

Metaanálisis. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes con DM y HTA sometidos a ICP

Meta-analysis. Frequency of platelet hyperreactivity in patients with DM and HTA undergoing PCI

Xiomara Gutiérrez-Cadavid^{1*} y Diana C. Rúa-Molina²

¹Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Laboratorio Médico de Referencia; ²Grupo de Trombosis, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

Objetivo: Realizar un metaanálisis de la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria (HPR) para aspirina y clopidogrel con diferentes agregómetros, en pacientes con diabetes mellitus (DM) e hipertensión (HTA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). **Método:** Revisión sistemática con metaanálisis a partir de 40 búsquedas en tres bases de datos multidisciplinarias (PubMed, ScienceDirect y SciELO), siguiendo las fases de la guía PRISMA entre los años 2005 y 2021. Se garantizaron la reproducibilidad y la calidad metodológica por parte de dos investigadores que usaron la guía STROBE. Los análisis se basaron en frecuencias y metaanálisis de razón de disparidad, para lo cual se empleó el software Epidat con un intervalo de confianza del 95%. **Resultados:** Se incluyeron 22 estudios. La frecuencia de hiperreactividad plaquetaria para la aspirina fue desde el 18.8% hasta el 81.8% y para el clopidogrel desde el 18.2% hasta el 71.3%, lo que denota una importante heterogeneidad. Se observó que la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes diabéticos varió del 21% al 78.7%, mientras que en los pacientes hipertensos fue del 17.6% al 76.8%, y finalmente, la hiperreactividad plaquetaria fue 1,38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran y 1,23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran. **Conclusiones:** La diabetes mellitus y la hipertensión arterial, como enfermedades de base en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, están asociadas a hiperreactividad plaquetaria, y esta, a su vez, como demostraron estudios previos, al desarrollo de eventos vasculares a largo plazo. De ahí que una valoración posterior al procedimiento con pruebas de agregometría plaquetaria resultaría potencialmente útil en el marco de la terapia personalizada.

Palabras clave: Frecuencia. Hiperreactividad plaquetaria. Diabetes mellitus. Hipertensión. Intervención coronaria percutánea.

Abstract

Objective: To perform a metaanalyze of the frequency of platelet hyperreactivity for aspirin and clopidogrel with different aggregometers, in patients with diabetes mellitus and hypertension undergoing percutaneous coronary intervention. **Method:** Systematic review with metaanalysis using 40 searches in three multidisciplinary databases (PubMed, ScienceDirect and SciELO), following the phases of the PRISMA guide between the years 2005 and 2021. Reproducibility and

Correspondencia:

*Xiomara Gutiérrez-Cadavid

E-mail: xiomara.gutierrez.labmedico@gmail.com.

Fecha de recepción: 05-10-2020

Fecha de aceptación: 17-09-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000146

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):185-198

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

methodological quality were guaranteed by two researchers using the STROBE guide. The analyzes were based on frequencies and odds ratio metaanalysis, using Epidat software with a 95% confidence interval. **Results:** 22 studies were included, the frequency of platelet hyperreactivity was from 18.8% to 81.8% in the case of aspirin, and in the case of clopidogrel from 18.2% to 71.3%, which denotes an important heterogeneity. It was observed that the frequency of platelet hyperreactivity in diabetic patients ranged from 21% to 78.7% and in hypertensive patients from 17.6% to 76.8%, and finally it was observed that the platelet hyperreactivity was 1.38 times higher in diabetic patients than in those who were not and 1.23 times higher in hypertensive patients than in those who were not. **Conclusions:** Diabetes mellitus and hypertension as underlying pathologies in patients undergoing percutaneous coronary intervention are associated with the presence of platelet hyperreactivity, and this in turn –as shown by previous studies–, with the development of long-term vascular events, therefore a subsequent assessment. The procedure with platelet aggregometry tests would be potentially useful in the context of personalized therapy.

Keywords: Frequency. Platelet hyperreactivity. Diabetes. Hypertension. Percutaneous coronary intervention.

Introducción

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel con miras a inhibir la agregación plaquetaria y prevenir eventos isquémicos es efectiva cuando se administra a pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o a aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea¹. El mecanismo de acción de la aspirina (ácido acetilsalicílico) es bloquear de manera irreversible la ciclooxigenasa (COX), enzima presenta dos isoformas: la COX-1, que es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células, y la COX-2, que se expresa únicamente en respuesta a estímulos inflamatorios. Esta inhibición bloquea la producción de tromboxano A2 y, por ende, la agregación plaquetaria inducida por esta vía². Por otro lado, el clopidogrel es una tienopiridina que inhibe en forma selectiva e irreversible el receptor plaquetario del adenosín difosfato, lo que bloquea la activación de la glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb-IIIa) y la agregación de las plaquetas³.

Varios estudios han mostrado una respuesta reducida o «resistencia» a estos medicamentos⁴. En términos clínicos, se refiere a pacientes que presentan eventos isquémicos, a pesar de recibir el antiagregante en la dosis indicada. Desde el punto de vista del laboratorio, se refiere a quienes no logran un adecuado grado de inhibición plaquetaria posterior a la administración del medicamento, con lo que se desencadena un estadio de hiperreactividad plaquetaria, con una prevalencia que va desde el 0.4% hasta el 57% en el caso de la aspirina y desde el 4% hasta el 30% para el clopidogrel.

Para definir la hiperreactividad plaquetaria en el laboratorio se utilizan técnicas como la agregometría plaquetaria, a través de diferentes tipos de agregómetros que se clasifican de acuerdo con la tecnología empleada para evaluar la respuesta plaquetaria.

Dos de las principales enfermedades que presentan como comorbilidad los pacientes que serán sometidos a intervención coronaria percutánea son la diabetes *mellitus* y la hipertensión arterial. La primera se define como una enfermedad crónica, con una fisiopatología dada por una deficiencia en la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas, o cuando no se utiliza eficazmente esta enzima⁵, y la segunda consiste en presiones arteriales persistentes iguales o superiores a 140/90 mmHg⁶. Se ha documentado que cursar con diabetes *mellitus* aumenta la probabilidad de formar placa aterosclerótica, lo que suele estar asociado con un estado protrombótico dado por disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a los agentes antiplaquetarios⁷. La hipertensión arterial, por su parte, se asocia con disfunción endotelial e interacciones deterioradas entre las plaquetas y el revestimiento endotelial de la luz arterial, lo que causa una disminución en la respuesta a los agentes antiagregantes.

