

Volumen Plaquetario Medio Como Predictor de Eventos Cardiovasculares Mayores y Flujo Coronario Final en Pacientes Sometidos a Intervención Coronaria Percutánea Primaria

Luiz Carlos Corsetti Bergoli, Eliza Schuck Castanho, Sandro Cadaval Gonçalves, Rodrigo V. Wainstein, Diogo Piardi, Gustavo Araújo, Márcio Mossmann, Ana Maria Krepsky, Marco V. Wainstein

RESUMEN

Introducción: Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología del infarto agudo de miocardio. Existen evidencias de que las plaquetas de mayor volumen presentan un potencial protrombótico aumentado. El objetivo de este estudio fue evaluar si el volumen plaquetario medio puede predecir el flujo coronario del vaso tratado y los eventos cardiovasculares adversos en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a una intervención coronaria percutánea primaria. **Métodos:** Se consideró como endpoint primario la presencia de eventos cardiovasculares adversos (muerte, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, trombosis de stent, angina e insuficiencia cardíaca clases 3 o 4) a 30 días. El endpoint secundario fue evaluado por medio del análisis angiográfico del flujo TIMI post procedimiento. **Resultados:** De los 215 pacientes incluidos en el registro de intervención coronaria percutánea primaria, a 168 (78,6%) se les calculó el volumen plaquetario medio antes del procedimiento y fueron analizados en el presente estudio. Los valores del volumen plaquetario medio fueron estratificados en terciles, considerándose como valor elevado > 11 femtolitros (fl). El volumen plaquetario medio > 11 fl fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares a 30 días ($p = 0,02$). Se observó que los pacientes con flujo final TIMI cero o 1 demostraron una tendencia a presentar un volumen plaquetario medio mayor que aquellos con flujo final TIMI 2 o 3 ($11,3 \pm 0,9$ fl frente a $10,5 \pm 1,3$ fl; $p = 0,06$). **Conclusiones:** El volumen plaquetario medio basal es un marcador simple, de fácil contraste y útil para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares a 30 días en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST sometidos a intervención coronaria percutánea primaria. Estudios futuros podrán responder si una terapia antitrombótica más agresiva puede llevar a mejores resultados angiográficos y/o clínicos en los pacientes con plaquetas mayores y más activas.

DESCRITORES: Infarto del miocardio. Intervención coronaria percutánea. Volumen plaquetario medio.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Mean Platelet Volumen as a Predictor of Major Cardiovascular Outcomes and Final Coronary Flow in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Background: Platelets play a key role in the pathophysiology of acute myocardial infarction. There is evidence that higher platelet volumes may have increased prothrombotic potential. The aim of this study was to evaluate whether mean platelet volumen can predict culprit coronary vessel flow and adverse cardiovascular outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. **Methods:** Primary endpoint was the composite of adverse cardiovascular events (death, stroke, myocardial infarction, stent thrombosis, class III or IV angina and heart failure) at 30 days. The secondary endpoint was evaluated by the angiographic TIMI flow grade after the procedure. **Results:** Of the 215 patients included in the primary percutaneous coronary intervention registry, 168 (78.6%) had their mean platelet volumen calculated before the procedure and were analyzed in the present study. Mean platelet volumen values were stratified in tertiles, and a high value was considered as > 11 femtoliters (fl). Mean platelet volumen > 11 fl was an independent predictor of cardiovascular events at 30 days ($p = 0,02$). It was observed that patients with final TIMI flow grade zero or 1 showed a trend towards higher mean platelet volumen compared with those with final TIMI flow 2 or 3 ($11,3 \pm 0,9$ fl frente a $10,5 \pm 1,3$ fl; $p = 0,06$). **Conclusions:** Baseline mean platelet volumen is a simple, useful and easy to measure marker to predict the risk of cardiovascular events at 30 days in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Future studies may answer whether more aggressive antithrombotic therapy results in better angiographic and/or clinical outcomes in patients with larger and more active platelets.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Mean platelet volumen.

