo, edad, antecedente de Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, tabaquismo, enzimas cardiacas y datos electrocardiográficos

Caracterización de Variables

Sexo	Cualitativa
Edad	Cuantitativa
Tabaquismo	Cualitativa
Hipertensión Arterial	Cualitativa
Diabetes mellitus	Cualitativa
VPM	Cuantitativa
PDW	Cuantitativa
Índice Leuco-Plaquetario	Cuantitativa
Infarto Agudo al miocardio	Cualitativa



Aspectos estadísticos

Se incluyeron 540 pacientes en el estudio de manera retrospectiva de los cuales se excluyeron 78 debido a que no contaban con biometría hemática a su ingreso. El estudio se realizó con 462 pacientes con diagnóstico infarto agudo al miocardio según los criterios de la Sociedad Española de Cardiología y se midieron volumen plaquetar medio, Ancho de distribución plaquetaria e Índice leuco-plaquetario en todos los pacientes de los cuales se calculó media y rango. Para calcular sensibilidad y especificidad se utilizaron Curvas de ROC por medio de software estadístico XLSTAT y Test de Mann Whitney para diferenciar medianas por ser dos muestras independientes.

Aspectos éticos

Por las características de esta investigación no se requirió del consentimiento informado, únicamente el protocolo se evaluó por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Mexicali, cuyo registro fue 02-01-HGMXL/UR//2021-04-16-286

De acuerdo con el Reglamento de Ley General en Salud en materia de investigación, este estudio se considera con riesgo mínimo.

Resultados

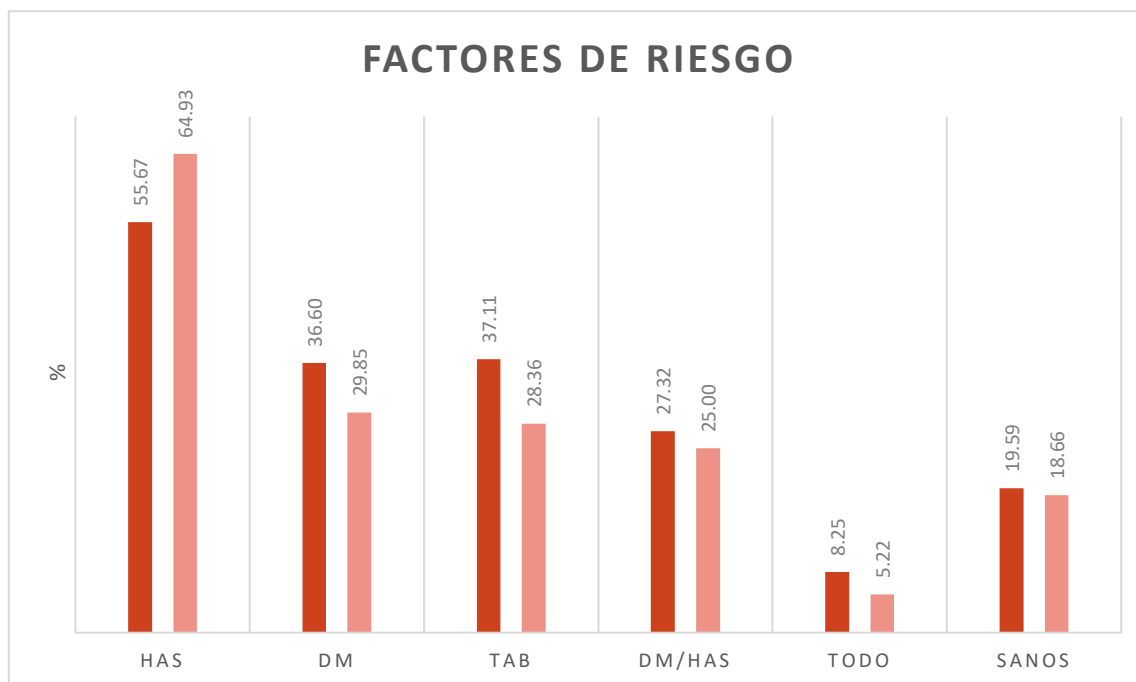
Se incluyeron 462 pacientes en el estudio de los cuales 280 fueron masculinos y 182 femeninos, 194 (42%) pacientes se encontraron con diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio, se midió VPM en pacientes infartados con una media de 7.42 (4 - 16) y en pacientes no infartados con una media de 7.26 (4.1 - 12.3), PDW con una media de 19.1 (12.3 - 31.7) en pacientes infartados y una media de 19.07 (11.2 - 29.3) en pacientes no infartados, índice Leuco-VPM con una media de 1.6 (0.3 - 6.2) en pacientes infartados y una media de 1.2 (0.4 - 3.0) en pacientes no infartados.

