

Metanálisis de la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria post tratamiento antiagregante en pacientes con diabetes e hipertensión, sometidos a intervención coronaria percutánea, 2005-2021

Xiomara Gutiérrez Cadavid¹, Diana Carolina Rúa Molina²

¹ Microbióloga y Bioanalista, MSc (C), Microbiología y Bioanálisis con énfasis en hematología y hemostasia, Escuela de Microbiología Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Laboratorio Médico de Referencia.

² Microbióloga y bioanalista, MSc Microbiología y Bioanálisis con énfasis en hematología y hemostasia. Grupo de trombosis, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia.

Xiomara Gutiérrez Cadavid. Laboratorio Médico de Referencia Carrera 20 No. 2 sur 185, Medellín, Colombia. Teléfono 3014701884. E-mail xiomara.gutierrez.labmedico@gmail.com.

Resumen

Introducción: La terapia dual con aspirina y clopidogrel ha demostrado eficacia en la prevención de eventos isquémicos, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). Varios estudios han reportado heterogeneidad en la respuesta a los agentes antiagregantes, causando un estado de hiperreactividad plaquetaria post tratamiento (HRP), adicional se ha documentado que los pacientes con hipertensión y con diabetes mellitus, sometidos a ICP cursan con un estado protrombótico, que genera disminución en la respuesta antiagregante causando HRP, asociada a su vez con resultados clínicos adversos, incluido un mayor riesgo de eventos vasculares y trombóticos.

Objetivo: Metanalizar la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria post tratamiento antiagregante en pacientes con diabetes e hipertensión, sometidos a intervención coronaria percutánea.

Métodos: Revisión sistemática con metanálisis usando 40 búsquedas en tres bases de datos multidisciplinarias (PubMed, Science Direct y Scielo), siguiendo las fases de identificación, tamización, elegibilidad e inclusión de la guía PRISMA. Se garantizó reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica por parte de dos investigadores por medio de la guía STROBE. Los análisis se basaron en frecuencias y metanálisis de Odds Ratio, utilizando el software Epidat con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyeron 22 estudios principalmente realizados en Italia (n=8) y corea del sur (n=5), la frecuencia de la HRP fue para el caso de aspirina desde 18,8% hasta 81,8%, y en el caso de clopidogrel desde 18,2% hasta 71,3%, lo que denota una importante heterogeneidad, se observó que la frecuencia de HPR en pacientes diabéticos vario desde 21% a 78,7% y en los pacientes hipertensos desde 17,6% a 76,8%, y finalmente se observó que la HRP era 1,38 veces mayor en pacientes diabético que en aquellos que no lo eran y 1,23 veces mayor en pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran.

Conclusión: la diabetes e hipertensión como patologías de base en pacientes sometidos a ICP, están asociadas a la presencia de HRP, y esta a su vez (como lo han demostraron estudios previos a este trabajo), al desarrollo de eventos vasculares a largo plazo, por ello una valoración posterior al procedimiento con pruebas de agregometría plaquetaria resultaría potencialmente útil en el marco de la terapia personalizada.

Palabras clave: 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, Coronary Intervention, hiperreactividad plaquetaria post tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel con el fin de inhibir la agregación plaquetaria y prevenir la ocurrencia de eventos isquémicos, es una terapia farmacológica efectiva, administrada a pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) o aquellos sometidos a ICP (1, 2). El mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina (ASA), es bloquear irreversiblemente la ciclooxigenasa, esta enzima presenta 2 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 (3), esta inhibición bloquea la producción de tromboxano A2 (TXA2) y por ende la agregación plaquetaria inducida por esta vía (4); por otro lado el clopidogrel es una tienopiridina que inhibe selectiva e irreversiblemente el receptor plaquetario del adenosín difosfato (ADP), lo que bloquea la activación de la glicoproteína IIb/IIIa (GpIIb-IIIa) y la agregación de las plaquetas (5).