Correspondencia: Luiz Carlos Corsetti Bergoli. Rua Ramiro Barcelos, 2.350 - Santa Cecília - CEP: 90035-903 - Porto Alegre, RS, Brasil
Mail: lcborgoli@gmail.com

Recibido el: 22/6/2014 • Aceptado el: 16/8/2014

Las plaquetas con mayor volumen son metabólicas y enzimáticamente más activas, siendo el volumen plaquetario medio (VPM) la medida habitualmente más usada para evaluar el tamaño de las plaquetas. Las plaquetas con mayor volumen contienen más material protrombótico, incluyendo tromboxano A2 y B2, P-selectina¹ y mayor expresión de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa.^{1,2} También tienen mayor liberación de factor plaquetario 4³ y de factor de crecimiento derivado de las plaquetas.^{4,5} Las plaquetas mayores son más comúnmente reticuladas, siendo este un factor independiente de peor respuesta a la terapia antiplaquetaria doble.⁶ Finalmente, muestran una mayor agregabilidad en respuesta al ADP⁷ y menor reducción de la agregación con uso de prostaciclina *in vitro*.⁸

De tal modo, el VPM es un marcador de reactividad plaquetaria. A diferencia de todos los demás marcadores de reactividad o activación plaquetaria, es calculado de manera automática por la mayoría de los equipamientos que hacen el recuento de células de la sangre.⁹ Por lo tanto, la determinación del tamaño plaquetario por medio del VPM es simple, extremadamente barata y fácilmente disponible en un ámbito hospitalario y ambulatorio.¹⁰

Nuestro estudio se propuso evaluar si el VPM, obtenido en el hemograma en el momento de la admisión, es predictor del flujo coronario post procedimiento y de eventos cardiovasculares adversos a 30 días, en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IMCST) sometidos a intervención coronaria percutánea primaria (ICPp).

MÉTODOS

Lineamiento del estudio y definición de eventos

Estudio de cohorte, prospectivo, para el que el endpoint clínico fue la incidencia de eventos cardiovasculares adversos combinados a 30 días, compuesto por: muerte, accidente cerebrovascular, infarto agudo del miocardio (IAM), necesidad de nueva revascularización no planeada, insuficiencia cardíaca clases 3 o 4, según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA), o angina clases 3 o 4, de acuerdo con los criterios de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS). El seguimiento clínico se realizó por medio de consulta ambulatoria o por contacto telefónico. El flujo final pos ICPp, según la clasificación TIMI, fue considerado como el endpoint angiográfico.

Población y procedimientos

Se incluyeron los pacientes con cuadro de IMCST sometidos a ICPp en una unidad de Cardiología Intervencionista de un hospital terciario. Se excluyeron del análisis pacientes con IMCST con complicación mecánica y necesidad de cirugía cardíaca de urgencia. Los criterios utilizados para la definición de IMCST fueron: elevación del segmento ST en el punto J ≥ 2 mm en hombres y $\geq 1,5$ mm en mujeres, en por lo menos dos derivaciones contiguas en las derivaciones

V2-V3, y/o ≥ 1 mm en otras dos derivaciones contiguas, conforme la más reciente definición universal de infarto de miocardio.¹¹

Los pacientes fueron pretratados con ácido acetilsalicílico (AAS) 300 a 500 mg, dosis de ataque de 600 mg de clopidogrel y heparina no fraccionada por vía endovenosa en dosis de 70 a 100 UI/kg. El uso de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, la realización de trombectomía aspirativa y las estrategias de intervención percutánea (predilatación, implante de stent directo y post dilatación) fueron decididos por el operador. El uso de anticoagulantes cesó al término del procedimiento (excepto en casos con indicación absoluta), y la doble terapia antiplaquetaria se recomendó por los siguientes 12 meses luego del evento.

Utilizamos el VPM basal, recolectado a la llegada del paciente a la emergencia, antes de la ICPp. Se excluyeron de nuestro análisis aquellos pacientes a los que no se realizó la extracción de sangre antes del procedimiento.

