

Asociación entre el volumen plaquetario medio y la resistencia a aspirina e inhibidores del receptor p2y12 en pacientes ancianos con síndrome coronario agudo

Association between Mean Platelet Volume and Resistance to Aspirin and P2Y12 Receptor Inhibitors in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome

DANIEL A. CHIRINO NAVARTA¹, GRACIELA TREJO¹, MARIELA LEONARDI¹, CLAUDIA CRUDO², MIRTA ARIAS², FRANCISCO TELLECHEA¹, MARÍA LUISA RODRÍGUEZ VÁZQUEZ¹, CLAUDIO DIZEO¹

RESUMEN

Introducción: La resistencia a antiagregantes y el volumen plaquetario medio (VPM) son predictores de eventos en el síndrome coronario agudo (SCA). La asociación entre ambos ha sido poco estudiada.

Objetivos: Evaluar si existe asociación entre la resistencia a la aspirina (AAS) e inhibidores del receptor P2Y12 (iP2Y12) y el VPM en pacientes mayores de 65 años con SCA.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de SCA. Se dividieron en: grupo 1 (resistencia a ambos antiagregantes), grupo 2 (a uno de los antiagregantes) y grupo 3 (a ningún antiagregante). Se midió la agregación plaquetaria entre las 12 y 24 horas poscarga (por *light transmission aggregometry*). Se consideró resistencia a iP2Y12 a un porcentaje máximo de agregación (PMA) con ADP > 60% y a la AAS a un PMA con ARA > 20%. En el seguimiento se consideró el punto final combinado de muerte global y reinternación cardiovascular.

Resultados: Se incluyeron 195 pacientes que recibieron AAS e iP2Y12 (120 recibieron clopidogrel y 75 ticagrelor); grupo 1 (19%), grupo 2 (34,4%) y grupo 3 (46,6%). El VPM se asoció a la resistencia a ambos antiagregantes (OR 1,02 (IC 95% 1,01-1,05), p = 0,03. A su vez, el VPM y el GRACE fueron predictores independientes del punto combinado (HR 1,03 (IC 95% 1,01-1,07), p = 0,04 y HR 1,02 (IC 95% 1,01-1,04), p = 0,02), respectivamente.

Conclusiones: El VPM se asoció a la presencia de resistencia a ambos antiagregantes. En el seguimiento el VPM y el score GRACE fueron predictores del punto combinado.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo - Volumen plaquetario medio - Inhibidores de agregación plaquetaria - Receptores purinérgicos P2Y12

ABSTRACT

Background: Antiplatelet resistance and mean platelet volume (MPV) are event predictors in acute coronary syndrome (ACS). However, the association between both has been poorly studied.

Objective: The aim of this study was to evaluate the association between MPV and resistance to aspirin (ASA) and P2Y12 receptor inhibitors (P2Y12i) in elderly patients with ACS.

Methods: Patients over 65 years old with diagnosis of ACS were included in the study. They were divided into group 1 (resistance to both antiplatelet agents), group 2 (resistance to one antiplatelet agent) and group 3 (no resistance to antiplatelet agents). Platelet aggregation was measured between 12 and 24 hours postload (by light transmission aggregometry). Resistance to P2Y12i was considered as maximum percentage of aggregation (MPA) with adenosine diphosphate (ADP) >60% and resistance to ASA as MPA with arachidonic acid (ARA) >20%. The composite endpoint of global death and cardiovascular re-hospitalization was considered during follow-up.

Results: One hundred and ninety five patients included in the study received ASA and P2Y12i (120 received clopidogrel and 75 ticagrelor). Nineteen percent of patients belonged to group 1, 34.4% to group 2 and 46.6% to group 3. Mean platelet volume was associated with resistance to both antiplatelet agents [OR 1.02 (95% CI 1.01-1.05), p=0.03], while MPV and the GRACE score were independent predictors of the composite endpoint [HR 1.03 (95% CI 1.01-1.07), p=0.04] and [HR 1.02 (95% CI 1.01-1.04), p=0.02], respectively.

Conclusions: Mean platelet volume was associated with the presence of resistance to both antiplatelet agents. During follow-up, MPV and the GRACE score were predictors of the composite endpoint.