Varios estudios han mostrado una respuesta reducida o “resistencia” a estos medicamentos (6-9), en términos clínicos se refiere a pacientes que presentan eventos isquémicos, a pesar de recibir el antiagregante en la dosis indicada, y 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 (10), desencadenando un estadio de HRP, con prevalencias que van desde 0,4% a 57% en el caso de aspirina (6) y entre 4% a 30% para clopidogrel (11-13).

Para definir la HRP en el laboratorio, se utilizan técnicas como la agregometría plaquetaria, utilizando diferentes tipos de agregómetros, que se clasifican de acuerdo a la tecnología empleada para evaluar la respuesta plaquetaria, uno de los más usados es el Agregómetro de transmitancia de luz o LTA por sus siglas en inglés (*Light transmittance aggregometry*), el principal limitante de este agregómetro es el volumen alto de muestra que requiere y sus condiciones preanalíticas exigentes (14); por otro lado tenemos el agregómetro de impedancia, mejor conocido como MEA por sus siglas en inglés (*multiple electrode aggregometry*) (15), su principal ventaja es que se realiza un análisis de sangre total, lo que no solo lo hace más fácil en términos metodológicos, sino que permite un acercamiento mayor a la condición fisiológica del paciente; otro agregómetro que es muy utilizado y está ampliamente documentado en la literatura, es el Verifynow que utiliza muestra de sangre total y tiene la ventaja de ser considerado un “point of care” o equipo en el punto de atención (16); finalmente tenemos el Analizador de función plaquetaria-100 o mejor conocido como

PFA-100 por sus siglas en inglés (*Platelet Function Analyzer-100*) que también utiliza muestra de sangre total (17).

Dos de las principales comorbilidades que presentan los pacientes cuando van a ser llevados a ICP, son la diabetes e hipertensión, la primera se define como una enfermedad crónica, con una fisiopatología dada por la deficiencia en la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas, o cuando no se utiliza eficazmente esta enzima (18) y la hipertensión arterial que consiste en presiones arteriales persistentes, iguales o superiores a los 140/90 mmHg (19), en Colombia estas enfermedades tienen prevalencias de 7,3% (20) y 24% (21) respectivamente. Se ha documentado que al cursar con diabetes mellitus aumenta la probabilidad de formar placa aterosclerótica lo que suele estar asociado a un estado protrombótico dado por una disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a agentes antiplaquetarios (22, 23), y también 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 (24, 25) causando 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 HRP está asociada a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores, después de una intervención coronaria percutánea (26, 27), y muchos estudios han probado que cambios en la terapia de los pacientes que cursan con HRP, como el aumento en la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 mg a 600 mg antes de la ICP tiene un impacto positivo, reduciendo los eventos cardiovasculares adversos mayores (28, 29), o también nuevas combinaciones con otro tipo de antiagregantes como el ticagrelor podrían tener un impacto positivo (30), por ello la terapia personalizada ha venido cobrando mucha importancia (31) y la asociación entre comorbilidades y posible presencia de HRP, es muy importante en dicho abordaje; en este orden de ideas la correcta respuesta a los antiagregantes utilizados es fundamental para el éxito de la terapia (32).

Por todo esto se planteó Metanalizar la frecuencia de HRP para aspirina y clopidogrel con diferentes agregómetros, en pacientes con diabetes e hipertensión sometidos a intervención coronaria percutánea.

METODOS

Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura científica con metanálisis.