Se realizó U de Mann-Whitney para VPM en pacientes hipertensos con una $p=0.9681$, PDW con $p=0.98404$ e Índice Leuco-VPM con $p=0.93624$, en Diabetes Mellitus con VPM 0.89656 , PDW con una $p=0.93264$, e Índice-VPM con una $p=0.99202$, pacientes con tabaquismo positivo con VPM con una $p=0.87288$, PDW con una $p=0.93624$, índice Leuco-VPM con $p=0.93624$

Factor de riesgo	Biomarcador		Media (Rango)	p
HAS	VPM	IAM	7.8 (4 - 12.3)	0.9681
		NO IAM	7.3 (4.1-12.3)	
	PDW	IAM	19.9 (13.6-31.7)	0.9848
		NO IAM	19.3 (13.2-29.3)	
	ILP	IAM	1.5 (0.5-3.2)	0.93624
		NO IAM	1.3 (0.5-3.1)	
DM	VPM	IAM	7.9 (4-12.3)	0.89656
		NO IAM	7.5 (4.1-11.4)	
	PDW	IAM	20.2 (13.6-31.7)	0.93624
		NO IAM	19.6 (14.2-28.6)	
	ILP	IAM	1.5 (0.5-2.7)	0.99202
		NO IAM	1.3 (0.5-2.9)	
TAB	VPM	IAM	7.4 (4.0-16.0)	0.87288
		NO IAM	7.4 (4.1-11.4)	
	PDW	IAM	18.9 (12.3-31.7)	0.93624
		NO IAM	19.2 (14.2-27.9)	
	ILP	IAM	1.8 (0.7-6.3)	0.93624
		NO IAM	1.3 (0.5-2.9)	

Tabla 1

Entre los 194 pacientes diagnosticados con infarto agudo al miocardio se encontraron 140 (72.2%) de sexo masculino y 54 (27.8%) sexo femenino, en cuanto a la prevalencia de factores de riesgo para cardiopatía isquémica se encontró con 108 (55.6%) pacientes infartados con Hipertensión Arterial y 174 (64.9%) pacientes con HAS en no infartados, Diabetes mellitus 71 (36.5%) en pacientes con IAM y 80 (29.8%) en no IAM, tabaquismo en 72 (37%) en pacientes infartados y 76 (28%) en pacientes no infartados.



