

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PLAQUETARIA AL USO DE ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR P2Y12 UTILIZANDO EL TEST DE REACTIVIDAD PLAQUETARIA VERIFYNOW®, EN PACIENTES SOMETIDOS A NEUROINTERVENCIONISMO



Palabras clave (DeCS)

Radiología intervencional
Implante endoluminal
Inhibidores de agregación plaquetaria

Key words (MeSH)

Radiology, interventional
Stents
Platelet aggregation inhibitors

Monitoring the Plaquetary Response to the Use of P2Y12 Receptor Antagonists Using the Platelet Reactivity Test Verifynow™ in Patients Who Underwent Neurointervencionism Procedures

Rafael Almeida Pérez¹
Ginna De La Rosa Manjarrez¹
Fernando Orozco Gómez²
Rubén Carrasquilla Meléndez³
Valentina Correa Martelo⁴

Resumen

Objetivo: Valorar la respuesta plaquetaria al uso de los antagonistas del receptor P2Y12 mediante el test VerifyNow® en pacientes sometidos a neurointervencionismo. **Metodología:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo, con 89 pacientes intervenidos entre 2014 y 2017, de los cuales, 78 cumplieron los criterios de inclusión. Todos los casos recibieron protocolo de antiagregación dual. El resultado por evaluar con el test corresponde a la respuesta de los pacientes al uso de antagonistas del receptor P2Y12. La respuesta baja a los inhibidores de P2Y12 se manifestó en aquellos con un valor de PRU > de 240; la respuesta alta se les atribuyó a aquellos con valores de PRU < 60. **Resultados:** La mayor parte de los intervenidos (69,2 %) respondieron normalmente. Las complicaciones de la población en estudio fueron del 9,1 %, incluidos 2 fallecimientos, de los cuales, uno fue de un paciente de baja respuesta. **Conclusiones:** La respuesta plaquetaria individual de la población estudiada frente al uso de clopidogrel mediante el test VerifyNow® fue variable y heterogénea. Se evidenció en el estudio que el 14,3 % de los pacientes que tuvieron complicaciones tenían el PRU fuera del rango objetivo y del total de pacientes que presentaron valores dentro del rango objetivo solo el 2 % presentaron complicaciones menores.

Summary

Objective: To assess the platelet response to the use of P2Y12 receptor antagonists using the platelet reactivity test VerifyNow™ in patients undergoing to neurointerventionism. **Methodology:** Retrospective cross-sectional descriptive study including 89 patients operated between 2014 and 2017, of which 78 met the inclusion criteria. All patients received dual anti-aggregation protocol. The result to be evaluated with the platelet reactivity test

¹Médico(a) especialista en Neurocirugía, subespecialista en Neurocirugía endovascular. Centro de Cirugía Endovascular y Hemodinamia, Neurodinamia, y Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

²Médico especialista en Radiología, subespecialista en Neurorradiología. Centro de Cirugía Endovascular y Hemodinamia, Neurodinamia. Cartagena, Colombia.

³Médico especialista en Anestesiología. Centro de Cirugía Endovascular y Hemodinamia, Neurodinamia. Cartagena, Colombia.

⁴Médica general. Clínica Blas de Lezo. Cartagena, Colombia.

VerifyNow™ corresponds to the response of the patients to the use of P2Y12 receptor antagonists. The test reported measurements on Reaction Units P2Y12 (PRU). Individuals with a PRU value over 240 were considered hypo-responsive to P2Y12 inhibitors while those with PRU values below 60 were considered hyper-responsive. Results: Most of the patients who underwent surgery (69.2%) responded normally. Complications in the study population were 9.1%, including 2 deaths, one of which was from a hypo-responsive patient. Conclusions: The individual platelet response of the population studied to the use of Clopidogrel using the VerifyNow® test was variable and heterogeneous. The study showed that 14.3% of patients with complications had PRU outside the target range and of the total number of patients with values within the target range, only 2% had minor complications.