Protocolo de búsqueda y selección de estudios: según la guía PRISMA Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (33)

Identificación: Se realizó una búsqueda en tres bases de datos interdisciplinarias: PubMed, Scielo y Science Direct para la cual se emplearon los términos de búsqueda 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, Coronary Intervention, estos términos fueron utilizados para mejorar la sensibilidad en la búsqueda, ya que se observó que cuando se utilizaban únicamente términos que aparecían por medio de los tesauros se obtenían menos resultados. De manera retrospectiva el protocolo no tuvo ninguna restricción, de manera prospectiva la última actualización del protocolo se realizó en abril del año 2021 (la delimitación temporal de este estudio se basa en la década del 2005- 2021). Algunas sintaxis empleadas fueron: en PubMed (((Verifynow [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract])); en Science-Direct "Title, abstract, keywords: PFA Cardiac Surgery" y en Scielo (ti:(ab:(light transmission aggregometry Coronary Intervention)))) (Tablas anexas 6,7 y 8)

Tamización: Se incluyeron los artículos que contenían los términos de búsqueda en título, resumen o palabras clave; y se eliminaron los títulos duplicados. Posteriormente, se aplicaron como criterios de inclusión: estudios en español, inglés o portugués, que estén asociados al tema de interés es decir la ICP, que sean artículos originales y que estén disponibles en las bases de datos bibliográficas.

Elección: En la siguiente fase de la investigación se excluyeron los artículos que evaluaban condiciones preanalíticas, función plaquetaria en términos de sangrado y aquellos que presentaban información incompleta dado que no mostraban el número de pacientes que tenían HRP, diabetes e hipertensión.

Inclusión: 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 HRP, pacientes diabéticos o no y su frecuencia de HRP, pacientes hipertensos o no y su frecuencia de HRP, agregómetro utilizado, condiciones de toma de muestra y valor de corte utilizado.

Análisis de reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica: En la presente revisión sistemática se evaluó la reproducibilidad de la búsqueda de estudios y extracción de la información por parte de dos investigadores entre el 2020-05-30 y 2020-10-30 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 (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (34).

Análisis de la información: Primero se realizó una descripción general de los estudios, posteriormente se determinó la frecuencia de HRP en pacientes con y sin diabetes y pacientes con y sin hipertensión, y finalmente se comparó la HRP en pacientes con y sin diabetes y pacientes con y sin hipertensión por medios de metanálisis utilizando Odds Ratio, ya que se considera como una medida epidemiológica robusta para hacer comparaciones entre casos y controles (35). En todos los metanálisis se evaluó la heterogeneidad con el grafico de Galbraith, Dersimonian y Laird (estadístico Q con distribución de ji cuadrado) y el coeficiente RI, el sesgo de publicación con estadístico de Begg y funnel plot, y el análisis de sensibilidad con un gráfico de influencias. Los resultados finales de los metanálisis se presentan como forest plot, para esto se utilizó el software Epidat con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 22.443 estudios sin la aplicación de límites, los cuales se restringen a 1.146 resultados con la búsqueda en título, resumen, palabra clave; se eliminaron 494 artículos

duplicados, 518 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión y 112 que cumplían con los criterios de exclusión, finalmente se tomaron 22 estudios para la síntesis cuantitativa de la información (Figura 1).