Todo esto debe ser evaluado al momento de elegir la terapia antiagregante adecuada para el paciente, ya que se ha demostrado que la hiperreactividad plaquetaria está asociada con un alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores después de una intervención coronaria percutánea⁸. Muchos estudios han probado que los cambios en la terapia de los pacientes que cursan con hiperreactividad plaquetaria, como el aumento de la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 a 600 mg antes de la intervención coronaria percutánea, tiene un impacto positivo ya que reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores⁹, aunque también nuevas combinaciones con otro tipo de antiagregantes, como el ticagrelor, podrían tener un impacto positivo¹⁰. Por ello, la terapia personalizada, la asociación entre comorbilidad y la posible

presencia de hiperreactividad plaquetaria han cobrado relevancia en dicho abordaje; en concordancia con lo anterior, la respuesta correcta a los antiagregantes utilizados es fundamental para el éxito de la terapia.

En consecuencia, se planteó realizar un metaanálisis de la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria para aspirina y clopidogrel con diferentes agregómetros, en pacientes con diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, sometidos a intervención coronaria percutánea.

Método

Revisión sistemática de la literatura científica con metaanálisis, que basó su protocolo de búsqueda y selección de estudios en la guía PRISMA. Se realizó una búsqueda en tres bases de datos interdisciplinarias: PubMed, SciELO y ScienceDirect. Para ello se emplearon los términos determinados por la técnica de cosecha de perlas: VerifyNow, Rotem, PFA, Light Transmission Aggregometry, Multiple Electrode Platelet Aggregometry, Cardiac Surgery, Thoracic Surgery, Heart Surgery, Cardiac Surgical Procedures, Heart Surgical Procedures, Cardiopulmonary Bypass, Open Heart Surgery y Coronary Intervention.

Se incluyeron los artículos que contenían los términos de búsqueda en el título, el resumen o las palabras clave, y se eliminaron los títulos duplicados. Posteriormente, se aplicaron como criterios de inclusión que fueran estudios en español, inglés o portugués, que estuvieran asociados al tema de interés (la intervención coronaria percutánea) y que fueran artículos originales y estuvieran disponibles en las bases de datos bibliográficas.

Se excluyeron los artículos que evaluaban condiciones preanalíticas, la función plaquetaria en términos de sangrado y aquellos que presentaban información incompleta, dado que no mostraban el número de pacientes que tenían hiperreactividad plaquetaria, diabetes *mellitus* e hipertensión.

La caracterización de los estudios se realizó con extracción de las variables: título, autores, tipo de estudio, tema principal del estudio, revista, año de publicación, primer autor, país de estudio, número de pacientes evaluados, frecuencia de la hiperreactividad plaquetaria, pacientes diabéticos o no y su frecuencia de hiperreactividad plaquetaria, pacientes hipertensos o no y su frecuencia de hiperreactividad plaquetaria, agregómetro utilizado, condiciones de toma de muestra y valor de corte utilizado.

Se evaluó la reproducibilidad de la búsqueda de estudios y la extracción de la información por parte de

dos investigadores entre el 30 de mayo y el 30 de octubre de 2020, que aplicaron el protocolo de manera independiente, resolviendo las discrepancias por consenso. La calidad metodológica de los estudios incluidos se determinó con la guía STROBE.

Para el análisis de la información se hizo una descripción general de los estudios y posteriormente se determinó la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes con y sin diabetes *mellitus* y en pacientes con y sin hipertensión; finalmente, se comparó la hiperreactividad plaquetaria en pacientes con y sin diabetes *mellitus* y en pacientes con y sin hipertensión por medio de metaanálisis y razón de disparidad, ya que se considera como una medida epidemiológica robusta para hacer comparaciones entre casos y controles¹¹. En todos los metaanálisis se evaluaron la heterogeneidad con el gráfico de Galbraith, Dersimonian y Laird (estadístico Q con distribución de ji al cuadrado) y el coeficiente RI; el sesgo de publicación con el estadístico de Begg y *funnel plot*; y el análisis de sensibilidad con un gráfico de influencias. Los resultados finales de los metaanálisis se presentan como *forest plot*, para lo cual se utilizó el *software* Epidat con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Se obtuvieron 22,443 estudios sin la aplicación de límites, los cuales se restringieron a 1146 resultados con la búsqueda en el título, el resumen y las palabras clave. De estos, se eliminaron 494 artículos duplicados, 518 que no cumplían los criterios de inclusión y 112 que cumplían los criterios de exclusión. Finalmente, se tomaron 22 estudios para la síntesis cuantitativa de la información (Fig. 1).

Los estudios se publicaron entre 2005 y 2019 (Tabla 1). Los países con mayor número de estudios fueron Italia (n = 8) y Corea (n = 5). El análisis por continentes muestra que el mayor número de estudios provienen de Europa, con el 59%, y Asia, con el 32%, seguidos de América y África, con un 4.5% cada uno, todos ellos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos mostró que el porcentaje de cumplimiento fue superior al 80% (Tabla 2) de los criterios de acuerdo con la guía STROBE. Los criterios que presentaron menor porcentaje de cumplimiento fueron la explicación del tamaño de la muestra, la indicación de la fuente de financiación del estudio y la explicación en el tratamiento de datos ausentes (Fig. 2).