Análisis angiográfico

Se realizaron análisis angiográficos, con determinación de los flujos TIMI inicial y final, y evaluación de la complejidad anatómica por el score angiográfico SYNTAX. Para el cálculo del score SYNTAX, se otorgó puntaje a cada lesión coronaria con obstrucción luminal $> 50\%$ en vasos $\geq 1,5$ mm y al final se sumaron todas las lesiones, de acuerdo con las recomendaciones especificadas (www.syntaxscore.com). El score se calculó a partir de la angiografía inicial, antes de cualquier abordaje terapéutico, y tuvo en cuenta la permeabilidad de la arteria responsable del IAM. De tal modo, en presencia de flujo inicial TIMI cero o 1, se consideró la lesión responsable como una oclusión total con trombo.

Análisis estadístico

Todos los datos se analizaron con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 17.0. Las variables continuas fueron descritas como media y desvío estándar, y se compararon por medio del test t de Student para variables independientes, o con el test de Mann-Whitney, según su distribución. Las variables categóricas fueron presentadas como porcentuales y comparadas por medio del test chi cuadrado o exacto de Fisher, según correspondiera. Después del análisis univariado, se realizó una regresión logística múltiple, con el fin de determinar el grado de influencia y la independencia de los factores predictores de eventos cardiovasculares adversos a 30 días. En la regresión logística se incluyeron las variables con asociación significativa en el análisis univariado y las predictoras de eventos en estudios previos. Los resultados se expresaron en riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se consideraron significativos los valores de *p* bicaudal $< 0,05$.

RESULTADOS

Pacientes y procedimientos

De 215 pacientes incluidos en el registro de ICPp de nuestro servicio, con seguimiento clínico realizado, 168 (78,6%) presentaron un VPM calculado antes del procedimiento y participaron en el presente estudio. Los valores de VPM variaban de 6,8 a 14,0 fentolitros (fl). Estos valores se estratificaron en terciles, el primer tercil de 6,8 a 10,0 fl, el segundo de 10,1 a 11,0 fl, y el tercero de 11,1 a 14,0 fl. Se consideraron como VPM elevados los valores del tercil superior, es decir, VPM > 11,0 fl.

Las características demográficas basales y clínicas fueron semejantes entre los grupos con VPM ≤11 fl y > 11 fl, según se muestra en la tabla 1. El promedio de edad de los pacientes fue de 60,7 ± 12,7 años y el 66,3% era de sexo masculino. Se observó una tasa de *diabetes mellitus* del 15,4% y el 60,9% de los pacientes era hipertenso. En el 68% de la población analizada había historia previa o actual de tabaquismo. Hubo un predominio de IAM de pared anterior, que ocurrió en el 47,3%.

En la tabla 2 se pueden observar las características angiográficas basales y relacionadas con el procedimiento. El flujo inicial TIMI cero o 1 se observó en el 78,1% de los casos. El score SYNTAX medio fue de 15,4 ± 8,5 y no difirió entre los grupos (14,6 ± 8,2 frente a 15,9 ± 9,0; $p = 0,46$).

El número medio de stents utilizados por paciente fue de 1,2 ± 0,7, y el volumen medio de contraste utilizado fue de 208 ± 88 mL. La vía radial se utilizó en el 49,7% de los casos (47,3% frente a 54,2%; $p = 0,39$). Se adoptó la trombectomía aspirativa en el 65,7% frente al 57,6%, con $p = 0,27$.

Eventos clínicos y angiográficos

Al evaluar las muertes hospitalarias, observamos una incidencia total del 11,2%. En el grupo de pacientes con VPM > 11 fl, la tasa de decesos en el período hospitalario fue superior, aunque sin significancia estadística (9,1% frente a 15,3%; $p = 0,20$).