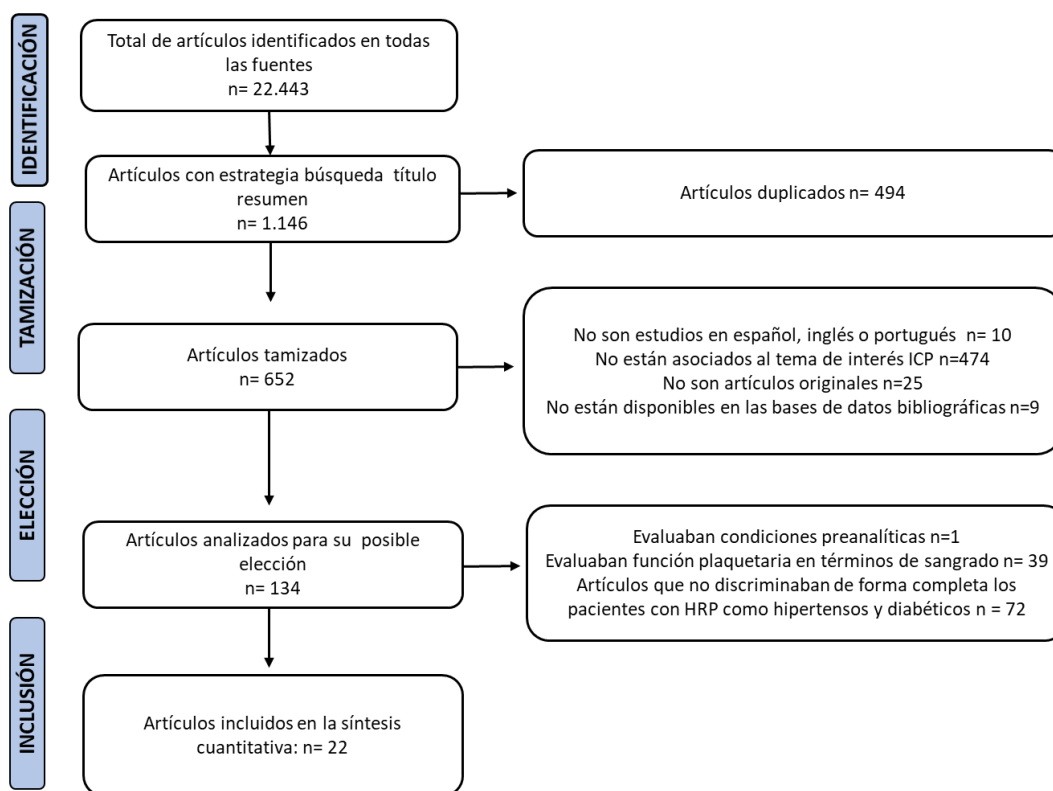


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de artículos

Los estudios se publicaron entre 2005 y 2019 (Tabla 1), los países con el mayor número de estudios fueron Italia (n=8) y Corea (n=5), el análisis por continente muestra que el mayor número de estudios provienen de Europa con 59% y Asia con 32% seguido de América y África con 4,5% cada uno, todos ellos sometidos a ICP.

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 a la guía STROBE. Los criterios que presentaron menor porcentaje de cumplimiento fue la explicación del tamaño de muestra, indicar la fuente de financiación del estudio, y la explicación en el tratamiento de datos ausentes (Figura 2).

Un dato importante que se observa en los artículos seleccionados es la heterogeneidad en la frecuencia de HRP, en el caso de aspirina van desde 18,8% hasta 81,8% (Tabla 3), y en el caso de clopidogrel desde 18,2% hasta 71,3%, dicha heterogeneidad se puede observar también cuando hacemos esta comparación entre agregómetros, o incluso usando el mismo agregómetro (Verifynow) pero con valores de referencia o cutt off diferentes, para la frecuencia de HPR en

pacientes diabéticos vario desde 21% a 78,7% (Tabla 4) y en los pacientes hipertensos desde 17,6% a 76,8% (Tabla 5).

