

Agregación Plaquetaria, Aterosclerosis y Síndromes Cardiovasculares Agudos

Mercedes E. Mijares

Banco Municipal de Sangre. Esquina de Pirineos, San José. Caracas, Venezuela

Resumen Los síndromes coronarios agudos como la angina inestable, infarto de miocardio y muerte súbita son causados por ruptura de la íntima o erosión de la placa aterosclerótica; el trombo subclínico puede formarse horas o días antes de los síntomas. Los trombos tienen una estructura de capas, con material de diferentes edades, sufren fragmentación intermitente y causan embolización periférica. La interacción inicial de las plaquetas es reversible y su activación ocurre en etapas, al inicio hay agregados flojos con calcio intracelular mínimo; estos procesos de agregación plaquetaria son mediados por la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, que puede captar el fibrinógeno de la superficie del trombo. En las zonas de alto roce (microcirculación, o en regiones con moderada estenosis), la interacción plaqueta-plaqueta se vuelve dependiente del Factor Von Willebrand, la glicoproteína IB y la integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Luego los gránulos de la plaqueta liberan ADP y Tromboxano A₂, lo que aumenta la activación plaquetaria y agrava la obstrucción.

PALABRAS CLAVE Plaquetas, Agregación plaquetaria, Síndrome coronario agudo.

Abstract *PLATELETS AGGREGATION, ATHEROSCLEROSIS AND ACUTE CARDIOVASCULAR EVENTS*

Acute coronary syndromes such as unstable angina, myocardial infarction and sudden death are produced by arterial intima fissures or atheromatous plaque erosion. Subclinical thrombus may be formed hours or days before clinical symptoms appear. Thrombus are structured by layers of different ages and submitted to fragmentation followed by peripheral embolization. Initial interaction between platelets is usually weak and reversible; its activation occurs in sequential stages; initially, aggregation is not strong because of minimal increase of platelet intracellular calcium concentration. The aggregation process is mediated by integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, which can bind fibrinogen onto the thrombus surface. In high shear stress areas, as microcirculation or stenosed zones,

platelet-platelet interaction depends on Von Willebrand factor, glycoprotein IB and integrins $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$; after aggregation, platelet granules release ADP and thromboxane A₂ which in turn activates more platelets aggravating the thrombotic occlusion.

KEY WORDS Platelets, Platelet aggregation, Acute coronary syndromes.

Introducción **D**inámica de la formación del trombo y Síndrome Coronario Agudo (SCA) Los Síndromes Coronarios Agudos (SCA), como la angina inestable, infarto de miocardio y muerte súbita son causados por ruptura de la íntima ¹ o erosión de la placa aterosclerótica, que conduce a la formación de un trombo rico en plaquetas. El análisis post-mortem de los vasos coronarios de pacientes que mueren por SCA muestran la naturaleza dinámica de la formación del trombo; hay evidencia de que el desarrollo de trombos subclínicos puede ocurrir horas o días antes de la aparición de los síntomas. La mayoría de los trombos tienen una estructura de capas, con material de diferentes edades, lo que indica que hay crecimiento episódico por depósito repetido de plaquetas y fibrina. ² Hay evidencia de microémbolos y microinfartos frecuentemente encontrados en los trombos coronarios, lo que indica la fragmentación intermitente del trombo y la embolización periférica. ^{2,3} Los análisis angiográficos revelan la presencia de trombos plaquetarios que se forman en la región post-estenótica de la placa. ² En modelos experimentales, esta región arterial ofrece una condición de flujo dinámico ideal para el crecimiento progresivo de los agregados plaquetarios. ⁴ Sin embargo, estos agregados permanecen inestables y se produce un persistente embolismo de fragmentos del trombo en la microcirculación distal. ⁵ Además, la formación del trombo plaquetario dentro de la placa rota es un proceso dinámico en el cual el tamaño del trombo aumenta y palidece en horas y días, lo que explica las características clínicas inestables e intermitentes del SCA.