Introducción

Desde hace aproximadamente una década, los medicamentos antiplaquetarios se han convertido en uno de los pilares fundamentales del manejo pre y postoperatorio de los procedimientos neurointervencionistas, debido al notable aumento en la utilización de dispositivos endovasculares desplegados en la luz arterial. Como consecuencia de la configuración de este tipo de dispositivos (endoprótesis o dispositivos de derivación de flujo), se utiliza la terapia de doble antiagregación, generalmente en las formas de aspirina y clopidogrel (1). Esta terapia dual se implementó por dos razones: la monoterapia con aspirina resultó ser insuficiente en múltiples estudios (2,3) y la inhibición plaquetaria demostró ser un requisito para la prevención de trombosis aguda o subaguda en procedimientos quirúrgicos como colocación de endoprótesis en lesiones ateroscleróticas o en tratamiento de aneurismas asistido con endoprótesis (4,5). Sin embargo, los pacientes pueden ocasionalmente experimentar trombosis de la endoprótesis o un fenómeno tromboembólico a pesar de recibir la terapia dual más heparinización sistémica intraoperatoria (6), como consecuencia de la variabilidad individual al tratamiento de antiagregación (7,8).

Se sabe que cerca del 40 % de los pacientes en manejo con clopidogrel en dosis y frecuencia adecuada pueden no tener el efecto inhibitor de plaquetas esperado (9). En consecuencia, estos pacientes tienen un riesgo significativamente mayor de trombosis de la endoprótesis, sangrado y muerte (10,11). A raíz de la creciente evidencia de la relación entre la respuesta deficiente o excesiva a la terapia dual y la aparición de eventos clínicos no deseados, surgió la necesidad de controlar de forma individual la respuesta a los agentes antiplaquetarios (12,13). Otro factor de importancia es el relacionado con los costos de los medicamentos, ya que el valor del clopidogrel es ocho veces menor que el del prasugrel, tres veces menor que el del ticagrelor, y se encuentra incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS).

Teniendo en cuenta las consideraciones descritas, se incluyó en nuestro protocolo preoperatorio el test VerifyNow® (AccrivaDiagnostics, San Diego, California, EE. UU.) para todos los pacientes que requieren el uso de dispositivos endovasculares desplegados en la luz arterial, con el propósito de hacer más objetiva la interpretación de la respuesta del paciente a la terapia con clopidogrel, con base en la evidencia de estudios previos de casos sometidos a tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales (14).

El estudio tiene dos objetivos principales: 1. Valorar la respuesta plaquetaria individual al uso de los antagonistas del receptor P2Y12 mediante el test VerifyNow® en pacientes sometidos a neurointervención en el centro “Neurodinamia” en Cartagena, Colombia, y compartir la experiencia a la comunidad científica. 2. Asociar

los valores de las unidades de respuesta plaquetaria (PRU) con el éxito de la técnica quirúrgica y la predicción de complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas. Un objetivo secundario es caracterizar a la población estudiada, con el fin de enriquecer nuestra epidemiología local.

1. Marco teórico

Para la definición de preguntas estructuradas se utilizó la Estrategia PICO (PICO), las principales fuentes bibliográficas utilizadas fueron: EMBASE, Pub Med, BVS, LILACS y búsqueda manual. Se realizó lectura crítica de todos los artículos incluidos.

2. Metodología

La muestra se obtuvo de la base de datos del centro Neurodinamia. Se revisó retrospectivamente a todos los pacientes a quienes se les aplicó el test VerifyNow® previo a procedimientos de neurointervención entre el 18 de marzo de 2014 y el 10 de noviembre de 2017. Se tomaron los datos arrojados por el test de PRU registrados en la base de datos. Posteriormente, cada caso se clasificó en subgrupos según dichos valores y se asoció con los días durante los que el paciente tomó terapia de antiagregación, uso de estatinas y tipos de complicaciones. El protocolo institucional indica que todos los pacientes reciben doble antiagregación plaquetaria, siete días antes de la intervención. Se obtuvo el consentimiento informado para todos los procedimientos. No se realizó el test de unidades de reacción de aspirina (ARU) debido que la incidencia de resistencia es < 2 %.