Key words: Acute Coronary Syndrome - Mean Platelet Volume - Platelet Aggregation Inhibitors - Receptors, Purinergic P2Y12

REV ARGENT CARDIOL 2019;87;266-272. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i4.14678>

Recibido: 28/01/2019 - Aceptado: 10/05/2019

Dirección para separatas: Daniel A. Chirino Navarta. La Rioja 951. CABA - e-mail: Daniel.chirino@hotmail.com

¹ Servicio de Cardiología de la Unidad Asistencial Por Más Salud Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

² Servicio de Laboratorio de Hematología. Hospital César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

INTRODUCCIÓN

En el síndrome coronario agudo (SCA) el mecanismo fisiopatológico principal es la activación, adhesión y posterior agregación plaquetaria luego de la rotura de placa (1-2). La doble antiagregación con aspirina (AAS) y un inhibidor del receptor P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) ha demostrado reducir las complicaciones trombóticas, por lo que se ha convertido en el pilar del tratamiento del SCA (3-4). Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes presentan reactividad plaquetaria aumentada (RPA) a pesar del tratamiento antiagregante con AAS y/o clopidogrel. (5-6) También se ha observado RPA con ticagrelor (7) y al prasugrel (8). Esta falta de inhibición de la actividad plaquetaria *in vitro*, denominada resistencia a antiagregantes, se ha asociado a un mayor riesgo de eventos trombóticos. (6, 9, 10)

A su vez, la mayor reactividad plaquetaria se asocia a un aumento del volumen plaquetario (2) y se han encontrado niveles mayores de factores procoagulantes y mayor expresión de glicoproteínas Ib y IIb/IIIa en pacientes con volumen plaquetario medio (VPM) aumentado. (11, 12) Por otro lado, el VPM se encuentra incrementado en pacientes con infarto agudo de miocardio respecto a controles y ha resultado ser predictor tanto de mortalidad como de otros eventos cardiovasculares en pacientes con SCA. (13, 14)

También se ha evidenciado que el VPM se incrementa con la edad en pacientes con enfermedad coronaria. (15) La asociación entre el VPM y la resistencia a los antiagregantes ha sido poco estudiada en pacientes ancianos. El objetivo primario de este estudio es evaluar si existe asociación entre el VPM y la resistencia a la doble antiagregación en pacientes mayores de 65 años con SCA. Además, se plantea como objetivo secundario evaluar si estos parámetros se asocian a eventos que ocurrieron durante el seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico donde se incluyeron pacientes internados en unidad coronaria desde enero de 2014 a julio de 2017 con diagnóstico de SCA, mayores de 65 años a los que se les realizó tratamiento con AAS y carga de un iP2Y₁₂. Los criterios de exclusión fueron la imposibilidad de realizar medición de VPM o de agregación plaquetaria dentro de los tiempos requeridos y no recibir carga de iP2Y₁₂. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la presencia de resistencia a los antiagregantes: grupo 1, con resistencia a ambos antiagregantes; grupo 2, con resistencia a uno de los antiagregantes, y grupo 3, sin resistencia a los antiagregantes.

Tratamiento antiplaquetario

Todos los pacientes fueron tratados con AAS y carga de iP2Y₁₂ al ingreso. La decisión de utilizar clopidogrel o ticagrelor, así como las dosis de carga de los antiagregantes, se realizó según el criterio del médico tratante. El servicio de Cardiología de la Institución sugiere seguir las recomendaciones de las guías tanto de SCA sin elevación del ST (3), como con elevación del ST. (4)

Extracción de muestras

En el laboratorio de ingreso se les realizó hemograma con recuento de plaquetas y VPM en una muestra de sangre venosa anticoagulada en EDTA, utilizando un contador hematológico Sysmex XT-2000i.

La agregación plaquetaria *in vitro* se realizó entre las 12 y las 24 horas poscarga del iP2Y₁₂ (clopidogrel o icagrelor) y AAS. Las muestras se procesaron dentro de las 4 horas de la extracción utilizando el método de *light transmission aggregometry* (LTA) en un equipo AggRAM aggregometer® (Helena Laboratories). El fundamento del método consiste en medir el promedio de la agregación plaquetaria proveniente de la diferencia de densidad óptica que hay entre el plasma rico en plaquetas (PRP) y el plasma pobre en plaquetas (PPP) cuando se agrega un agonista. Para evaluar la reactividad plaquetaria a la AAS se utilizó el ácido araquidónico (ARA) en una concentración de 500 µg/ml, y para los iP2Y₁₂ se utilizó el adenosín difosfato (ADP) en una concentración de 10 µM. Se consideró resistencia a iP2Y₁₂ al porcentaje máximo de agregación (PMA) con ADP > 60% y a la AAS a un PMA con ARA > 20%.