El seguimiento a 30 días se logró en el 100% de los casos. La tasa de eventos cardiovasculares adversos a los 30 días fue de 23,1%, siendo significativamente mayor en los pacientes con VPM elevado (17,3% frente a 33,9%; $p = 0,021$). El análisis multivariado identificó al VPM > 11 fl (RR = 2,92; IC 95%: 1,08-7,88; $p = 0,03$) y a la clase funcional Killip > 2 (RR = 1,80; IC 95%: 1,09-2,98; $p = 0,02$) como predictores independientes de eventos cardiovasculares adversos a 30 días (Tabla 3).

Con respecto al análisis del flujo coronario final (Figura), los pacientes con flujo final TIMI cero o 1 presentaron una tendencia a tener VPM mayor, en comparación con los de flujo final TIMI 2 o 3 (11,3 ± 0,9 fl frente a 10,5 ± 1,3 fl; $p = 0,06$).

TABLA 1
Características clínicas

Variable	VPM ≤11 fl (n = 109)	VPM >11 fl (n = 59)	Valor de p
Edad, años	61,2 ± 12,7	59,9 ± 12,7	0,55
Sexo masculino, %	66,4	67,2	>0,99
Hipertensión arterial, %	60,6	62,7	0,87
<i>Diabetes mellitus</i> , %	12,8	20,7	0,19
Tabaquismo, %	65,1	74,6	0,23
Infarto de miocardio previo, %	6,4	8,5	0,75
ACV previo, %	5,5	5,1	>0,99
Insuficiencia cardíaca previa, %	0,9	1,7	>0,99
ICP previa, %	8,2	12,1	0,63
IMCST pared anterior, %	42,7	55,9	0,11
Clasificación Killip > 2, %	9,1	15,3	0,31
Creatinina previa, mg/dL	1,00 ± 0,90	1,05 ± 0,54	0,68
DCE cuantitativa, mL/min	86,2 ± 24,6	80,8 ± 27,0	0,20

VPM: volumen plaquetario medio; ACV: accidente cerebrovascular; ICP: intervención coronaria percutánea; IMCST: infarto agudo del miocardio con supradesnivel de ST; DCE: depuración de la creatinina endógena.

TABLA 2
Características angiográficas y del procedimiento

Variable	VPM ≤11 fl (n = 109)	VPM >11 fl (n=59)	Valor de p
Vía de acceso radial, %	47,3	54,2	0,39
Balón intra aórtico, %	6,4	8,5	0,62
Inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa, %	56,1	61,4	0,51
Score SYNTAX	14,7 ± 8,2	15,9 ± 9,1	0,46
Tiempo porta-balón, minutos	70,5 ± 27,2	67,9 ± 22,5	0,60
TIMI pre-ICP 0 o 1, %	75,5	83,1	0,25
Trombectomía aspirativa, %	65,7	57,6	0,27
Longitud del stent, mm	24,2 ± 13,1	26,0 ± 15,4	0,42
Número de stents	1,25 ± 0,7	1,25 ± 0,7	0,99
Stent directo, %	31	34,5	0,65
Pos dilatación, %	52,4	54,4	0,81
Volumen contraste, mL	201,4 ± 75,4	220,3 ± 106,9	0,20

VPM: volumen plaquetario medio; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*; ICP: intervención coronaria percutánea.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron los siguientes: en pacientes sometidos a ICPp para el tratamiento de IMCST, el VPM evaluado al ingresar al paciente en el hospital fue capaz de predecir eventos cardiovasculares mayores a 30 días de seguimiento. Aunque sin significancia estadística, la tasa de decesos en el período hospitalario fue mayor en los individuos con

TABLA 3
Predictores de eventos cardiovasculares adversos a 30 días

Variable	RR	IC 95%	Valor de p
Clasificación Killip > 2	1,80	1,09-2,98	0,02
VPM > 11 fl	2,92	1,08-7,88	0,03
Diabetes mellitus	1,72	0,49-6,03	0,40
Sexo masculino	1,16	0,37-3,65	0,79
Vía de acceso radial	0,98	0,35-2,75	0,96
Score SYNTAX	1,01	0,95-1,08	0,68
Edad	1,02	0,98-1,07	0,36
Tiempo porta balón	0,98	0,98-1,02	0,94
Creatinina previa	1,02	1,02-0,58	0,95

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; VPM: volumen plaquetario medio.