2.1 Datos del paciente

Además de todos los resultados arrojados por el test, se registró la siguiente información de los pacientes: edad, sexo, uso previo de estatinas por al menos siete días, tipo de lesión diagnosticada, tipo de dispositivo utilizado y tipos de complicaciones desarrolladas. La muestra fue de 78 pacientes elegidos de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: hubo un procedimiento endovascular (colocación de endoprótesis carotídea, colocación de endoprótesis diversora de flujo cerebral, utilización de balón y espirales (*coils*) o test de oclusión cerebral con balones). Todos los casos recibieron protocolo de antiagregación con aspirina (100 mg por día) y clopidogrel (75 mg por día) siete días antes del procedimiento. Los criterios de exclusión incluyen pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, discrasias sanguíneas, embarazo, administración de un agente fibrinolítico o uso de glicoproteínas antagonistas del receptor IIb/IIIa 24 horas previas a la intervención.

2.2 Prueba de reactividad plaquetaria

El nivel de reactividad plaquetaria se cuantificó mediante el test VerifyNow® P2Y12, el cual es un sistema de detección óptica turbidimétrico y se utilizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Este dispositivo utiliza microperlas recubiertas de fibrinógeno, un agonista del difosfato de adenosina (ADP) de 20 μm y transmitancia de la luz. Al precipitarse los complejos de plaquetas la solución se capta un cambio en la transmitancia de luz, que se mide para evaluar el nivel de agregación (15,16).

Recientemente se ha demostrado que la medición de la reactividad plaquetaria, particularmente por VerifyNow®, puede alterarse en la disfunción renal. Esto, secundario a que los pacientes con insuficiencia renal presentan niveles más bajos de hemoglobina (17,18). Para asegurar que los resultados no serán influenciados por este posible sesgo, se excluyeron los pacientes con disfunción renal CKD-EPI < 45 mL/min/1,73 m².

Los resultados del test fueron reportados de la siguiente manera: Unidades de reacción P2Y12 'PRU' (tabla 1).

Tabla 1. Valores de referencia del test*

Variables	Valores
PRU	
Respuesta normal	60-240
Respuesta alta	< 60
Respuesta baja	> 240

*Valores objetivo de PRU arrojados por la prueba VerifyNow® utilizados para valorar la respuesta plaquetaria al uso de clopidogrel.

Fuente: Prabhakaran y colaboradores (19); Kayan y colaboradores (20).

2.3 Descripción del protocolo de la prueba de antagonistas del receptor P2Y12

Todos los resultados del test VerifyNow® analizados en este estudio se realizaron antes del acto quirúrgico. En la base de datos se evidenció que:

- En los pacientes con respuesta normal (PRU entre 60 y 240) se consideró la intervención sin cambios en su esquema de antiagregación.
- En los pacientes con respuesta baja (PRU > 240) se consideró modificar la terapia a ticagrelor de 90 mg, oral, cada 12 horas.
- En los pacientes con respuesta alta (PRU < 60) se consideró modificar la terapia a clopidogrel (75 mg) de manera interdiaria o cada 72 horas y revalorar con un nuevo test a los 7 días.

Cabe destacar que en la institución donde fue realizado el estudio se tienen en cuenta otras variables, además de los resultados del test de antiagregación plaquetaria, para la toma de decisiones sobre la intervención, tales como la clínica de cada caso, el tipo y la localización de las lesiones, el pronóstico de cada una de las patologías, la edad, el sexo y las comorbilidades del paciente.

2.4 Datos del procedimiento

Se tuvieron en cuenta los siguientes datos correspondientes al procedimiento: fecha de realización y dispositivos de asistencia

utilizados (endoprótesis divisor de flujo cerebral, endoprótesis carotídea). Además, se evaluó por historia clínica la aparición de cualquier tipo de complicación asociada dentro de los primeros 30 días posteriores al procedimiento.