Seguimiento

El seguimiento que se realizó a los pacientes dados de alta se llevó a cabo mediante seguimiento telefónico o por entrevista médica. Se consideró el punto final combinado de muerte por cualquier causa y reintervención cardiovascular (por SCA, insuficiencia cardíaca, arritmias y revascularización).

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media $\pm$ desvío estándar y las categóricas como porcentaje. Las comparaciones entre los tres grupos de variables continuas se realizaron mediante el test de análisis de varianza (ANOVA), cuando la distribución fue normal, y mediante el test de Kruskal-Wallis cuando la distribución fue no normal. Para las comparaciones de variables categóricas se utilizó el test de χ^2 .

Para evaluar la asociación entre VPM y la resistencia a antiagregantes se realizó análisis univariado utilizando como variable dependiente el grupo 1 (resistencia a ambos antiagregantes) y como variables independientes el VPM como variable continua, el score GRACE y otras variables conocidas asociadas a resistencia como la creatininemia, la glucemia, el índice leuco-glucémico (índice L/G), el sexo femenino, el antecedente de diabetes y de dislipidemia (7, 10). Posteriormente se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística analizando en conjunto las variables que fueron significativas en el univariado.

Para establecer la capacidad de discriminación del VPM y predecir la resistencia a ambos antiagregantes se construyó una curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), a fin de determinar el área bajo la curva (ABC) y el punto de corte.

Para el seguimiento se realizó el análisis univariado para el punto combinado utilizando el VPM, el score GRACE y el índice L/G como variables continuas y el grupo 1 y el uso de clopidogrel como variables categóricas. Las variables que presentaron asociación significativa fueron analizadas en un modelo multivariado mediante el método de regresión de Cox para establecer los predictores independientes del punto combinado, informando el Hazard Ratio (HR) con el correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Además, se analizó la sobrevida libre de eventos mediante curvas de Kaplan-Meier. Por último, se calculó ABC para evaluar la capacidad de discriminación para el punto combinado del VPM. Se consideró significativa un valor de $p < 0,05$. Para el análisis general se utilizó el *software* Statistix 7 y para la curva ROC el EpiData 3.1.

RESULTADOS

Durante el período del estudio ingresaron 287 pacientes, de los cuales 50 fueron excluidos por no haberse podido realizar alguna de las mediciones, y 42 por no haber recibido carga de iP2Y12, por lo que finalmente fueron incluidos 195 pacientes (40 SCA con elevación ST y 155 SCA sin elevación del ST). La edad fue de 74 ± 7 años y el 43% fueron mujeres. El 100% recibió carga de AAS y de iP2y12 (120 recibieron clopidogrel y 75 ticagrelor). Dosis de AAS: el 84,6% (n = 165) recibió carga de 200 mg y el resto de 300 mg. Dosis de clopidogrel: el 76,1% (n = 95) recibió carga de 600 mg y el 20,9% (n = 25)

recibió 300 mg. Todos los pacientes que recibieron ticagrelor, tuvieron carga de 180 mg.

El 19% (n = 37) de los pacientes presentó resistencia a ambos antiagregantes (grupo 1), el 34,4% (n = 67) presentó resistencia a uno de los antiagregantes (grupo 2) y el 46,7% (n = 91) no presentó resistencia a ningún antiagregante. En el grupo 2, la mayoría de los pacientes presentaron resistencia a la AAS (n = 50), mientras que 17 pacientes presentaron resistencia a iP2Y12 (13 a clopidogrel y 4 a ticagrelor). La prevalencia en toda la población de resistencia a la AAS fue de 42,9%, al clopidogrel 36,6% y al ticagrelor 13,3%.