Autor	Año	País	Antiagregante evaluado	Agregómetro	Punto de corte para establecer HRP	Momento en que se toma la muestra
Dániel Aradi (36)	2010	Hungría	Clopidogrel	LTA	Agregabilidad máxima >34%	Después ICP
Ahmed Salah (37)	2015	Egipto	Aspirina	LTA	Agregabilidad media >20%	Después ICP
Dirk Sibbing (38)	2010	Alemania	Clopidogrel	MEA	416 AU	Antes del ICP
Jolanta M Siller Matula (39)	2013	Austria	Clopidogrel y Aspirina	MEA	≥ 480 AU	Después ICP
Saskia Wand (40)	2018	Alemania	Aspirina	MEA	≥ 400 AU	Después ICP
Jacopo Gianetti (41)	2006	Italia	Aspirina	PFA 100	CT < 190 s	Después ICP
Jacopo Gianetti (42)	2007	Italia	Aspirina	PFA 100	CT < 190 s	Después ICP
Wai-Hong Chen (43)	2005	China	Aspirina	Verifynow	≥550 ARU	Antes del ICP
Matthew J. Price (44)	2008	USA	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 235	Después ICP
Rossella Marcucci (45)	2009	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Después ICP
Fabio Mangiacapra (46)	2010	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Después ICP
In-Suk Kim (47)	2010	Corea	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Después ICP
Fabio Mangiacapra (48)	2012	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Después ICP
Sung Gyun Ahn (49)	2012	Corea	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 272	Después ICP
Han-Young Jin (50)	2013	Corea	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 282	Después ICP
Duk-Woo Park (51)	2013	Corea	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 235	Después ICP
Fabio Mangiacapra (52)	2014	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Antes del ICP
Piera Capranzano (53)	2016	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 208	Después ICP
Fabio Mangiacapra (54)	2018	Italia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 240	Antes del ICP
Israa Fadhil, 2019 (55)	2019	Irak	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 208	Antes del IPC
Su Nam Lee (56)	2019	Corea	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 208	Después ICP
Benoit Lattuca (57)	2019	Francia	Clopidogrel	Verifynow	PRU ≥ 235	Antes del ICP

Tabla 1. Descripción de los artículos incluidos.

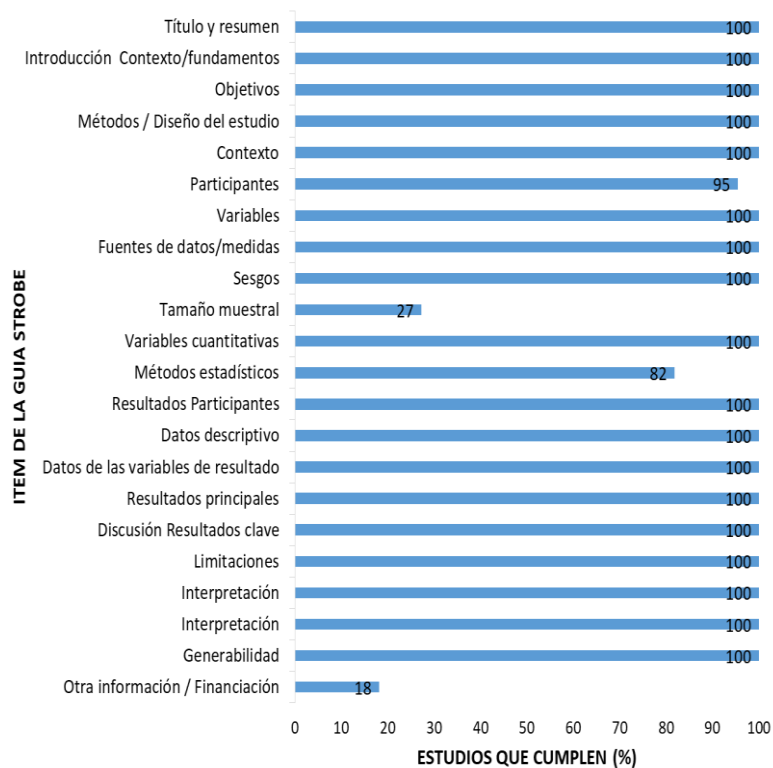


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica acorde con la guía STROBE

Estudio	Porcentaje de cumplimiento según la guía STROBE
Wai-Hong Chen, 2005	84,85
Jacopo Gianett, 2006	93,94
Gianetti Jacopo, 2007	93,94
Matthew J. Price, 2008	100
Dirk Sibbing, 2009	90,91
Rossella Marcucci, 2009	90,91
Fabio Mangiacapra, 2010	96,97
Dániel Aradi , 2010	89,19
In-Suk Kim, 2010	90,91
Fabio Mangiacapra,2012	93,94
Sung Gyun Ahn,2012	93,94
Jolanta M Siller-Matula, 2013	100
Han-Young Jin, 2013	93,94
Duk-Woo Park , 2013	96,97
Fabio Mangiacapra, 2014	93,94
Ahmed Salah,2015	90,91
Piera Capranzano 2016	90,91
Fabio Mangiacapra, 2018	90,91
Saskia Wand,2018	96,97
Israa Fadhil,2019	90,91
Su Nam Lee, 2019	93,94
Benoit Lattuca, 2019	100