2.5 Análisis estadístico

El procesamiento electrónico de los datos se realizó mediante EPI INFO versión 7.2.0.1 para cálculos de medidas descriptivas, de tendencia central y análisis de fuerza de asociación. Un valor p de < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

3. Resultados

3.1 Pacientes y dispositivos

La caracterización de la población estudiada se puede observar en la tabla 2. Se incluyeron inicialmente 89 pacientes intervenidos, 78 de los cuales cumplieron los criterios establecidos. Una de las pacientes fue contada dos veces debido a que inició la terapia antiplaquetaria doble en dos ocasiones separadas para dos procedimientos diferentes. Entonces, solo había 77 individuos distintos. La mediana de edad fue de 64 años (rango intercuartílico 53-71), el intervalo de edad en el que se realizó el mayor número de intervenciones fue entre 61 y 80 años (53,8 % de los casos), seguido de 41 a 60 años (32,1 %). El 69,2 % de la población fue del sexo femenino. Los dos tipos de lesiones intervenidas fueron: aneurismas cerebrales (71,8 % de los casos) y estenosis carotídea (28,2 %). El tipo de dispositivo endovascular más utilizado fue el dispositivo redireccionador de flujo (figura 1).

Tabla 2. Caracterización de la población estudiada*

Variables	<i>n</i>	%
Edad media (RIC)	64 (53-71)	
1-20	1	1,3
21-40	8	10,4
41-60	25	32,1
61-80	42	53,8
> 80	1	1,3
Sexo		
Femenino	54	69,2
Masculino	24	30,8
Tipo de lesión		
Aneurisma cerebral	56	71,8
Estenosis carotídea	22	28,2
Uso de estatinas	11	14,1
Esquema de antiagregantes \geq 7 días	58	74,4

*Distribución de pacientes según intervalos de edad, sexo, tipo de lesión, uso de estatinas y días de antiagregación que fueron sometidos a la prueba VerifyNow®

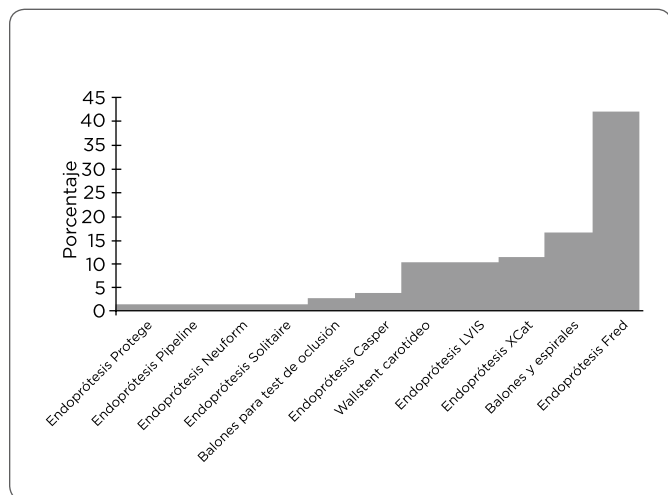


Figura 1. Tipos de dispositivos endovasculares utilizados*
 *Distribución de pacientes según el tipo de dispositivo utilizado para el manejo de las lesiones, en la muestra sometida a la prueba VerifyNow®.

3.2 Resultados del test VerifyNow®

Del total de pacientes, 74,4 % recibieron terapia con clopidogrel por un tiempo mayor o igual a 7 días previos al procedimiento, no se administró una dosis inicial mayor o de carga en ninguno de los casos. En general, los valores PRU oscilaron entre 4 y 313, con una media de 134,96 +/- 76,28. El 69,2 % de los casos tuvieron respuesta normal, seguido del 19,2 %, correspondiente a los pacientes con respuesta alta, el 11,6 % restante fueron los que presentaron respuesta baja (tabla 3).