En la Tabla 1 se muestran las características basales de la población. Se destaca que los pacientes del

	Grupo 1 (n = 37)	Grupo 2 (n = 67)	Grupo 3 (n = 91)	P
Edad (años)	74 $\pm$ 7	73 $\pm$ 7	72 $\pm$ 6	0,28
Mujeres - n (%)	21 (56,7)	27 (40,2)	36 (39,5)	0,06
Hipertensión - n (%)	31(83,7)	52 (77,6)	73 (80,2)	0,74
Diabetes - n (%)	12 (32,4)	16 (23,8)	24 (26,3)	0,7
Dislipidemia - n (%)	19 (24,3)	38 (56,7)	54 (59,3)	0,7
Tabaquista actual - n (%)	6 (16,2)	10 (14,9)	24 (26,3)	0,3
Infarto previo -n (%)	3 (8,1)	10 (14,9)	10 (10,9)	0,1
Angioplastia previa - n (%)	3 (8,1)	10 (14,9)	10 (10,9)	0,1
CRM previa - n (%)	2 (5,4)	12 (17,9)	10 (10,9)	0,15
Laboratorio gral.				
– Hto. (%)	37 $\pm$ 4	38 $\pm$ 4	38 $\pm$ 5	0,65
– GB (ml)	8.787 $\pm$ 2.871	8.729 $\pm$ 3.600	7.800 $\pm$ 2.800	0,1
– Gluc (mg/dL)	138 $\pm$ 38	134 $\pm$ 38	123 $\pm$ 34	0,08
– Índice leuco/glucémico	1.287 $\pm$ 812	1.236 $\pm$ 1.000	951 $\pm$ 514	0,02
– Uremia (mg/dL)	51 $\pm$ 26	44 $\pm$ 23	42 $\pm$ 18	0,37
– Creatininemia (mg/dL)	1,03 $\pm$ 0,67	1,11 $\pm$ 0,62	1,03 $\pm$ 0,66	0,12
Plaquetas				
– Rto. plaquetas (x103/mm ³)	216 $\pm$ 34	206 $\pm$ 54	204 $\pm$ 43	0,07
– VPM (fL)	10,9 $\pm$ 0,3	10,6 $\pm$ 0,4	10,2 $\pm$ 0,5	0,04
Agregación plaquetaria				
PMA con ARA (%)	48,3 $\pm$ 21,7	33,8 $\pm$ 18,2	16,8 $\pm$ 5,3	
PMA con ADP (%)	74,3 $\pm$ 6,5	53,1 $\pm$ 16,7	43,4 $\pm$ 14,4	
GRACE	142 $\pm$ 30	138 $\pm$ 32	131 $\pm$ 27	0,04
Diagnóstico ingreso				
– SCASEST- n (%)	25 (67,5)	54 (80,6)	76 (83,5)	0,12
Tratamiento antiplaquetario				
AAS-n (%)	37 (100)	67 (100)	91 (100)	
Clopidogrel - n (%)	31 (83,7)	41 (61,2)	47 (51,6)	0,003
Ticagrelor - n (%)	6 (16,3)	26 (28,8)	44 (48,4)	0,003
Tratamiento concomitante				
Betabloqueantes				
Estatinas	30 (81)	58 (86,5)	78 (85,7)	0,49
IECA o ARAII**	34 (91,8)	62 (92,5)	84 (92,3)	0,54
Omeprazol	30 (54)	40 (59,7)	54 (59,3)	0,76
	1 (2,7)	3 (4,4)	2 (2,1)	0,23

Tabla 1. Características basales de la población

**IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II:

grupo 1 presentaron mayor VPM ($10.9 \pm 0,3$ versus $10,6 \pm 0,4$, versus $10,2 \pm 0,5$ fL, $p = 0,04$), mayor *score* GRACE (142 ± 30 versus 138 ± 32 versus 131 ± 27 , $p = 0,04$) y mayor uso de clopidogrel ($83,7\%$ versus $61,2\%$ versus $51,6\%$, $p = 0,003$) que los grupos 2 y 3. Por otro lado, los pacientes que presentaron resistencia a algún antiagregante (grupos 1 y 2) presentaron mayor índice leuco-glucémico (índiceL/G) que los pacientes que no presentaron resistencia (1.287 ± 812 versus 1.236 ± 1.000 versus 951 ± 514 , $p = 0,02$).

En la Tabla 2 se muestra análisis univariado y multivariado para la presencia de resistencia a ambos antiagregantes. El VPM y el tratamiento con clopidogrel fueron predictores independientes de resistencia a ambos antiagregantes (OR 1,02 (1,01-1,04), $p = 0,02$) y (4,11 (1,62-10,4), $p < 0,01$), respectivamente. El VPM presentó un ABC de 0,62 (IC 95% 0,51-0,72) y se estableció un punto de corte de VPM $> 10,7$ fL, presentando un OR 2,71 (IC 95% 1,25-5,87), $p = 0,01$, ajustado con tratamiento con clopidogrel (Figura 1).