Tabla 2. Porcentaje de cumplimiento según la guía STROBE

En el metanálisis por razón de Odds, para determinar la frecuencia de HRP en pacientes diabéticos, se observa 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 tiene una buena sensibilidad, evidenciada en el gráfico de influencias, también observamos que el análisis muestra heterogeneidad de acuerdo con el gráfico de *Galbraith* (por esto analizamos el *Forest plot* por efectos aleatorios); el resultado global del metanálisis por efectos aleatorios fue 1,38 (95% IC= 1,21 - 1,58) (Figura 3), lo que indica que la HRP 1,38 veces mayor en pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran, siendo estadísticamente significativo; por otro lado en el metanálisis para razón de Odds, para determinar la frecuencia de HRP en pacientes hipertensos observamos que no se presentó un sesgo de publicación, tiene una buena sensibilidad y el análisis evidencia heterogeneidad; el resultado global por efectos aleatorios fue 1,23 (95% IC= 1,10 – 1,38) (figura 4), lo que indica la HRP era 1,23 veces mayor en pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran, siendo estadísticamente significativo. También se realizaron metanálisis por separando en aquellos pacientes que presentaron HRP y diabetes, que se les tomó la muestra antes de la ICP con un resultado de OR: 1,43 (95% IC= 1,03 - 1,99) y después de la ICP OR: 1,48 (95% IC= 1,19 - 1,85), siendo estadísticamente similares, esta situación también ocurrió cuando se analizaban los pacientes con HRP e hipertensión a los cuales se les tomó la muestra antes de la ICP (OR: 1,25 (95% IC= 0,76 – 2,04)) y después de la ICP (OR: 1,45 (95% IC= 1,13 - 1,86)), por ello se utilizaron los datos en conjunto para el análisis final del metanálisis y no se discriminó en el momento de toma de muestra.

Estudio	Antiagregante evaluado	Agregometro	N del estudio	Pacientes con HRP	Pacientes sin HRP	Frecuencia de HRP % (IC 95%)
Wai-Hong Chen, 2005	Aspirina	VerifyNow	117	22	95	18,8 (11,3 - 26,3)
Jacopo Gianetti, 2006	Aspirina	PFA 100	175	75	100	42,8 (35,2 - 50,5)
Gianetti Jacopo, 2007	Aspirina	PFA 100	256	109	147	37,7 (31,9 - 43,4)
Matthew J. Price, 2008	Clopidogrel	VerifyNow	380	122	258	32,1 (27,3 - 36,9)
Dirk Sibbing, 2009	Clopidogrel	MEA	1608	323	1285	20 (18 - 22)
Rossella Marcucci, 2009	Clopidogrel	VerifyNow	683	219	464	32 (28,5 - 35,6)
Fabio Mangiacapra, 2010	Clopidogrel	VerifyNow	250	78	172	31,2 (25,2 - 37,1)
Daniel Aradi, 2010	Clopidogrel	LTA	202	85	117	42 (35 - 49,1)
In-Suk Kim, 2010	Clopidogrel	VerifyNow	1058	546	512	51,6 (48,5 - 54,6)
Fabio Mangiacapra, 2012	Clopidogrel	VerifyNow	732	240	492	19,6 (17,4 - 21,9)
Sung Gyun Ahn, 2012	Clopidogrel	VerifyNow	1226	410	816	33,4 (30,7 - 36,1)
Jolanta M Siller-Matula, 2013	Clopidogrel	MEA	403	75	328	18,6 (14,6 - 22,5)
Jolanta M Siller-Matula, 2013	Aspirina	MEA	394	100	294	25,3 (20,9 - 29,8)
Han-Young Jin, 2013	Clopidogrel	VerifyNow	181	54	127	29,8 (22,8 - 36,7)
Duk-Woo Park, 2013	Clopidogrel	VerifyNow	2424	1498	926	61,8 (59,8 - 63,7)
Fabio Mangiacapra, 2014	Clopidogrel	VerifyNow	640	190	450	29,7 (26 - 33,3)
Ahmed Salah, 2015	Aspirina	LTA	50	24	26	48 (33,1 - 62,8)
Piera Capranzano 2016	Clopidogrel	VerifyNow	164	117	47	71,3 (64,1 - 78,5)
Fabio Mangiacapra, 2018	Clopidogrel	VerifyNow	500	170	330	34 (29,7 - 38,2)
Saskia Wand, 2018	Aspirina	MEA	364	298	66	81,8 (77,7 - 85,9)
Israa Fadhil, 2019	Clopidogrel	VerifyNow	115	21	94	18,2 (10,7 - 25,7)
Su Nam Lee, 2019	Clopidogrel	VerifyNow	814	484	330	59,4 (56 - 62,8)
Benoit Lattuca, 2019	Clopidogrel	VerifyNow	1175	419	756	35,6 (32,8 - 38,4)