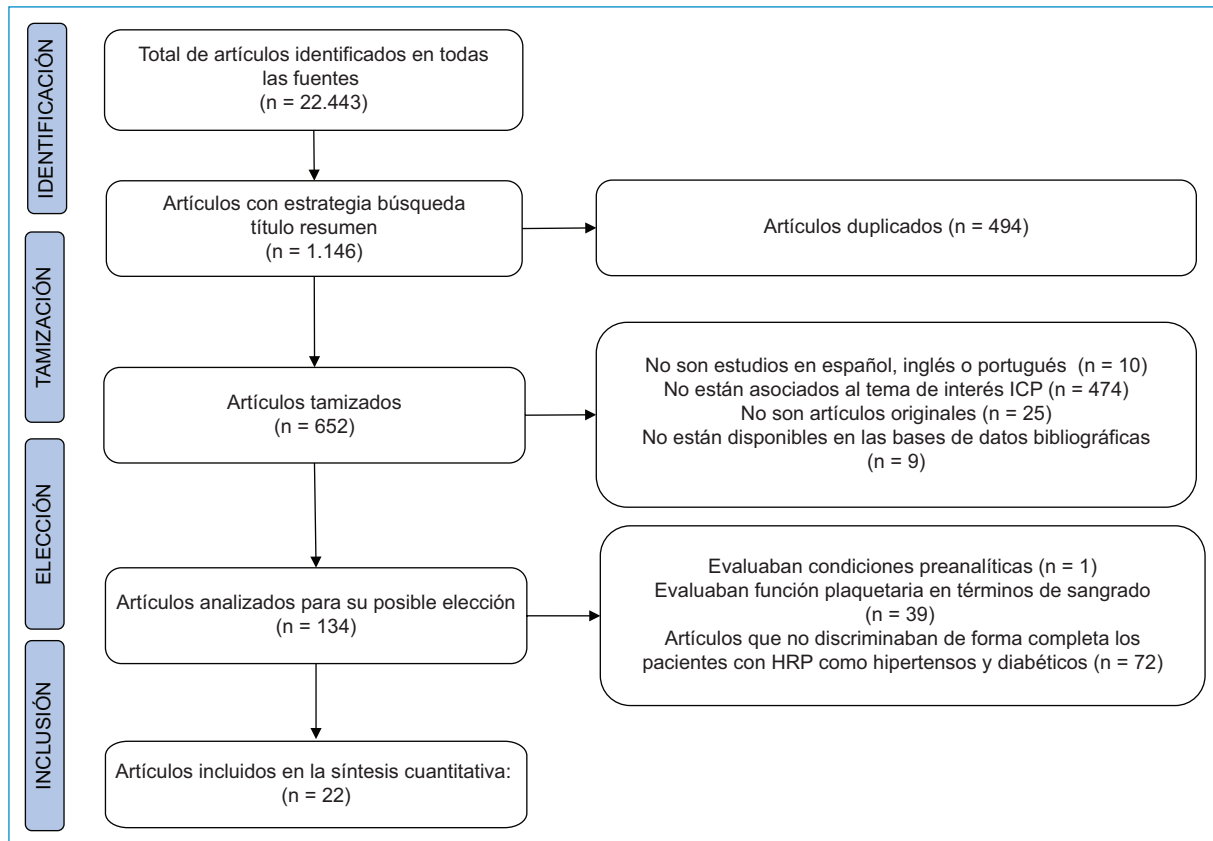


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de artículos.

Un dato importante que se observa en los artículos seleccionados es la heterogeneidad en la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria; en el caso de la aspirina, va desde el 18.8% hasta el 81.8% (Tabla 3), y para el clopidogrel desde el 18.2% hasta el 71.3%. Dicha heterogeneidad se puede observar también cuando se compara entre agregómetros, e incluso cuando se usa el mismo agregómetro (VerifyNow), pero con valores de referencia o puntos de corte diferentes. La frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes diabéticos varió desde el 21% hasta el 78.7% (Tabla 4), y en los pacientes hipertensos desde el 17.6% hasta el 76.8% (Tabla 5).

En el metaanálisis por razón de disparidad, para determinar la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes diabéticos, se observó que no se presentó sesgo de publicación según el gráfico de *funnel plot*, dado que se hallaron estudios a ambos lados del eje X, y hay una buena sensibilidad, evidenciada en el gráfico de influencias; también se apreció que el análisis muestra heterogeneidad de acuerdo con el gráfico de Galbraith. El resultado global del

metaanálisis por efectos aleatorios fue 1.38 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.21-1.58) (Fig. 3), lo que indica que la hiperreactividad plaquetaria fue 1.38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran, valor que es estadísticamente significativo. Por otro lado, en el metaanálisis para razón de disparidad, para determinar la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes hipertensos, no se presentó un sesgo de publicación, hubo buena sensibilidad y el análisis mostró heterogeneidad; el resultado global por efectos aleatorios fue 1.23 (IC95%: 1.10-1.38) (Fig. 4), lo que indica que la hiperreactividad plaquetaria era 1.23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran, resultado que fue estadísticamente significativo. También se realizaron metaanálisis por separado en aquellos pacientes que presentaron hiperreactividad plaquetaria y diabetes *mellitus*, a los cuales se les tomó la muestra y se obtuvo una *odds ratio* (OR) de 1.43 (IC95%: 1.03-1.99) antes de la intervención coronaria percutánea y de 1.48 (IC95%: 1.19-1.85) después de esta; dichos valores fueron estadísticamente similares. Esta

Tabla 1. Descripción de los artículos incluidos

Estudio	Año	País	Antiagregante evaluado	Agregómetro	Punto de corte para hiperreactividad plaquetaria	Momento en que se toma la muestra
Aradi et al. ²⁹	2010	Hungría	Clopidogrel	LTA	Agregabilidad máxima > 34%	Después de ICP
Salah et al. ³⁰	2015	Egipto	Aspirina	LTA	Agregabilidad media > 20%	Después de ICP
Sibbing et al. ³¹	2010	Alemania	Clopidogrel	MEA	416 AU	Antes de ICP
Siller Matula et al. ³²	2013	Austria	Clopidogrel y aspirina	MEA	≥ 480 AU	Después de ICP
Wand et al. ³³	2018	Alemania	Aspirina	MEA	≥ 400 AU	Después de ICP
Gianetti et al. ³⁴	2006	Italia	Aspirina	PFA 100	CT<190s	Después de ICP
Gianetti et al. ³⁵	2007	Italia	Aspirina	PFA 100	CT<190s	Después de ICP
Chen et al. ³⁶	2005	China	Aspirina	VerifyNow	≥ 550 ARU	Antes de ICP
Price et al. ³⁷	2008	USA	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Después de ICP
Marcucci et al. ³⁸	2009	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Mangiaccapra et al. ³⁹	2010	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Kim et al. ⁴⁰	2010	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Mangiaccapra et al. ⁴¹	2012	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Ahn et al. ⁴²	2012	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥72	Después de ICP
Jin et al. ⁴³	2013	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥282	Después de ICP
Park et al. ⁴⁴	2013	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Después de ICP
Mangiaccapra et al. ⁴⁵	2014	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Antes de ICP
Capranzano et al. ⁴⁶	2016	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Después de ICP
Mangiaccapra et al. ⁴⁷	2018	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Antes de ICP
Fadhil et al. ⁴⁸	2019	Irak	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Antes de ICP
Lee et al. ⁴⁹	2019	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Después de ICP
Lattuca et al. ⁵⁰	2019	Francia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Antes de ICP

ICP: intervención coronaria percutánea.

situación también ocurrió cuando se analizaban los pacientes con hiperreactividad plaquetaria e hipertensión a quienes se les tomó la muestra antes de la intervención coronaria percutánea (OR: 1.25; IC95%: 0.76-2.04) y después de esta (OR: 1.45; IC95%: 1.13-1.86). Por ello, se utilizaron los datos en conjunto para el análisis final del metaanálisis y no se discriminó por el momento de toma de la muestra.

Discusión

Se ha demostrado una variabilidad en la respuesta a los antiagregantes, tanto a clopidogrel como a aspirina¹², y por ello ha venido cobrando importancia la

evaluación personalizada con equipos de agregometría plaquetaria para monitorizar la respuesta individual. Un metaanálisis realizado en 2011 demostró que el nivel de reactividad plaquetaria durante el tratamiento según el ensayo P2Y12 para clopidogrel, realizado con el equipo VerifyNow, se asociaba con eventos cardiovasculares a largo plazo después de una intervención coronaria percutánea, también conocidos como eventos cardiovasculares mayores, que incluyen muerte, infarto de miocardio y trombosis del *stent*¹³.