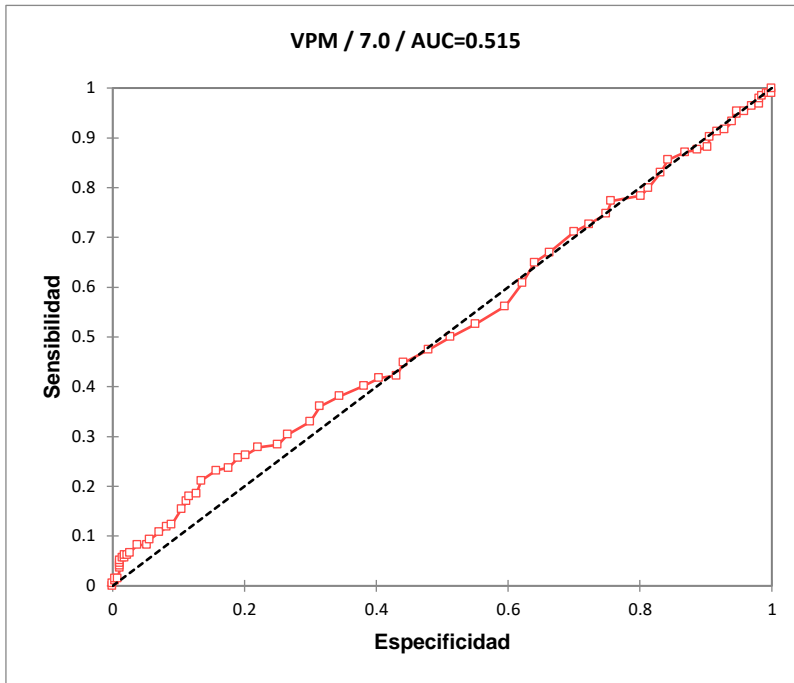
Grafica 1

Se realizó curva de ROC en pacientes con IAM y VPM encontrando un AUC de 0.515 (intervalo de confianza del 95%, 0.040-0.0690 con una $p=0.59$) con un punto de cohorte de 7.0 donde se encuentra con una sensibilidad del 52%, especificidad del 44%, valor predictivo positivo del 41% y valor predictivo negativo del 56%. La curva de ROC para ancho de distribución plaquetaria mostro un AUC de 0.495 (intervalo de confianza del 95%, 0.060-0.49 con una $p= 0.844$) con un punto de cohorte de 18.25, con una sensibilidad de 53% y una especificidad del 44%, con valor predictivo positivo de 41% y valor predictivo negativo del 56%. La curva de ROC para el índice leuco-VPM mostro un AUC 0.682 (intervalo de confianza del 95%, 0.133-0.232 con una $p<0.0001$), con una sensibilidad del 32%, especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 73% y valor predictivo negativo del 65%

Se realizó U de Mann-Whitney en pacientes infartados en los distintos biomarcadores obteniendo en VPM una U de 252236 con Z de 0.53624 con una p de 0.5892, en PDW una U de 25721.5, Z de 0.19346 con una p de 0.8493 y en Índice Leuco-VPM con U de 16575.5, con Z de 6.65094 con una $p < 0.0001$.

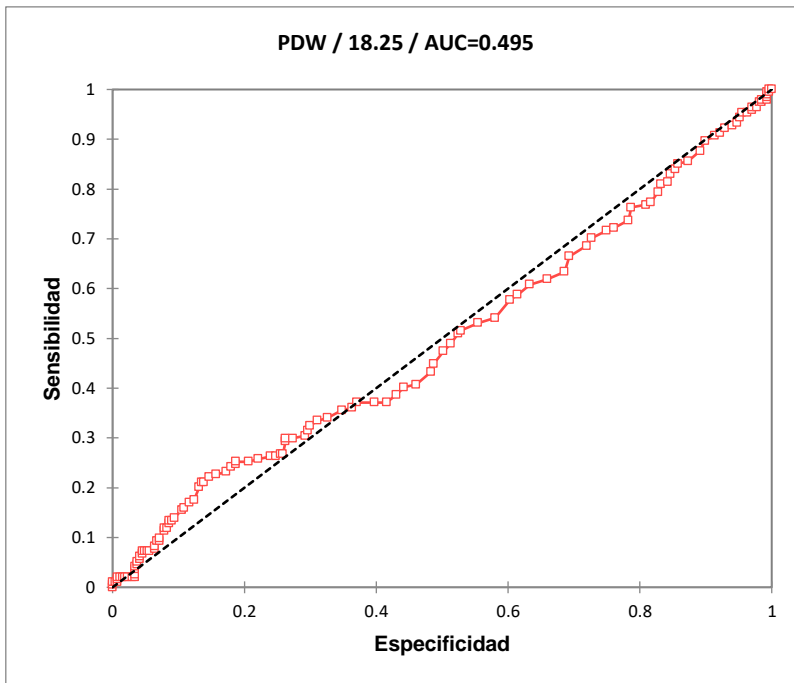
	Punto de Corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	AUC	p
VPM	7	52%	44%	41%	56%	0.515	0.599
PDW	18.25	53%	44%	41%	56%	0.496	0.844
ILP	1.89	32%	91%	73%	65%	0.682	< 0.0001