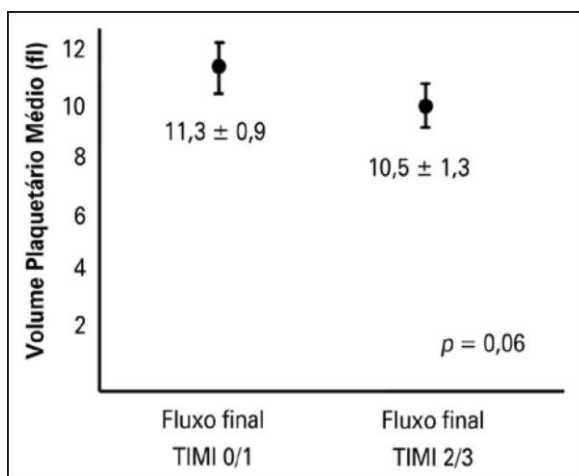


Figura. Flujo final y volumen plaquetario medio. TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

VPM elevado (> 11 fl). También hubo una tendencia de los pacientes con flujo coronario final mayor a presentar plaquetas con menor volumen.

Pudimos observar que el score SYNTAX antes de la ICP fue semejante entre los pacientes, independientemente del VPM, lo que refuerza hallazgos anteriores que demostraron una ausencia de asociación entre el VPM y la extensión de la enfermedad arterial coronaria.¹² El aumento de la reactividad plaquetaria encontrada en plaquetas con volumen mayor ha demostrado tener repercusión clínica en diferentes escenarios de la enfermedad coronaria, tanto en el corto como en el largo plazo. Un estudio realizado por Gonçalves et al.¹³ en una población no seleccionada de 1.432 pacientes sometidos a ICP demostró que el VPM > 9 fl medido antes del procedimiento estaba independientemente asociado a la incidencia de muerte o de infarto de miocardio en el seguimiento a 1 año. Otro estudio reciente demostró que el VPM elevado fue independientemente asociado al

infarto de miocardio sin elevación del ST, con baja fracción de eyección y gravedad de la lesión responsable en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST.¹⁴ Un metanálisis que incluyó 24 estudios y más de 6 mil individuos confirmó la hipótesis de que el VPM elevado es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Tres hallazgos de ese metanálisis merecen ser citados: se observó una significativa diferencia entre el VPM de individuos con y sin infarto de miocardio, principalmente cuando los pacientes con infarto fueron comparados con otros con enfermedad cardiovascular estable o sin enfermedad coronaria; el VPM elevado se asoció con una mayor mortalidad luego del infarto de miocardio; y, entre los pacientes sometidos a ICP, el VPM fue significativamente mayor entre aquellos que desarrollaron restenosis.¹⁵

En el escenario de infarto de miocardio, se demostró que el VPM medido 6 meses después del evento fue capaz de predecir infarto recurrente y mortalidad a 2 años.¹⁶ En 2005, Huczek et al.¹⁷ demostraron en 398 pacientes sometidos a ICPp que el VPM medido antes del procedimiento fue un fuerte predictor independiente de falla de reperfusión y de mortalidad a 6 meses. Se observó el fenómeno de *no-reflow* en el 21,2% frente al 5,5% ($p = 0,0001$), al comparar pacientes con VPM mayor o igual y menor que 10,3 fl respectivamente. Otro estudio demostró también, en el contexto de ICPp, que el VPM aumentado fue predictor tanto de flujo coronario basal como de mortalidad a 30 días, solamente en los pacientes que no fueron tratados con inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa.¹⁸ Además, dos estudios publicados en 2014 demostraron una asociación entre individuos no respondedores al clopidogrel y el VPM aumentado en pacientes con síndrome coronario agudo,^{19,20} fortaleciendo la hipótesis de que la mayor actividad y la menor inhibición plaquetaria son los mecanismos mediadores de los peores eventos cardiovasculares en individuos con VPM aumentado.