Seguimiento y eventos

El seguimiento promedio fue de 259 ± 170 días. El punto combinado se encontró en el 10,3% de los pacientes ($n = 20$), con una mortalidad del 2,56% ($n = 5$). El VPM y el GRACE fueron predictores independientes (HR 1,03 (IC 95% 1,01-1,07), $p = 0,04$ y HR 1,02 (IC 95% 1,01-1,04), $p = 0,02$), respectivamente (Tabla 3).

El ABC del VPM para predecir el punto combinado fue de 0,75 (IC 95% 0,65-0,85) y se estableció un punto de corte de VPM $> 10,6$ fL. En el análisis ajustado por GRACE el VPM $> 10,6$ presentó un HR de 3,82 (IC 95% 1,20-7,31), $p = 0,01$. En la Figura 2 se muestra la curva de kaplan-Meier del VPM $> 10,6$ fL respecto al punto combinado.

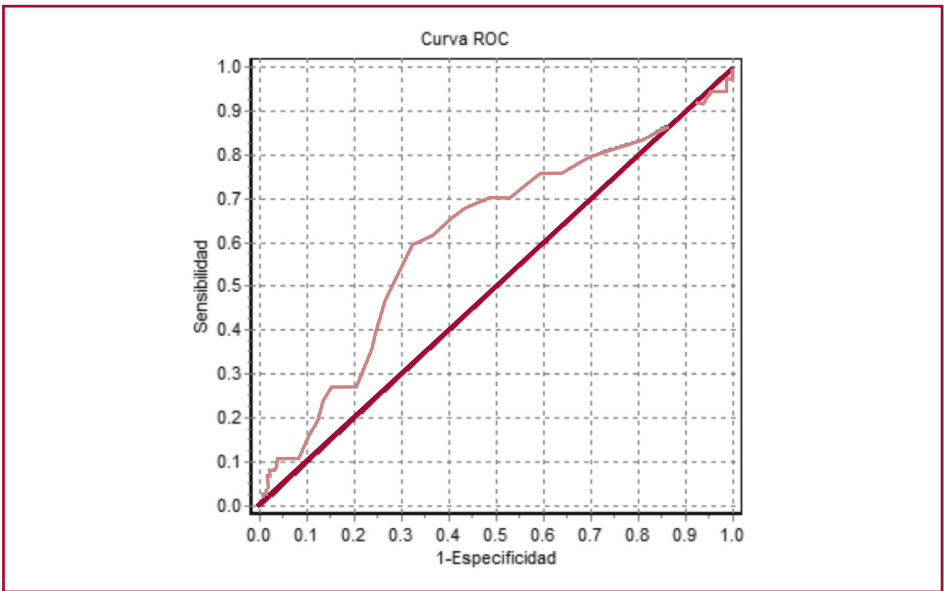
Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Tabla 2. Factores asociados a resistencia a ambos antiagregantes: Análisis univariado y multivariado

	OR (IC 95%)	Univariado p	OR (IC 95%)	Multivariado p
VPM	1,03 (1,01-1,05)	0,02	1,02 (1,01-1,04)	0,02
Rto. plaquetas	1,00(0,99-1,00)	0,3	–	
Glucemia	1,001 (0,99-1,01)	0,12	–	
Creatininemia	1,01 (1,00-1,03)	0,08	–	
Índice L/G	1,01 (1,00- 1,01)	0,12	–	
Mujeres	2,17 (1,03-4,56)	0,04	2,01 (0,99-4,67)	0,08
GRACE	1,01 (1,001-1,02)	0,04	1,00 (0,99-1,02)	0,12
Uso de clopidogrel	4,51 (1,74-11,6)	$< 0,01$	4,11 (1,62-10,4)	$< 0,01$
Diabetes	1,31 (0,62-2,77)	0,48	–	
Dislipidemia	0,76 (0,37-1,55)	0,44	–	

Fig. 1. Curva ROC. VPM para predecir resistencia a ambos antiagregantes
Se estableció un punto de corte de VPM $> 10,6$ fl. OR 2,71 (IC 95% 1,25-5,87), $p = 0,01$.