3.3 Valores de PRU según tiempo de antiagregación

Los 78 casos incluidos se distribuyeron en dos grandes grupos según la duración de la terapia antiplaquetaria: los que recibieron antiagregación por un periodo de tiempo igual o mayor de 7 días (74,4 % de la población), para quienes la media del PRU fue de 127 ± 72, y los que recibieron la terapia por un periodo de tiempo menor de 7 días, para quienes la media de dichas variables fue de 158 ± 83 y 35,3 ± 8,9 %. Llama la atención que en el grupo de pacientes que recibió terapia por menos de 7 días, el PRU fue más elevado, lo que evidenció menor respuesta antiplaquetaria (tabla 3).

Tabla 3. Comportamiento de los pacientes según los valores arrojados por el test*

Variables	Total	< 7 días n = 20	≥ 7 días n = 58	Valor p
PRU	134 ± 76,3	158 ± 83	127 ± 72	0,11712
Respuesta normal	54 (69,2)	13 (65,0)	41 (70,7)	0,93798
Respuesta alta	15 (19,2)	4 (20,0)	11 (19,0)	0,99998
Respuesta baja	9 (11,5)	3 (15,0)	6 (10,3)	0,99998

*Comportamiento de los pacientes según valores de PRU y días de terapia con clopidogrel, obtenido en la muestra sometida a la prueba VerifyNow®.

3.4 Uso de estatinas

Del total de la población estudiada, el 14,1 % utilizó estatinas por más de 7 días previos a la intervención, para quienes la media PRU fue de 157,2 ± 67,1.

3.5 Complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas

En la base de datos se incluyeron las complicaciones que surgieron en los primeros 30 días posteriores al acto quirúrgico y se clasificaron en dos grandes grupos: mayores y menores. Dentro de las complicaciones mayores hubo dos casos de trombosis de la endoprótesis y muerte, con una media de valor de PRU dentro del rango objetivo, debido a que los pacientes no pudieron continuar con doble antiagregación en el posquirúrgico por inconvenientes con la adquisición de la medicación. En las complicaciones menores hubo dos casos de hemorragia de vías digestivas por sobreantiagregación y dos casos de hiperplasia miointimal. En el 91 % de los casos no hubo ningún tipo de complicación (tabla 4).

Tabla 4. Valores arrojados por el test según complicaciones*

Complicaciones	PRU 60-240	PRU > 240	PRU < 60	Valor de p PRU
Menores				
Hiperplasia miointimal				0,0459
Caso 1	X			
Caso 2			X	
Hemorragia de vías digestivas				0,5313
Caso 1	X			
Caso 2	X			
Mayores				
Muerte				0,1748
Caso 1	X			
Caso 2		X		
Infarto cerebral	X			

*Valores de PRU en cada una de las complicaciones evidenciadas 30 días posteriores a la intervención en individuos sometidos a la prueba VerifyNow®.

4. Discusión

Actualmente, en Colombia no existe suficiente evidencia local que muestre de manera certera el comportamiento de los inhibidores P2Y12 en los pacientes que requieren neurointervención. Sin embargo, la evidencia internacional muestra una asociación entre la resistencia plaquetaria y las complicaciones tromboembólicas en torno a la colocación de endoprótesis coronaria y carotídea (19,21). Por otro lado, la respuesta baja y la respuesta alta al clopidogrel se ha asociado con complicaciones embólicas y hemorrágicas, respectivamente (3,22,23). Un ensayo aleatorizado reciente mostró que la modificación del esquema

antiplaquetario para pacientes con reactividad plaquetaria alta redujo la tasa de eventos tromboembólicos en la colocación de dispositivos endovasculares en aneurismas no rotos de 11,1 % a 1,6 %, sin aumentar el riesgo de sangrado (24). En la experiencia del centro, en el 71 % de los casos que presentaron complicaciones se evidenció PRU fuera de los rangos objetivos, lo que es compatible con lo encontrado en la literatura. Los resultados obtenidos permiten dilucidar una posible relación entre baja respuesta según valores de PRU y la aparición de hiperplasia miointimal.