En el resultado obtenido en este trabajo en el primer metaanálisis (Fig. 3), la hiperreactividad plaquetaria fue 1.38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en

Tabla 2. Porcentaje de cumplimiento según la guía STROBE

Estudio	Porcentaje cumplimiento según STROBE
Chen et al. ³⁶ , 2005	84.85
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	93.94
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	93.94
Price et al. ³⁷ , 2008	100
Sibbing et al. ³¹ , 2009	90.91
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	90.91
Mangiaccapra et al. ³⁹ , 2010	96.97
Aradi et al. ²⁹ , 2010	89.19
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	90.91
Mangiaccapra et al. ⁴¹ , 2012	93.94
Ahn et al. ⁴² , 2012	93.94
Siller-Matula et al. ³² , 2013	100
Jin et al. ⁴³ , 2013	93.94
Park et al. ⁴⁴ , 2013	96.97
Mangiaccapra et al. ⁴⁵ , 2014	93.94
Salah et al. ³⁰ , 2015	90.91
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	90.91
Mangiaccapra et al. ⁴⁷ , 2018	90.91
Wand et al. ³³ , 2018	96.97
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	90.91
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	93.94
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	100

aquellos que no lo eran, en tanto que en el segundo (Fig. 4) fue 1.23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran. De igual manera, se decidió realizar un metaanálisis de forma paralela teniendo en cuenta el momento de toma de la muestra, ya que en revisiones previas a la literatura se observó que la cirugía cardiovascular podía desempeñar un papel en la activación y el cambio en la función plaquetaria¹⁴. Por ello, se pretendía descartar esto como una posible fuente de sesgo; sin embargo, el análisis demostró que los resultados fueron estadísticamente similares cuando se realizaba el metaanálisis teniendo en cuenta el momento de toma de la muestra y cuando se realizaba de manera global. Todos estos

resultados demuestran que la diabetes *mellitus* y la hipertensión tienen un impacto importante en el desarrollo de hiperreactividad plaquetaria.

La guía colombiana de prácticas clínicas para el SCA recomienda que, para los pacientes que acuden al servicio de urgencias con un SCA, se utilice una dosis de mantenimiento de aspirina entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300 mg, mientras que para clopidogrel indica administrar una dosis de carga de 300 mg y adicionar 300 mg, más aún si el paciente será sometido a intervención coronaria percutánea¹⁵. Algunos estudios han probado que el aumento de la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 mg antes de la intervención coronaria percutánea tiene un impacto positivo, ya que reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores⁹. Por ello, se hace vital conocer si los pacientes presentan hiperreactividad plaquetaria, con el fin de adoptar conductas que impacten en la prevención de dichos eventos.

Los resultados de este estudio ayudan a mejorar el análisis y el abordaje inicial de los pacientes, pues comprueban una asociación entre la diabetes *mellitus* y la hipertensión con la hiperreactividad plaquetaria, muy relevante en nuestro medio. Para Colombia, un estudio realizado en 2019 determinó que la prevalencia de hipertensión fue del 24%, ligeramente más alta en los hombres (29%), con un aumento proporcional a la edad¹⁶; estos datos son importantes ya que, en su mayoría, los pacientes que son sometidos a intervención coronaria percutánea son hombres de edad avanzada. De igual manera, para la diabetes *mellitus* tipo 2 se ha establecido una prevalencia del 7.3%; en este estudio, el valor promedio de la frecuencia de hipertensión fue del 62.98%, mientras que para la diabetes *mellitus* fue del 30.93% (Tablas 4-5), cifras muy altas que podrían estar asociadas a la población estudiada, ya que se trata de pacientes, generalmente hombres de edad avanzada, que cursan con otras condiciones, como síndrome metabólico u obesidad. Lo anterior crea un escenario perfecto para el desarrollo de SCA, si bien es necesario considerar que en el informe de estadísticas vitales publicado en 2019 la hipertensión y la diabetes *mellitus* estaban entre las diez primeras causas de muerte en Colombia, con valores del 3.8% y el 3.4%, respectivamente¹⁷.

Estudios previos han demostrado que existe una mayor agregación y una mayor activación plaquetaria en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo son⁷. El mecanismo por el cual la diabetes *mellitus* se asocia con hiperreactividad plaquetaria se explica por múltiples factores, como disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y

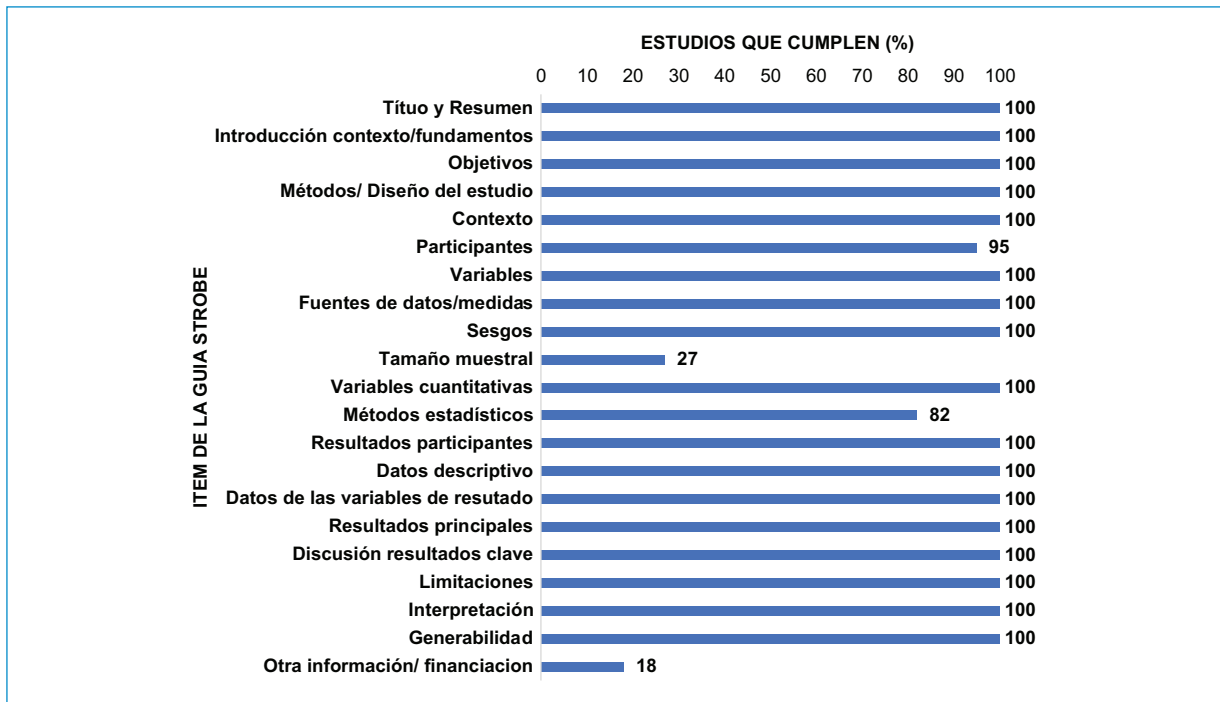


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica acorde con la guía STROBE.