Modelos experimentales de trombosis El crecimiento del trombo es dinámico, la fragmentación y embolización del trombo va seguida por una reformación de trombo fresco. La interacción inicial de las plaquetas es reversible con un desarrollo inicial del trombo caracterizado por formación de agregados inestables de plaquetas flojas en las capas superficiales del trombo formado. La activación de las plaquetas dentro del desarrollo del trombo ocurre en etapas y recientes evidencias in vivo demuestran que las plaquetas discoides son capaces de formar agregados flojos con un flujo de calcio intracelular mínimo, las capas iniciales de agregados de plaquetas discoides son manejadas por

cambios en la reología y los procesos de estabilización dependen de la subsecuente generación de agonistas solubles.^{6,7} **Impacto del flujo sanguíneo en la agregación plaquetaria y la formación del trombo** Ha sido reconocido desde hace tiempo que el factor clave regulador de la dinámica del desarrollo del trombo es la reología sanguínea, con alteraciones en el ambiente hemodinámico local, siendo uno de los factores más importantes en la deposición de plaquetas y en el crecimiento del trombo.⁸ Las plaquetas son únicas en su habilidad para formar interacciones adhesivas estables en condiciones de flujo sanguíneo rápido, y en general, la deposición de plaquetas es incrementada en superficies trombogénicas, lo que produce el crecimiento del trombo.⁹ En arterias sanas, el flujo puede ser considerado laminar, con capas adyacentes de fluido sanguíneo paralelos unos a otros, como consecuencia de esto, las plaquetas de la pared del vaso son expuestas a fuerzas hemodinámicas uniformes durante la formación del tapón hemostático inicial. Chr(10) En zonas de roce bajo o intermedio, como el encontrado en venas y arterias más grandes, los procesos de agregación plaquetaria son mediados por la integrina IIB³, la cual en las plaquetas libres de flujo, puede captar el fibrinógeno de la superficie del trombo. Posteriormente, las plaquetas son estimuladas por agonistas solubles generados localmente e incrementan la afinidad del fibrinógeno por la integrina, estabilizando sus puentes. En zonas de alto roce, como en la microcirculación, o en regiones arteriales con moderada estenosis, la interacción plaqueta-plaqueta se vuelve dependiente del Factor Von Willebrand (FVW), con un importante papel de la Glicoproteína IB (GPI) y de la integrina IIB³, promoviendo la formación inicial de agregados de plaquetas discoides. En zonas de roce patológico, como en los vasos con estenosis severa y en zonas de aterotrombosis, la agregación plaquetaria no requiere la función adhesiva de la integrina IIB³ y es mediada exclusivamente por el FVW y la GIB.^{8,10-15} Es importante recalcar que los mecanismos de agregación plaquetaria pueden variar de acuerdo a las condiciones del ambiente. En sitios con placas ateroscleróticas, el flujo experimenta desaceleración al entrar a la estenosis y luego rápida aceleración.^{16,17}

Durante el desarrollo del trombo, las perturbaciones hemodinámicas llevan a la producción de flujo turbulento, con exposición de las plaquetas a rápidos cambios en un complejo ambiente reológico y el grado de perturbación del flujo se correlaciona directamente con la magnitud de la agregación plaquetaria.¹⁸ Es más, en regiones donde las plaquetas experimentan marcadas alteraciones del flujo, sus agonistas se acumulan en las zonas post-estenóticas, aumentando su agregación y activación más allá del sitio de injuria vascular.¹⁹ Contribución de los agonistas solubles y de mecanismos de agregación plaquetaria