Tabla 3. Frecuencia de HRP por estudio en toda la población.

Estudio	N del estudio	Total Diabeticos	Pacientes Dabeticos			Total no Diabeticos	Pacientes No Diabeticos		
			Con HRP	Frecuencia de Diabeticos con HRP % (IC 95%)	Sin HRP		Con HRP	Frecuencia de no Diabeticos con HRP % (IC 95%)	Sin HRP
Israa Fadhil, 2019	115	48	15	31,2 (17 - 45,4)	33	67	6	8,9 (1,3 - 16,5)	61
Jolanta M Siller-Matula, 2013	403	129	31	24 (16,2 - 31,8)	98	274	44	16 (11,5 - 20,5)	230
Wai-Hong Chen, 2005	117	38	8	21 (6,7 - 35,3)	30	79	14	17,7 (8,6 - 26,7)	65
Fabio Mangiacapra, 2012	732	216	91	42,1 (35,3 - 48,9)	125	516	149	14,8 (12,5 - 17)	367
Dirk Sibbing, 2009	1608	462	110	23,8 (19,8 - 27,8)	352	1146	213	18,5 (16,2 - 20,8)	933
Jolanta M Siller-Matula, 2013	394	129	41	31,7 (23,3 - 40,2)	88	265	59	22,2 (17 - 27,4)	206
Fabio Mangiacapra, 2014	640	209	60	28,7 (22,3 - 35)	149	431	130	30,1 (25,7 - 34,6)	301
Han-Young Jin, 2013	181	45	17	37,7 (22,5 - 53)	28	136	37	27,2 (19,3 - 35)	99
Fabio Mangiacapra, 2010	250	83	33	39,7 (28,6 - 50,8)	50	167	45	26,9 (19,9 - 33,9)	122
Rossella Marcucci, 2009	683	178	75	42,1 (34,6 - 49,7)	103	505	144	28,5 (24,4 - 32,5)	361
Matthew J. Price, 2008	380	110	51	46,3 (36,5 - 56,1)	59	270	71	26,2 (20,8 - 31,7)	199
Sung Gyun Ahn, 2012	1226	399	132	33 (28,3 - 37,8)	267	827	278	33,6 (30,3 - 36,8)	549
Fabio Mangiacapra, 2018	500	156	63	40,3 (32,3 - 48,4)	93	344	107	31,1 (26 - 36,1)	237
Benoit Lattuca, 2019	1175	418	179	42,8 (37,9 - 47,6)	239	757	240	31,7 (28,3 - 35)	517
Gianetti Jacopo, 2007	256	65	31	47,7 (34,7 - 60,6)	34	191	78	40,8 (33,6 - 48)	113
Daniel Aradi, 2010	202	56	23	41 (27,3 - 54,8)	33	146	62	42,4 (34,1 - 50,8)	84
Jacopo Gianetti, 2006	175	42	20	47,6 (31,3 - 63,9)	22	133	55	41,3 (32,6 - 50)	78
Ahmed Salah, 2015	50	25	11	44 (22,5 - 65,4)	14	25	13	52 (30,4 - 73,5)	12
In-Suk Kim, 2010	1058	301	164	54,4 (48,6 - 60,2)	137	757	382	50,4 (46,8 - 54)	375
Su Nam Lee, 2019	814	256	175	68,3 (62,4 - 74,2)	81	558	309	55,3 (51,1 - 59,5)	249
Duk-Woo Park, 2013	2424	653	411	62,9 (59,1 - 66,7)	242	1771	1087	61,3 (59 - 63,6)	684
Piera Capranzano 2016	164	31	24	77,4 (61 - 93,7)	7	133	93	69,9 (61,7 - 78)	40
Saskia Wand, 2018	364	132	104	78,7 (71,4 - 86,1)	28	232	194	83,6 (78,6 - 88,6)	38