función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a agentes antiplaquetarios¹⁸; además, se presenta una reducción de la producción de prostaciclina y de óxido nítrico (ON), que son considerados inhibidores. Así mismo, los niveles séricos de fibrinógeno están elevados, disminuyen los niveles de antioxidantes y hay una mayor expresión de moléculas de adhesión dependientes de la activación, como la GpIIb-IIIa y la P-selectina¹⁹. La expresión de superficie mejorada de estas moléculas de adhesión sugiere que las plaquetas también pueden comunicarse con los leucocitos y posiblemente desempeñan un papel en el daño tisular mediado por la inflamación vascular¹⁸. De igual manera, en la diabetes *mellitus* existe una mayor posibilidad de formar placa aterosclerótica²⁰, cuya principal consecuencia es el daño endotelial. En condiciones normales, el endotelio presenta una superficie con propiedades antitrombogénicas, mediadas por su capacidad de producir y liberar sustancias que mantienen el equilibrio entre vasodilatadores, como ON, prostaciclina y bradicinina, así como vasoconstrictores, como prostanoïdes (prostaglandinas y tromboxano), endotelina y angiotensina II, pero cuando el paciente cursa con diabetes *mellitus* se genera un desequilibrio y se exhiben zonas de la pared vascular con predisposición a las lesiones ateroscleróticas por una permeabilidad aumentada, que se ve favorecida por

la hipercolesterolemia plasmática, asociada a su vez con un aumento de transcitosis de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del endotelio vascular. Esto conduce a la acumulación de colesterol LDL en el espacio subendotelial, donde interacciona con proteoglicanos y proteínas que favorecen su modificación, lo que incrementa su aterogenicidad y su retención en la íntima vascular y da lugar a la formación y la progresión de la placa aterosclerótica, ya que dispara un proceso inflamatorio local que promueve las interacciones de células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular²¹.

En la hipertensión, el principal mecanismo para la hiperreactividad plaquetaria es la disfunción endotelial, ya que provoca un estrés hemodinámico que puede acarrear cambios en la función y en la estructura del endotelio. La fuerza circunferencial depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio de este y del grosor de la pared; por su parte, la fuerza tangencial depende del radio del vaso sanguíneo, de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo. A mayor elevación de la presión arterial, mayor es la magnitud de dichas fuerzas y la capacidad de deformar las células. También se da por medio de la alteración de

Tabla 3. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en toda la población

Estudio	Antiagregante evaluado	Agregómetro	n	Pacientes con hiperreactividad plaquetaria	Pacientes sin hiperreactividad plaquetaria	Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	Clopidogrel	LTA	202	85	117	42 (35-49.1)
Salah et al. ³⁰ , 2015	Aspirina	LTA	50	24	26	48 (33.1-62.8)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	Clopidogrel	MEA	1608	323	1285	20 (18-22)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	Clopidogrel	MEA	403	75	328	18.6 (14.6-22.5)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	Aspirina	MEA	394	100	294	25.3 (20.9-29.8)
Wand et al. ³³ , 2018	Aspirina	MEA	364	298	66	81.8 (77.7-85.9)
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	Aspirina	PFA 100	175	75	100	42.8 (35.2-50.5)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	Aspirina	PFA 100	256	109	147	37.7 (31.9-43.4)
Chen et al. ³⁶ , 2005	Aspirina	VerifyNow	117	22	95	18.8 (11.3-26.3)
Price et al. ³⁷ , 2008	Clopidogrel	VerifyNow	380	122	258	32.1 (27.3-36.9)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	Clopidogrel	VerifyNow	683	219	464	32 (28.5-35.6)
Mangiacapra et al. ³⁹ , 2010	Clopidogrel	VerifyNow	250	78	172	31.2 (25.2-37.1)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	Clopidogrel	VerifyNow	1058	546	512	51.6 (48.5-54.6)
Mangiacapra et al. ⁴¹ , 2012	Clopidogrel	VerifyNow	732	240	492	19.6 (17.4-21.9)
Ahn et al. ⁴² , 2012	Clopidogrel	VerifyNow	1226	410	816	33.4 (30.7-36.1)
Jin et al. ⁴³ , 2013	Clopidogrel	VerifyNow	181	54	127	29.8 (22.8-36.7)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	Clopidogrel	VerifyNow	2424	1498	926	61.8 (59.8-63.7)
Mangiacapra et al. ⁴⁵ , 2014	Clopidogrel	VerifyNow	640	190	450	29.7 (26-33.3)
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	Clopidogrel	VerifyNow	164	117	47	71.3 (64.1-78.5)
Mangiacapra et al. ⁴⁷ , 2018	Clopidogrel	VerifyNow	500	170	330	34 (29.7-38.2)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	115	21	94	18.2 (10.7-25.7)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	814	484	330	59.4 (56-62.8)
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	1175	419	756	35.6 (32.8-38.4)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

sustancias como el ON, que se ha observado disminuido en los pacientes hipertensos²², alteración que se ve favorecida por la presencia de placa aterosclerótica. Diversos estudios han demostrado que la hipertensión contribuye al aumento de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, ya que incrementa los niveles plasmáticos de las isoformas solubles de moléculas de adhesión leucocitaria (sICAM 1 y sVCAM 1), lo que sugiere que la hipertensión eleva la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial y facilita, así, el comienzo y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica²³.

Otro dato importante obtenido en este estudio es la heterogeneidad marcada que se observa entre las diferentes frecuencias de hiperreactividad plaquetaria con ambos antiagregantes (Tabla 3). En el caso de la aspirina, fue evaluada en seis artículos con cuatro técnicas de agregometría diferentes. Una situación similar se observa cuando se evalúa el clopidogrel, para lo cual se contó con 17 artículos que utilizaron tres agregómetros diferentes. Llama la atención que cuando se evalúa el mismo agregómetro (VerifyNow), pero con valores de corte diferentes, se observa un cambio que pareciera estar asociado con el valor de corte, pues valores altos

Tabla 4. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en los pacientes diabéticos y no diabéticos