	HR (IC95%)	Univariado p	HR (IC95%)	Multivariado p
VPM	1,05 (1,02-1,10)	0,03	1,03 (1,01-1,07)	0,04
GRACE	1,03 (1,01-1,09)	0,03	1,02 (1,01-1,04)	0,02
Grupo 1	2,10 (1,08-3,95)	0,04	1,23 (0,98-2,43)	0,3
Índice L/G	1,00 (0,98-1,07)	0,08	–	
Uso de clopidogrel	0,89 (0,65-1,83)	0,7	–	

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para el punto combinado

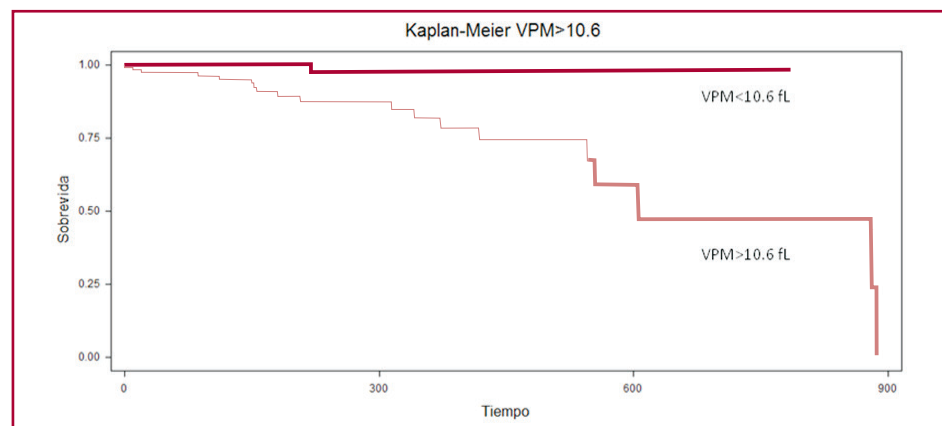


Fig. 2. Curva Kaplan-Meier. VPM > 10,6 fL para el punto combinado

DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la asociación entre el VPM y la presencia de resistencia a la AAS y a los iP2Y12 (clopidogrel y ticagrelor) en pacientes mayores de 65 años con SCA. Encontramos que el VPM se asocia a la presencia de RPA poscarga de AAS e iP2Y12 y, además, es un factor de riesgo independiente de resistencia a ambos antiagregantes. Sin embargo, la capacidad de discriminación del VPM para predecir resistencia a ambos antiagregantes fue pobre (ABC 0,61).

Nuestros hallazgos concuerdan con trabajos de otros autores. Uzel et al (16) evaluaron la relación entre la respuesta al clopidogrel y el VPM en 185 pacientes internados por SCA y encontraron que el VPM fue predictor de RPA con una moderada capacidad de discriminación (ABC 0,70). En este sentido, Jakl et al (17) presentaron resultados similares en 190 pacientes con SCA, donde el VPM se asoció a resistencia a la doble antiagregación (AAS y clopidogrel).

En un estudio de casos control que evaluó pacientes sometidos a angioplastia luego de un SCA con y sin trombosis temprana intrastent, (18) el VPM se asoció a mayor reactividad plaquetaria en ambos grupos. Choi et al (19) presentaron hallazgos similares en 208 pacientes sometidos a angioplastia luego de un SCA. También se encontró esta asociación en pacientes con angina estable. (20) Estos estudios presentan diferencias con el nuestro. Por un lado, nuestros pacientes son más añosos (la edad promedio de los estudios pre-

sentados no supera los 68 años) y por otro, ninguno de los estudios citados fue utilizado el ticagrelor, mientras que, en nuestra población, el 38% fue tratado con ese fármaco.

En un estudio reciente Verdoia et al. (21) no encontraron asociación significativa entre el VPM y la resistencia a AAS, Clopidogrel ni ticagrelor en 487 pacientes seguidos luego de un SCA.

Una diferencia importante con los trabajos mencionados es el tiempo en el que se realizaron las mediciones. En la mayoría la agregación fue medida entre los 3° y 5° días luego del inicio del tratamiento, mientras que en el de Verdoia fue evaluada luego del mes.