dependientes de la reología en el desarrollo del trombo. La agregación plaquetaria dependiente de la reología ocurre entre plaquetas discoides y juega un importante papel en la iniciación y propagación del trombo particularmente en zonas de alto roce o flujo alterado.^{6,18} Durante la fase inicial de la agregación, las plaquetas discoides están en estado de baja activación, evidenciado por mínimo flujo de calcio, mínima desgranulación o cambios morfológicos y en consecuencia, contactos de adhesión entre plaquetas discoides inestables. Los mecanismos de agregación plaquetaria dependientes de la reología, son dependientes de las vías de activación inducidas por la adhesión de la GIB y la integrina IIb³ induciendo una estimulación plaquetaria débil en ausencia de agonistas solubles.^{20,21} Por lo tanto, los agonistas solubles, considerados desde hace mucho tiempo como los iniciadores de la agregación plaquetaria; en realidad juegan un papel secundario pero importante en la estabilización de los agregados formados, particularmente en condiciones de alto roce. La agregación plaquetaria dependiente de agonistas solubles en superficies trombogénicas está asociada con alto flujo de calcio, cambios en la forma de la plaqueta y desgranulación, llevando a la formación de agregados estables.¹⁵ Los gránulos plaquetarios liberan ADP y Tromboxano A₂ lo que aumenta la activación plaquetaria y la estabilidad del trombo, sin embargo, bajo la influencia de las fuerzas hemodinámicas, este trombo permanece inestable y propenso a embolización distal en ausencia de significativa generación de trombina y polimerización de la fibrina. En conclusión, las plaquetas son sensibles y responden a cambios locales en su ambiente hemodinámico. La función de las plaquetas juega un papel central en el inicio y propagación del trombo plaquetario y los agonistas solubles tienen un rol clave en la estabilización de los agregados formados.

Referencias

1. Constantinides P. Plaques fissures in human coronary thrombosis. *J Atheroscler Res* 1966;6:16.
2. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization cumminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
3. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:E114-20.
4. Lowe GD. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci (Lond)* 1986;71:137-46.
5. Dintenfass L. The rheology of blood in vascular disease. *J R Coll Physicians (Lond)* 1971;5:231-40.
6. Maxwell MJ, Westein E, Nesbitt WS et al, Identification of 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood* 2007;109:566-76.
7. Van Gestel MA, Heemskerk JW, Slaaf DW et al. Real-time detection of activation patterns in individual platelets during thromboembolism in

- vivo: differences between thrombus growth and embolism formation. *J Vasc Res* 2002;39:534-43.
8. Mustard JF, Jorgensen L, Hovig T et al. Role of platelets in thrombosis. *Thromb Diath Haemorrh Suppl* 1966;21:131-58.
 9. Turitto VT, Baumgartner HR. Platelet interaction with subendothelium in flowing rabbit blood: effect of blood shear rate. *Microvasc Res* 1979; 17:38-54.
 10. Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:783-91.
 11. Ikeda Y, Handa M, Kawano K et al. The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. *J Clin Invest* 1991;87:1234-40.
 12. Tsuji S, Sugimoto M, Miyata S et al. Real time analysis of mural thrombus formation in various platelet aggregation disorders; distinct shear dependent role of platelet receptors and adhesive proteins under flow. *Blood* 1999;94:968-75.
 13. Ruggeri ZM, Orje JN, Habermann R et al. Activation-independent platelet adhesion and aggregation under elevated shear stress. *Blood* 2006;108:1903-10.
 14. Ni H, Denis CV, Subbarao S et al. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willbrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest* 2000;106:385-92.
 15. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood* 2007;109:5087-95.
 16. Buchanan JR, Kleinstreuer C. Stimulation of particle-hemodynamics in a partially occluded artery segment with implications to the initiation of microemboli and secondary stenoses. *J Biomech Eng* 1998;120:446-54.
 17. Hyun S, Kleinstreuer C, Archie JP Jr. Hemodynamics analyses of arterial expansions with implications to thrombosis y restenosis. *Med Eng Phys* 2000;22:13-27.
 18. Nesbitt W, Westein E, Tovar López FJ et al. Identification of a new shear dependent platelet adhesion mechanism driving thrombus growth. *Nat Med* 2009;15:665-73.
 19. Folie BJ, McIntire LV. Mathematical analyses of mural thrombogenesis. Concentration profiles of platelets-activating agents and effects of viscous shear flow. *Biophys J* 1989;56:1121-41.
 20. Mazzucato M, Pradella P, Cozzi MR et al. Sequential cytoplasmic calcium signal in 2-stage platelet activation process induced by the glycoprotein Ib α mechanoreceptor. *Blood* 2002;100:2793-800.
 21. Nesbitt W, Kulkarni S, Guliano S et al. Distinct glycoprotein Ib/V/IX and integrin α IIb β 3-dependent calcium signals cooperatively regulate platelet adhesion under flow. *J Bio Chem* 2002;277:2965-72.