Estudio	Frecuencia de diabéticos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)	Frecuencia de no diabéticos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	41 (27.3-54.8)	42.4 (34.1-50.8)
Salah et al. ³⁰ , 2015	44 (22.5-65.4)	52 (30.4-73.5)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	23.8 (19.8-27.8)	18.5 (16.2-20.8)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	24 (16.2-31.8)	16 (11.5-20.5)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	31.7 (23.3-40.2)	22.2 (17-27.4)
Wand et al. ³³ , 2018	78.7 (71.4-86.1)	83.6 (78.6-88.6)
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	47.6 (31.3-63.9)	41.3 (32.6-50)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	47.7 (34.7-60.6)	40.8 (33.6-48)
Chen et al. ³⁶ , 2005	21 (6.7-35.3)	17.7 (8.6-26.7)
Price et al. ³⁷ , 2008	46.3 (36.5-56.1)	26.2 (20.8-31.7)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	42.1 (34.6-49.7)	28.5 (24.4-32.5)
Mangiaccapra et al. ³⁹ , 2010	39.7 (28.6-50.8)	26.9 (19.9-33.9)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	54.4 (48.6-60.2)	50.4 (46.8-54)
Mangiaccapra et al. ⁴¹ , 2012	42.1 (35.3-48.9)	14.8 (12.5-17)
Ahn et al. ⁴² , 2012	33 (28.3-37.8)	33.6 (30.3-36.8)
Jin et al. ⁴³ , 2013	37.7 (22.5-53)	27.2 (19.3-35)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	62.9 (59.1-66.7)	61.3 (59-63.6)
Mangiaccapra et al. ⁴⁵ , 2014	28.7 (22.3-35)	30.1 (25.7-34.6)
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	77.4 (61-93.7)	69.9 (61.7-78)
Mangiaccapra et al. ⁴⁷ , 2018	40.3 (32.3-48.4)	31.1 (26-36.1)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	31.2 (17-45.4)	8.9 (1.3-16.5)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	68.3 (62.4-74.2)	55.3 (51.1-59.5)
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	42.8 (37.9-47.6)	31.7 (28.3-35)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

disminuyen la frecuencia y valores bajos la aumentan; es así como esas diferencias tan marcadas en las frecuencias podrían estar asociadas con el tipo de agregómetro utilizado para determinar la hiperreactividad plaquetaria²⁴. Algunos autores han comparado los analizadores entre sí con el fin de determinar cuál es el que mejor refleja los niveles y la farmacocinética del medicamento, y han postulado al VerifyNow como uno de los que logran un equilibrio entre buena correlación y facilidad en el procesamiento²⁵. Muchos concluyen que los sistemas de agregometría no son equiparables entre ellos y que, por tanto, se debe ajustar el valor de corte de acuerdo con la condición estudiada. Por

ejemplo, para el caso de eventos cardiovasculares, como isquemia en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, en el año 2011 se publicó un metaanálisis en el que se postula el valor de corte para VerifyNow en 230 PRU¹³; posteriormente, otro metaanálisis realizado en 2018 con el mismo tipo de pacientes, pero utilizando tres analizadores diferentes, sugirió un valor de corte para VerifyNow de 235 PRU²⁶.

Finalmente, algunos autores han informado variaciones en cuanto a la respuesta a los antiagregantes, como clopidogrel, de acuerdo con la población analizada. Los estudios demuestran un aumento en el valor de corte de las pruebas de agregometría, principalmente

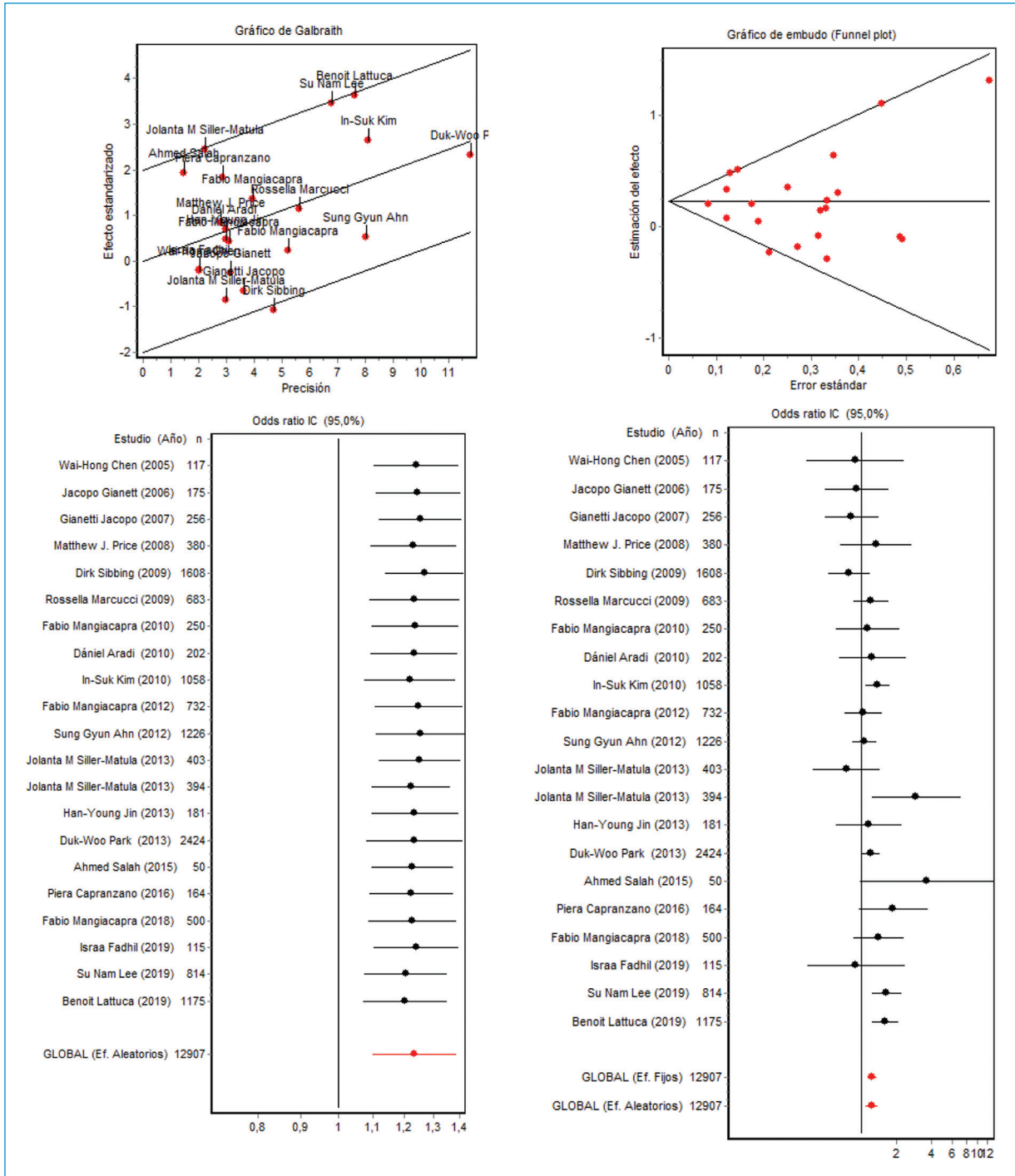


Figura 3. Metaanálisis para la comparación de hiperreactividad plaquetaria en pacientes diabéticos y no diabéticos. ICP: intervención coronaria percutánea.

con VerifyNow en población asiática, ya que no obtenían ninguna asociación con el desarrollo de eventos adversos cuando utilizaban los valores de corte que se establecieron para la población europea (PRU \geq 240 para clopidogrel y ARU \geq 550 para aspirina)²⁷. Más tarde, otros estudios establecieron su propio valor de

corte en \geq 272 PRU amparándose en esa diferencia en cuanto a la respuesta asociada a su población²⁸. Por esta razón, un estudio orientado en población colombiana sería vital y daría una idea más clara sobre la situación y si esta asociación, que ha sido observada en otros lugares del mundo, aplica para nuestro país.