Nosotros evaluamos la reactividad plaquetaria poscarga entre las 12 y 24 horas posteriores a la dosis de carga, como han hecho otros autores. (22, 23) Por otro lado, utilizamos el método de LTA, que es el que clásicamente se ha utilizado para medir actividad plaquetaria. (5, 24) Los estudios mencionados han utilizado otros métodos desarrollados más recientemente –como el *VerifyNow*®– que han sido validados y utilizados en numerosos trabajos. (23, 24)

Encontramos que más de la mitad de los pacientes presentaron resistencia, al menos, a un antiagregante. Aproximadamente el 42% presentó resistencia a la AAS, el 34% al clopidogrel y el 13% al ticagrelor. Previamente se han reportado tasas muy variables de resistencia a AAS entre el 5 y 57%, (25) y al clopidogrel, entre el 4 y el 68%. (24) Respecto al ticagrelor, se ha informado la presencia de resistencia entre el 3 y el 13% (7, 26).

Numerosos estudios han reportado que la presencia de RPA se asocia a mayor riesgo de eventos cardiovasculares. (9, 24) En este trabajo la resistencia a ambos antiagregantes se asoció a la presencia del punto combinado en el análisis univariado, mientras que el multivariado quedó anulado por el VPM y el *score* GRACE. En este sentido, un metaanálisis que incluyó más de 26 mil pacientes encontró que al ajustar por confundidores, la RPA no se asoció en forma significativa a un aumento del riesgo de eventos. (27) Además, los trabajos randomizados de grandes dimensiones no pudieron demostrar que el tratamiento guiado por la reactividad plaquetaria resultara en una reducción de eventos. (22, 28)

Por último, el VPM fue un predictor independiente del punto combinado, con un aceptable poder de discriminación (ABC 0,75). Nuestro grupo ha reportado el valor pronóstico de eventos del VPM en pacientes añosos con SCA. (14) Estos resultados están en sintonía con los hallazgos de numerosos estudios. (13, 29) Además, el hecho de que sea medido en el hemograma de rutina y no genere un costo adicional, hace que sea atractivo como marcador de eventos cardiovasculares en el seguimiento.

Este trabajo se suma a la serie de estudios que muestran relación entre el VPM y la resistencia a antiagregantes. Se ha observado que las plaquetas más grandes presentan mayor nivel de tromboxano A2 por unidad, mayor expresión de receptores GP IIb-IIIa y mayor presencia de plaquetas reticuladas que las plaquetas pequeñas (11,12, 28, 30). Esto podría explicar en parte esta asociación. Sin embargo, el hecho de que el VPM se asocia en forma independiente al riesgo de eventos y no así la resistencia a antiagregantes, pone en evidencia que el mecanismo fisiopatológico por el cual el VPM es un factor de riesgo no está aún dilucidado.

Limitaciones

Se trata de un estudio de pequeñas dimensiones, realizado en un solo centro que atiende exclusivamente a pacientes ancianos (es un efector propio del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, PAMI- Argentina). El método por el que se midió la reactividad plaquetaria, si bien es el clásico de LTA, requiere que el procesamiento se haga dentro de las 4 horas de la extracción, lo que produjo que muchos pacientes no pudieran ser incluidos.