Aunque ese índice se confirme cada vez más como un marcador de riesgo, todavía no se ha definido un valor establecido como punto de corte. Considerando que el VPM es más elevado en pacientes con IAM, es probable que el punto de corte varíe en función del escenario clínico. Finalmente, una cuestión relevante es saber si una terapia antitrombótica y antiagregante más agresiva, en individuos con VPM elevado, da como resultado una menor incidencia de eventos cardíacos.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta limitaciones, algunas de las cuales son inherentes a estudios observacionales. Se incluyó una muestra pequeña de pacientes, aunque suficiente para demostrar, con significancia estadística, la relación entre el VPM y los endpoints cardiovasculares mayores. Los individuos fueron incluidos a partir de un único centro de cardiología intervencionista. Se trata de un hospital de referencia en el tratamiento de

pacientes con IMCST, con gran parte de los pacientes vinculados al Sistema Único de Salud (SUS) y oriundos de región metropolitana, siendo entonces una muestra bastante representativa de nuestra población. Finalmente, no realizamos un seguimiento tardío de los pacientes, aunque hemos observado resultados significativos en los eventos a corto plazo. Nuestros pacientes siguen acompañados y deberán realizarse estudios futuros, con un período de seguimiento más largo.

CONCLUSIONES

En pacientes con infarto de miocardio sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, el volumen plaquetario medio basal fue un marcador simple, de fácil contraste y útil para predecir el riesgo aumentado de eventos cardiovasculares mayores a 30 días.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

REFERENCIAS

- Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J*. 2001;22(17):1561-71.
- Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 1994;24(1):69-72.
- Kaplan KL, Owen J. Plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 as indices of platelet activation in vivo. *Blood*. 1981;57(2):199-202.
- Casscells W. Smooth muscle cell growth factors. *Prog Growth Factor Res*. 1991 ;3(3):177-206.
- Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, Motani AS, Reidy MA, Ross R. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991;253(5024):1129-32.
- Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arkan 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. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(9):743-9.
- Karpatkin S, Khan Q, Freedman M. Heterogeneity of platelet function: correlation with platelet volume. *Am J Med*. 1978; 64(4):542-6.
- Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med*. 1985;105(2):271-6.
- Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol*. 2009;103(3 Suppl):20A-26A.
- Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease- what does it mean? *Thromb Res*. 2007;120(1):11-3.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
- Güvenç TS, Hasdemir H, Erer HB, İlhan E, Özcan KS, Çahk NA, et al. O volume plaquetário médio abaixo do norma está associado com extensão reduzida de doença artéria coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3):255-60.
- Gonçalves SC, Labinaz M, Le May M, Glover C, Froeschl M, Marquis JF, et al. Usefulness of mean platelet volume as a biomarker for long-term outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):204-9.
- Dogan A, Aksoy F, Icli A, Arslan A, Varol E, Uysal BA, et al. Mean platelet volume is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary syndromes without ST elevation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(4):324-30.
- 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(1):148-56.
- Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z, Cil H, Islamoglu Y, Elbey MA, et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(7):613-9.
- Huczek Z, Kochman J, Filipiak K, Horszczaruk 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(2):284-90.
- Estévez-Loureiro R, Salgado-Fernández J, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Pérez-Pérez A, Noriega-Concepción V, et al. Mean platelet volume predicts patency of the infarct-related artery before mechanical reperfusion and short-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2009;124(5):536-40.
- Asher E, Fefer P, Shechter M, Shechter M, Beigel R, Varon D, et al. Increased mean platelet volume is associated with non-responsiveness to clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2014;112(1):137-41.
- Uzel H, Ozpelit E, Badak O, Akdeniz B, Banc 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(2):134-9.