Tabla 5. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en los pacientes hipertensos y no hipertensos

Estudio	Frecuencia de hipertensos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)	Frecuencia de no hipertensos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	43.4 (35.2-51.6)	38 (23.5-52.4)
Salah et al. ³⁰ , 2015	57.1 (39.3-74.9)	26.6 (7.7-55.1)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	19.7 (17.6-21.8)	23.7 (16.1-31.2)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	17.8 (13.6-22.1)	22.5 (11.3-33.7)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	27.5 (22.6-32.4)	11.3 (1.8-20.7)
Wand et al. ³³ , 2018	Sin dato	Sin dato
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	41.5 (28.7-54.2)	43.6 (33.9-53.3)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	39.5 (28.2-50.7)	44 (36.3-51.6)
Chen et al. ³⁶ , 2005	18.1 (8.9-27.4)	20 (6.3-33.6)
Price et al. ³⁷ , 2008	32.8 (27.6-38)	26.6 (12.6-40.7)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	33.4 (29-37.8)	29.1 (22.9-35.3)
Mangiaccapra et al. ³⁹ , 2010	31.9 (24.9-38.8)	29 (16.9-41.1)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	55.5 (51.3-59.8)	47.4 (43-51.8)
Mangiaccapra et al. ⁴¹ , 2012	32.9 (29-36.9)	8 (5.8-10.1)
Ahn et al. ⁴² , 2012	34 (30.5-37.4)	32.5 (28.2-36.8)
Jin et al. ⁴³ , 2013	31.8 (20.1-43.6)	28.5 (19.7-37.3)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	63.7 (61.1-66.2)	59 (55.9-62.1)
Mangiaccapra et al. ⁴⁵ , 2014	Sin dato	Sin dato
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	76.8 (67.8-85.8)	63.7 (51.7-75.8)
Mangiaccapra et al. ⁴⁷ , 2018	35.3 (30.6-40.1)	27.9 (18.2-37.6)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	17.6 (7.8-27.4)	19.1 (6.8-31.4)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	64 (59.7-68.3)	51.8 (46-57.5)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Conclusiones

La diabetes *mellitus* y la hipertensión forman parte de la comorbilidad común en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y están asociadas con el desarrollo de hiperreactividad plaquetaria. El principal objetivo de la terapia utilizada después de la intervención coronaria percutánea es evitar el desarrollo de eventos adversos, como la isquemia, a largo plazo. Estudios como este permiten, además, identificar enfermedades de base asociadas a hiperreactividad plaquetaria y, por ende, a peor pronóstico, y ofrecen un enfoque más claro al plantear estudios clínicos futuros que puedan ayudar a evitar estas condiciones; incluso, se han propuesto algoritmos

diagnósticos basados en pruebas de agregometría que toman cada vez mayor fuerza, ya que permitirían evaluar los casos en los que se requiere ajustar el tratamiento, todo esto en el marco de la terapia personalizada. Finalmente, se resalta la necesidad de realizar este tipo de estudios en nuestra población para poder determinar realmente cuál es la asociación y el verdadero comportamiento de la hiperreactividad plaquetaria en Colombia.

Financiamiento

Para la realización de este trabajo no se recibió ningún tipo de financiamiento por parte de alguna entidad pública o privada.