Por otro lado, los resultados concuerdan con lo ya expuesto en la literatura respecto a la alta y dinámica variabilidad de la respuesta de la terapia antiplaquetaria con clopidogrel (14), observada en la gran variación de los valores de PRU (desde 4 hasta 313). Además, se evidenciaron casos de pacientes con valores de PRU fuera del rango objetivo, a pesar de haber recibido terapia con clopidogrel por más de 7 días, y casos de respuestas adecuadas al medicamento en pacientes que lo tomaron por menos de 7 días.

Otro punto por destacar es lo informado en la literatura respecto a la interferencia de las estatinas en el metabolismo del clopidogrel (25). Se encontró que la mayoría de pacientes que afirmaron su consumo manifestaron una media de PRU inadecuado. Adicionalmente, se evidenció para este mismo grupo una complicación tromboembólica y una hemorrágica, respectivamente. Sin embargo, no se puede afirmar que exista una relación causal entre el consumo de estatinas y posibles alteraciones en el metabolismo del clopidogrel en la población estudiada.

Respecto a las hemorragias de vías digestivas, se debe tener en cuenta que existen otros factores, como antecedentes de enfermedad ácido-péptica, variables relacionadas con complicaciones gastrointestinales o cualquier otro medicamento, que podrían estar relacionadas con su aparición (26).

Se tuvieron en cuenta múltiples criterios antes de tomar la decisión de reprogramar el procedimiento quirúrgico, además de la modificación de la terapia recibida, por lo que se intervino a la mayoría de los pacientes que presentaban un PRU fuera del rango objetivo. Sin embargo, ya que hubo una tasa de complicaciones menor al 10 % del total de pacientes, no cabe duda de que se deben realizar nuevos estudios que incluyan otros factores, como evolución clínica de cada caso, tipo y localización de las lesiones, pronóstico de cada una de las patologías, edad, sexo y comorbilidades, antes de definir una reprogramación. El punto de corte de PRU se asignó con base en los estudios realizados en la fecha de los procedimientos (19,26), la literatura actual sugiere puntos de corte inferiores (PRU < 180) (27,28).

Las limitaciones de mayor relevancia para este estudio incluyen las inherentes a que fue realizado de forma retrospectiva, en un único centro y el tamaño de la muestra de pacientes.

5. Conclusiones

La respuesta plaquetaria individual al uso de clopidogrel fue variable y heterogénea. Se evidenció que en el 50 % de los pacientes que tuvieron complicaciones, el PRU medido en el test se encontró fuera del rango objetivo y del total de pacientes con valores dentro del rango objetivo de PRU solo el 2 % tuvieron complicaciones menores. Al administrar clopidogrel junto con aspirina por más de 7 días se obtuvieron los mejores valores de PRU. No es posible establecer relación causal entre aparición de complicaciones y valores del test,

probablemente, debido a las limitaciones estadísticas previamente mencionadas lo que hace necesario realizar estudios tipo cohorte y con mayor número de pacientes.

El clopidogrel continúa siendo el medicamento de elección para la doble antiagregación, por los costos, accesibilidad del medicamento por parte de las empresas de salud y la tolerancia del mismo.

Los test de antiagregación plaquetaria son una herramienta muy útil en la programación de pacientes sometidos a técnicas endovasculares con colocación de endoprótesis intracerebral o carotídeo, dado que brindan seguridad a la hora de escoger la medicación y evaluar la respuesta inherente del paciente.