Tabla 2



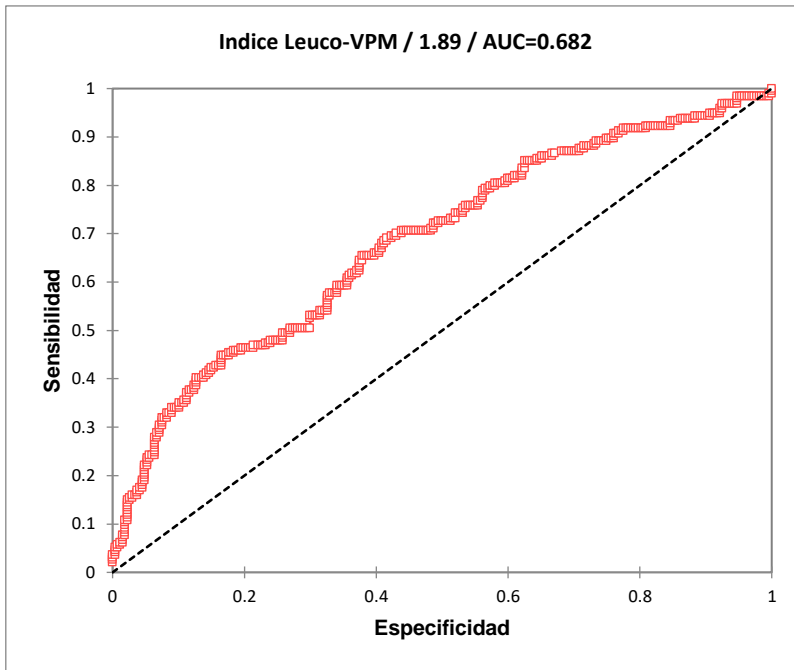
Grafica 2

Curva de ROC para VPM (Volumen Plaquetar Medio) con AUC de 0.515 con un punto de corte de 7.0 con $p = 0.599$



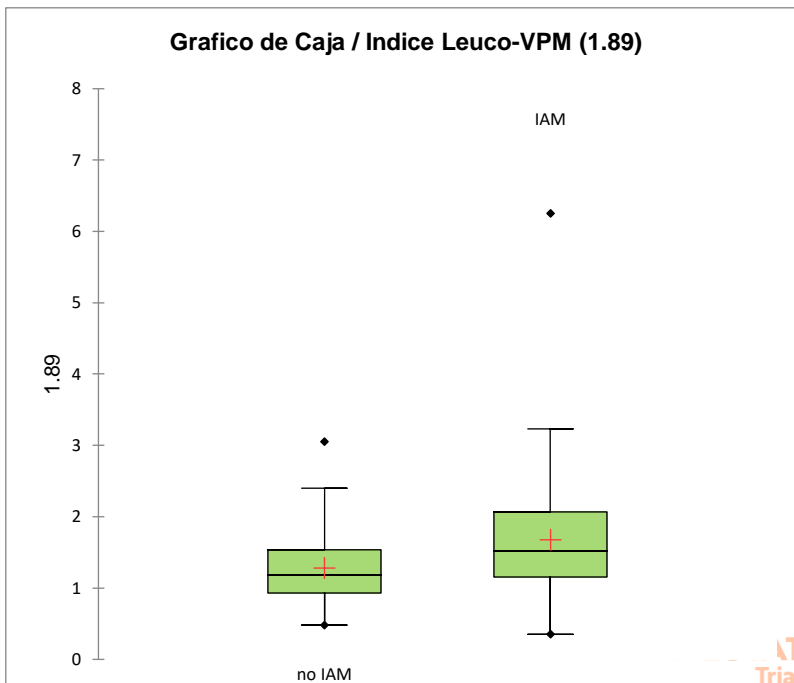
Grafica 3

Curva de ROC para PDW (Ancho de Distribución plaquetaria) con AUC de 0.495 con un punto de corte de 18.25 con $p=0.844$



Grafica 4

Curva de ROC para Índice Leuco-VPM con AUC de 0.682 con un punto de corte de 1.89 con $p < 0.0001$



Grafica 5

Gráfico de cajas con comparación de variables de Índice leuco-VPM en pacientes infartados y no infartados