CONCLUSIONES

En la población estudiada la presencia de resistencia a AAS e iP2Y12 fue alta. El VPM se asoció a la presencia de resistencia a ambos antiagregantes. En el seguimiento, el VPM y el *score* GRACE fueron predictores del punto combinado, pero no así la presencia de resistencia a los antiagregantes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vilarinho JO, Esper R, Badimón JJ. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol* 2004;4:13G-24G.
2. Davi PG. Platelet activation and atherothrombosis. *Engl J Med*. 2007;357:2482-94. <http://doi.org/b5vkv3>
3. Navarro Estrada JL, Constantin I, González N, Bazzino O, Charrask A, Duronto E y cols. Consenso para el manejo de pacientes con Síndrome Coronario Agudo sin Supradesnivel del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto de Miocardio sin elevación del ST) Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;81(Supl.1):1-44.
4. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(Supl.4):1-47.
5. Siller-Matula JM, Trenk D, Schrör K, Gawaz M, Kristensen SD, Storey RF, et al. Response Variability to P2Y12 Receptor Inhibitors: Expectations and Reality. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1111-28. <http://doi.org/f5kq2n>
6. Zhou Y, Wang Y, Wu Y, Huang C, Yan H, Zhu W, et al. Individualized dual antiplatelet therapy based on platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17:1-13. <http://doi.org/gbjvhn>
7. Verdoia M, Sartori C, Pergolini P, Nardin M, Rolla R, Barbieri L, et al. Prevalence and predictors of high-on treatment platelet reactivity with ticagrelor in ACS patients undergoing stent implantation. *Vascul Pharmacol* 2016;77:48-53. <http://doi.org/f79rnd>
8. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, Barnay P, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:467-73. <http://doi.org/bp7tw7>
9. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23. <http://doi.org/cmr33k>
10. Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management. *J Interv Cardiol* 2006;19:439-48. <http://doi.org/fbdww3>
11. Senaran H, Ileri M, Altinbaş A, Koşar A, Yetkin E, Öztürk M, et al. Thrombopoietin and Mean Platelet Volume in Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-8. <http://doi.org/cpbm5b>
12. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczak GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90. <http://doi.org/cn5hbt>
13. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56. <http://doi.org/cptq5b>
14. Chirino Navarta D, Monteros A, Baglioni F, Murua A, Leonardi M, Trejo G, et al. Volumen plaquetario medio como marcador pronóstico en pacientes con síndrome Coronario Agudo. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:293-9. <http://doi.org/c5xp>
15. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Bellomo G, Marino P, Sinigaglia F, et al. Novara Atherosclerosis Study (NAS) group. Impact of age on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: a single-centre cohort study. *Exp Gerontol* 2015;62:32-6. <http://doi.org/f6zwf5>
16. Uzel H, Özpelit E, Badak O, Akdeniz B, Barış N, Aytemiz F, et al. Diagnostic accuracy of mean platelet volume in prediction of clopidogrel resistance in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:134-9. <http://doi.org/f6zwf5>

17. Jakl R, Sevcik R, Ceral J, Fatorova I, Horacek M, Vojacek J. Mean platelet volume and platelet count: overlooked markers of high on-treatment platelet reactivity and worse outcome in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2014;14:85-6. <http://doi.org/c5xr>
18. Huczek Z, Filipiak KJ, Kochman J, Michalak M, Roik M, Piatkowski R. Baseline platelet size is increased in patients with acute coronary syndromes developing early stent thrombosis and predicts future residual platelet reactivity. A case-control study. *Thromb Res* 2010;125:406-12. <http://doi.org/bn4k8f>
19. Choi S, Choi D, Kim H, Ku Y, He Y, Park G. Clinical outcome prediction from mean platelet volume in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Korean cohort: Implications of more simple and useful test than platelet function testing. *Platelets* 2014;25:322-7. <http://doi.org/c5xt>
20. Kim YG, Suh JW, Yoon CH, Oh IY, Cho YS, Youn TJ, et al. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler Thromb* 2014;21:445-53. <http://doi.org/f6hr27>
21. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Nardin M, Barbieri L, Schaffer A, et al. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1739-47. <http://doi.org/c5xv>
22. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105. <http://doi.org/dsp9t8>
23. Candiello A, Cura F, Trivi M, Padilla L, Albertal M, Nau G, et al. Tratamiento antiagregante guiado por pruebas de función plaquetaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria exitosa. *Rev Argent Cardiol* 2012;80:354-9. <http://doi.org/c5xw>
24. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-33. <http://doi.org/crhtms>
25. Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. *Farm Hosp* 2010;34:32-43. <http://doi.org/bd2gs7>
26. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Storey RF, Bliden KP, Tantry US, Angiolillo DJ, et al. Platelet reactivity during ticagrelor maintenance therapy: a patient-level data meta-analysis. *Am Heart J* 2014;168:530-6. <http://doi.org/f6k2f7>
27. D'Ascenzo F, Barbero U, Bisi M, Moretti C, Omedè P, Cerrato E, et al. The prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity with aspirin or ADP receptor antagonists: Systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014;2014:610296. <http://doi.org/gb848j>
28. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-9. <http://doi.org/c5xx>
29. López-Cuenca A, Tello-Montoliu A, Roldán V, Pérez-Berbel P, Valdés M, Marín F. Prognostic value of mean platelet volume in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Angiology* 2012;63:241-4. <http://doi.org/fgqh7h>
30. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *JACC* 2008;52:743-9. <http://doi.org/cjqgg5>