Referencias

- Hwang G, Kim JG, Song KS, et al. Delayed ischemic stroke after stent-assisted coil placement in cerebral aneurysm: characteristics and optimal duration of preventative dual antiplatelet therapy. *Radiology*. 2014;273:194-201.
- Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. *Circulation*. 1998;98:1597-603.
- Cadroy Y, Bossavy JP, Thalamas C, et al. Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans. *Circulation*. 2000;101:2823-8.
- Suh DC, Kim SJ, Lee DH, et al. Outcome of endovascular treatment in symptomatic intracranial vascular stenosis. *Korean J Radiol*. 2005;6:1-7.
- Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, et al. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. *Neurosurgery*. 2006;58:612-8.
- Cutlip DE. Stent thrombosis: historical perspectives and current trends. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;10:89-101.
- Gurbel PA, Tantry US. Aspirin and clopidogrel resistance: consideration and management. *J Interv Cardiol*. 2006;19:439-48.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:246-51.
- Stone G, Witzemblicher B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES). *The Lancet*. 2013;382(9892):614-23.
- Plavix [prescribing information]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; 2013.
- Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005;111:2560-4.
- Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, et al. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. *Thromb Haemost*. 2007;97:385-93.
- Von Beckerath N, Pogatsa-Murray G, Wiecek A, et al. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness. *Thromb Haemost*. 2006;95:910-1.
- Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, Crandall BM, et al. Variability in initial response to standard clopidogrel therapy, delayed conversion to clopidogrel hyper-response, and associated thromboembolic and hemorrhagic complications in patients undergoing endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2014;6:767-73.
- Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, Brandt JT, Small DS, Farid NA, et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y12 inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. *Thromb Haemost*. 2008;99:409-15.
- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:133-48.
- Guo LZ, Kim MH, Kim TH, Park JS, Jin E, Shim CH, et al. Comparison of three tests to distinguish platelet reactivity in patients with renal impairment during dual antiplatelet therapy. *Nephron*. 2016;132:191-7. doi.org/10.1159/000444027
- Kim YG, Suh JW, Kang SH, Park JJ, Yoon CH, Cho YS, et al. Cigarette smoking does not enhance clopidogrel responsiveness after adjusting VerifyNow P2Y12 reaction unit for the influence of hemoglobin level. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1680-90. doi.org/10.1016/j.jcin.2016.05.036
- Prabhakaran S, Wells KR, Lee VH, et al. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:281-5.
- Kayan Y, Almandoz JED, Fease JL, Milner AM, Scholz JM, Mulder M. Efficacy of a two-test protocol for achieving a therapeutic response to clopidogrel prior to elective

- endovascular intracranial aneurysm treatment and an 'induced' postoperative hyper-response. *J Neurointerventional Surg.* 2017;9(8):792-6.
21. Hochholzer W, Ruff CT, Mesa RA, et al. Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel: insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:361-8.
 22. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, et al. Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *J Neurointerv Surg.* 2013;5(Suppl3):iii3-10.
 23. Daou B, Starke RM, Chalouhi N, et al. P2Y12 reaction units: effect on hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device. *Neurosurgery.* 2016;78:27-33.
 24. Hwang G, Huh W, Lee JS, et al. Standard vs modified antiplatelet preparation for preventing thromboembolic events in patients with high on-treatment platelet reactivity undergoing coil embolization for an unruptured intracranial aneurysm: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2015;72:764-72.
 25. Meco JF, Pintó X. Controversia terapéutica: clopidogrel y estatinas. *Clin Invest Arteriosclerosis.* 2006;18:34-48.
 26. Rivera D, Martínez JD, Tovar J, Alonso Garzón M. Caracterización de los pacientes con hemorragia de vías digestivas altas no varicosa en un hospital de tercer nivel de Cundinamarca, Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2013;(3):278-85.
 27. Asai T, Miyachi S, Izumi T, Matsubara N, Haraguchi K, Yamanouchi T, et al. Relationship between low response to clopidogrel and periprocedural ischemic events with coil embolization for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2016;8:752-5.
 28. Shariff U, Hassan A, Qureshi A, et al. Safety and effectiveness of ticagrelor in patients with clopidogrel resistance undergoing angioplasty, stent or flow diverter placement. *J Neurosurg.* 2018;129:890-905.

Correspondencia

Valentina Correa Martelo
Clínica Blas de Lezo
Calle 24A # 19-59 Ed. Pastelillo, apto 102 B1.
Cartagena, Colombia
vmartelo@uninorte.edu.co

Recibido para evaluación: 16 de julio de 2018

Aceptado para publicación: 20 de noviembre de 2018