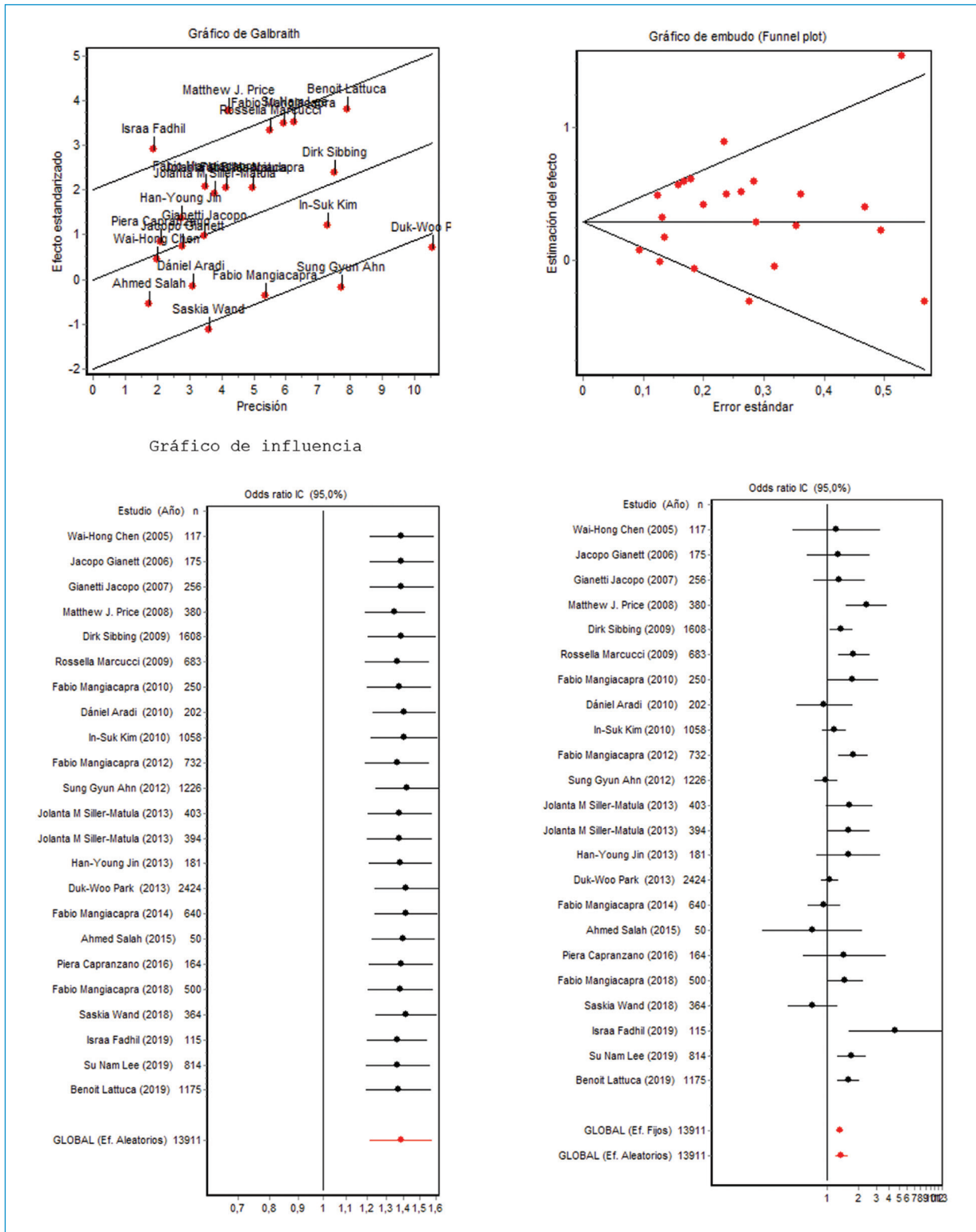


Figura 4. Metaanálisis para la comparación de hiperreactividad plaquetaria en pacientes hipertensos y no hipertensos.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
- Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):493-504.
- Ayala AEG. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farmacia Profesional*. 2007;21(11):36-42.
- Canivano Petrenas L, García Yubero C. Resistance to aspirin: prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Farm Hosp*. 2010;34(1):32-43.
- Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27(2):113-25.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-5.
- Redfors B, Chen S, Ben-Yehuda O, Huang X, Witzensbichler B, Weisz G, et al. Association between hypertension, platelet reactivity, and the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention (from the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol*. 2019;124(9):1380-8.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
- Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M, Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):217.
- Ticona JPA, Gutiérrez MBA, Rivas DRZ, Torres NMC. Entendiendo la odds ratio. *Scientifica*. 2017;15(1):27-30.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5.
- Brar SS, Ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1945-54.
- Addonizio V. Función plaquetaria en bypass cardiopulmonar y órganos artificiales. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990;4(1):145-55.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para Síndrome Coronario Agudo. Guía completa. Tercera edición. Guía no. 17. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017 [consultada 2020]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_s_coronario/GPC_SCA_Completa2aEd.pdf.
- Zurique-Sánchez MS. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. Revisión sistemática y metaanálisis. *Acta Med Colomb*. 2019;44(4):20-33.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2019. 2019 [consultada 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2019-colombia.pdf>.
- Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes mellitus: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2181-8.
- Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, Laubscher WA, Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):141.
- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
- Badimón L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.
- Hermann M, Flammer A, Luscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(12 Suppl 4):17-29.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 2):274-9.
- Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, Schmidt EB, Pittendreich C, Maurer-Spurej E. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*. 2010;56(5):839-47.
- Good RI, McGarrity A, James TE, Miller H, McConnachie A, Goodall AH, et al. Dual antiplatelet response during PCI: VerifyNow P2Y12 predicts myocardial necrosis and thromboxane B2 generation confirms wide variation in aspirin response. *Thromb Res*. 2015;135(6):1140-6.
- Wang Z, Xie Q, Xiang Q, Gong Y, Jiang J, Cui Y. Predictive value of methods measuring platelet activation for ischemic events in patients receiving clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(44):5313-33.
- Yu LH, Kim MH, Zhang HZ, Park JS, Park TH, Kim YD, et al. Impact of platelet function test on platelet responsiveness and clinical outcome after coronary stent implantation: platelet responsiveness and clinical outcome. *Korean Circ J*. 2012;42(6):382-9.
- Nishikawa M, Takeda Y, Isomura N, Tanigawa T, Nanasato M, Tsukahara K, et al. Association between high platelet reactivity following dual antiplatelet therapy and ischemic events in Japanese patients with coronary artery disease undergoing stent implantation. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(1):13-24.
- Aradi D, Vorobcsuk A, Lenkey Z, Horvath IG, Komocsi A. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. *Platelets*. 2010;21(1):1-10.
- Salah A, Amr El-Hadidy. Aspirin resistance: prevalence and clinical outcome in Egypt. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;3(1):23-7.
- Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegheer J, Mehili J, Vogt W, et al. Clopidogrel response status assessed with multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):151-9.
- Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, Huber K, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):430-5.
- Wand S, Adam EH, Wetz AJ, Meybohm P, Kunze-Szikszay N, Zacharowski K, et al. The prevalence and clinical relevance of ASA non-response after cardiac surgery: a prospective bicentric study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):179-85.
- Gianetti J, Parri MS, Sbrana S, Paoli F, Maffei S, Paradossi U, et al. Platelet activation predicts recurrent ischemic events after percutaneous coronary angioplasty: a 6 months prospective study. *Thromb Res*. 2006;118(4):487-93.
- Gianetti J, Volpi E, Sbrana S, Mariani M, Berti S, Andreassi MG, et al. Identification of platelet hyper-reactivity measured with a portable device immediately after percutaneous coronary intervention predicts in stent thrombosis. *Thromb Res*. 2007;121(3):407-12.
- Chen WH, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Cheng X, Lee SW, et al. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):760-3.
- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
- Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-42.
- Mangiaccapra F, Barbato E, Patti G, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Point-of-care assessment of platelet reactivity after clopidogrel to predict myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):318-23.
- Kim IS, Jeong YH, Kang MK, Koh JS, Park Y, Hwang SJ, et al. Correlation of high post-treatment platelet reactivity assessed by light transmission aggregometry and the VerifyNow P2Y12 assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):486-95.
- Mangiaccapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):281-9.
- Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, Kim WT, Lee JW, Youn YJ, et al. Different prognostic significance of high on-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):259-67.

43. Jin HY, Yang TH, Kim DI, Chung SR, Seo JS, Jang JS, et al. High post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary coronary stenting. *J Cardiol.* 2013;167(5):1877-81.
44. Park DW, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2013;165(1):34-42 e1.
45. Mangiacapra F, Peace A, Barbato E, Patti G, Gatto L, Ricottini E, et al. Thresholds for platelet reactivity to predict clinical events after coronary intervention are different in patients with and without diabetes mellitus. *Platelets.* 2014;25(5):348-56.
46. Capranzano P, Capodanno D, Bucciarelli-Ducci C, Gargiulo G, Tamburino C, Francaviglia B, et al. Impact of residual platelet reactivity on reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(5):475-86.
47. Mangiacapra F, Colaiori I, Ricottini E, Creta A, Di Gioia G, Cavallari I, et al. Impact of platelet reactivity on 5-year clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a landmark analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(4):496-503.
48. Yaseen IF, Farhan HA, Abbas HM. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention using the VerifyNow test: frequency and predictors. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(2):113-6.
49. Lee SN, Moon D, Sung MK, Moon KW, Yoo KD. Impact of platelet reactivity on long-term prognosis in Korean patients receiving percutaneous coronary intervention. *Platelets.* 2019;30(8):1030-5.
50. Lattuca B, Silvain J, Yan Y, Pouillot C, Cuisset T, Cayla G, et al. Reasons for the failure of platelet function testing to adjust antiplatelet therapy: pharmacodynamic insights from the ARCTIC study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):e007749.