Discusión

En el estudio realizado no se encontraron diferencias significativas entre los valores de VPM, PDW e Índice Leuco-VPM en pacientes con cardiopatía isquémica aguda y angina estable en relación con los diferentes factores de riesgo documentados (Hipertensión arterial, Diabetes mellitus y Tabaquismo), contrastando esto con estudios previos donde se refería que el tabaquismo favorece la agregación plaquetaria, facilitando así la formación del trombo⁶, sin embargo este estudio no fue realizado con pacientes de control, comparando únicamente pacientes con cuadros de angina e infarto agudo al miocardio. Se encontró por curva de ROC una p significativa en la medición de Índice Leuco-VPM con un punto de cohorte de 1.89 con una sensibilidad del 32% y especificidad del 91% con un VPP del 73% y VPN del 65%, con una p significativa <0.0001, siendo este incremento explicado por la posible interacción entre la placa de ateroma y la agregación de neutrófilos, encontrándose en estudios previos con un punto de corte de 1.17, sin embargo, en ese estudio se encontraron cambios significativos en VPM y PDW³⁴, siendo este último realizado con pacientes con cardiopatía isquémica aguda en comparación con pacientes sanos. Con los hallazgos obtenidos en curva de ROC para índice Leuco-VPM se realizó también U de Mann-Whitney encontrando una diferencia significativa en diferencia de variables para el Índice Leuco-VPM, sin diferencia significativa en VPM y PDW. Una de las carencias en este estudio es que no se utilizó grupo control, incluyendo en este estudio únicamente pacientes con angina estable o inestable e infarto agudo al miocardio, pudiendo ser una de las causas por las cuales no se encontró diferencia entre los grupos evaluados, otro aspecto a considerar es el hecho que la mayoría de estos estudios son realizados en población de Europa y Asia, no encontrándose estudios de índices plaquetarios en población latinoamericana, siendo México uno de los países con mayor mortalidad en cardiopatía isquémica en comparación con países europeos y aun entre otros países latinoamericanos.

Conclusiones

Se concluye en este estudio no se observó una relación entre los diferentes biomarcadores y factores de riesgo en pacientes con infarto agudo al miocardio y cuadros de angina, se encontró diferencia significativa de pacientes con infarto agudo al miocardio y elevación del índice Leuco-VPM comparado con pacientes sin infarto, al ser este uno de los primeros estudios en evaluar los índices plaquetarios en población latinoamericana se considera importante evaluar estos índices en nuestra población, aunque el valor encontrado en este estudio tiene una sensibilidad baja, presenta una especificidad alta, por lo que se podría considerar para descartar cardiopatía isquémica aguda, así mismo se considera la necesidad de realizar más estudios en nuestra población para determinar la utilidad de los índices en pacientes con cardiopatía isquémica aguda, así como estudios con una población control, para determinar si existen diferencias significativas y mayor reactividad de plaquetas según los factores de riesgo descritos para cardiopatía isquémica, sin embargo es importante recalcar la necesidad de biomarcadores para diferenciar pacientes con infarto agudo al miocardio con cuadros de angina.

Bibliografía

- 1.- Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición de universal del infarto. Rev Esp Cardiol. 2019;72(1):72.e1-72.e27.
- 2.- Becerra-Partida EN, Casillas-Torres L, Becerra-Alvarez F. Prevalencia del síndrome coronario agudo en primer nivel de atención. Revista CONAMED. 2020;25(1) 16 – 22.
- 3.- Perez-Cuevas R, Contrera-Sanchez SE, Doubova SV, Garcia-Saiso S, Sarabia-Gonzalez O, Pacheco-Estrella P, et al. Gaps between supply and demand of acute myocardial infarction treatment in Mexico. Salud Publica Mex. 2020;62(5):540-9
- 4.-Ibañez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C. Bueno H, et al. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo al miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2017;70(12):1082.e1-1082.e61.
- 5.-Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of the acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J.2020
- 6.- Raunch U, Osende JI, Fuster Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. Ann Intern Med. 2001;134(3):224-38.
- 7.-Malpartida F, Vivancos R, Urbano C, Mora J. Inflamación y placa inestable. ArchCardiolMex. 2007;17:16 – 22.
- 8.- Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. Eur Heart J. 2001;22(17):1561 – 71.
- 9.- Massberg S, Schulz C, Gawaz M. Role of platelets in the pathophysiology of acute coronary syndrome. Semin Vasc Med. 2003;3(2):147 – 62.
- 10.-Lopez Farre A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Rev Esp Cardiol. 2013;13:2 – 7.
- 11.- 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(8):CR387-92.
- 12.- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Wonkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2010;8(1):148 – 56.
- 13.- Madavi T, Bhole P, Holay MP. Mean platelet volume as a predictor of clinical outcomes in patients of acute myocardial infarction. Int J Res Med Sci. 2019;7(2):388.
- 14.- Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, George B, Krishnan MN. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. Heart Asia. 2016;8(1):16 – 20.

15.- Ding L, Sun L, Wang F, Zhu L, Zhang T, Hua F. Clinical significance of platelet volume and other platelet parameters in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(6):715 – 9.

16.- Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci.*2014;29(4):519 – 26.

17.- Mappangara I, Mappahya AA, Witjaksono S. The comparative and usefulness of platelet distribution width in acute coronary syndrome. *Indones Biomed J.* 2016;8(3):173.

18.- Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC, et al. increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(9):1441 – 3.

19.- Eswaran A, Kunnath AP, Hon GM, Binti Ayob YA, Tharmajan P. Relationship between platelet indices and coronary heart disease in Malaysian population. *Journal of Biomedical Sciences.* 2020;9(3).

20.- Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet.* 1991;338(8780):1409 – 11.

21.- Gawlita M, Wasilewski J, Osadnik T, Regeula R, Bujak K, Gonera M. Mean platelet volume and platelet – large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *Folia Cardiol.*2016;10(6):418 – 22.

22.- Khode V, Sindhur J, Kanbur D, Ruikar K, Nallulwar S. Mean platelet volume and other platelet volume indices in patients with stable coronary artery disease and acute myocardial infarction: A case control study. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(4):272 – 5.

23.- Chu H, Chen W-L, Huang C-C, Chang H-Y, Kuo H-Y, Gau C-M, et al. Diagnostic performance of mean platelet volume for patients with acute coronary syndrome visiting an emergency department with acute chest pain: the Chinese scenario. *Emerg Med J.* 2011;28(7): 569 – 74.

24.- Dedovic V, Zuvkovic I, Mehmedbegovic Z, Zivkovic M, Milasinovic D, Orlic D, et al. Does mean platelet volume and platelet distribution width predict inadequate myocardial reperfusion in primary percutaneous coronary intervention? *Eur Heart J.* 2013;34(suppl 1):P1228-P1228.

25.- Latif RR, Kurniawan LB, Rauf D. Platelet distribution width value as a diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Indones J Clin Pathol Med Lac.* 2018;24(2):112.

26.- Tzur I, Barchel D, Izhakian S, Swarka M, Garach-Jehoshua O, Krutkina E, et al. Platelet distribution width: a novel prognostic marker in an internal medicine ward. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019;9(6):464 – 70.

27.- Alvitigala BY, Azra MAF, Kottahachchi DU, Jayasekera MMPT, Wijesinghe RANK. A study of association between platelet volume indices and ST elevation myocardial infarction. *In t J Cardiol Heart Vasc.* 2018;21:7 – 10.

- 28.- Reddy SK, Shetty R, Marupurus S, Yedavalli N, Shetty K. Significance of platelet volume indices in STEMI patients: A case-control study. *J Clin Diagn Res.*2017;11(4):LC05 – 7.
- 29.-Majumder B, Jain H, Chatterjee S, Kanti T. Study of platelet count and platelet volume indices in the spectrum of coronary artery disease and its clinicopathological correlation. *Nig J Cardiol* 2018;15:63-6
- 30.- Cetin M, Bakirci EM, Baysal E, Tasolar H, Balli M, Cakici M, et al. Increased platelet distribution width is associated with ST-segment elevation myocardial infarction and thrombolysis failure. *Angiology.*2014;65(8):737 – 43.
- 31.- De Luca G, Venegoni L, Iorio S, Secco GG, Cassetti E, Verdoia M, et al. Platelet distribution width and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Platelets.* 2010;21(7):508 – 14.
- 32.- Youssef A, Stevens L, Noiseux N, Gobeli F, Mansour S. Is the mean platelet volume a marker of in-hospital cardiac events in patients admitted with acute myocardial infarction in the current era? *Can J Cardiol.* 2013;29(10):S292 – 3.
- 33.- Paramjit E, Sudhamani S, Sharan A, Pitale S, Roplekar P. Platelet volume indices in patients with acute coronary syndrome. *Int blood res rev.* 2020;1 – 5.
- 34.- Mahran E, Hassan NE, Kamal El-Ddin T, Nagib Kafafy TH. Platelet indices and blood cells ratios in acute coronary syndrome and their predictive values. *J Curr Med Res Pract.* 2020;5(1):57.