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

Estudio	N del estudio	Total Hipertensos	Pacientes Hipertensos			Total no Hipertensos	Pacientes No Hipertensos		
			Con HRP	Frecuencia de Hipertensos con HRP % (IC 95%)	Sin HRP		Con HRP	Frecuencia de No Hipertensos con HRP % (IC 95%)	Sin HRP
Israa Fadhil, 2019	115	68	12	17,6 (7,8 - 27,4)	56	47	9	19,1 (6,8 - 31,4)	38
Jolanta M Siller-Matula, 2013	403	341	61	17,8 (13,6 - 22,1)	280	62	14	22,5 (11,3 - 33,7)	48
Wai-Hong Chen, 2005	117	77	14	18,1 (8,9 - 27,4)	63	40	8	20 (6,3 - 33,6)	32
Dirk Sibbing, 2009	1608	1473	291	19,7 (17,6 - 21,8)	1182	135	32	23,7 (16,1 - 31,2)	103
Jolanta M Siller-Matula, 2013	394	341	94	27,5 (22,6 - 32,4)	247	53	6	11,3 (1,8 - 20,7)	47
Han-Young Jin, 2013	181	69	22	31,8 (20,1 - 43,6)	47	112	32	28,5 (19,7 - 37,3)	80
Fabio Mangiacapra, 2010	250	188	60	31,9 (24,9 - 38,8)	128	62	18	29 (16,9 - 41,1)	44
Matthew J. Price, 2008	380	335	110	32,8 (27,6 - 38)	225	45	12	26,6 (12,6 - 40,7)	33
Fabio Mangiacapra, 2012	732	570	188	32,9 (29 - 36,9)	382	162	52	8 (5,8 - 10,1)	110
Rossella Marcucci, 2009	683	460	154	33,4 (29 - 37,8)	306	223	65	29,1 (22,9 - 35,3)	158
Sung Gyun Ahn, 2012	1226	747	254	34 (30,5 - 37,4)	493	479	156	32,5 (28,2 - 36,8)	323
Fabio Mangiacapra, 2018	500	407	144	35,3 (30,6 - 40,1)	263	93	26	27,9 (18,2 - 37,6)	67
Benoit Lattuca, 2019	1175	753	297	39,4 (35,8 - 42,9)	456	422	122	28,9 (24,4 - 33,3)	300
Gianetti Jacopo, 2007	256	81	32	39,5 (28,2 - 50,7)	49	175	77	44 (36,3 - 51,6)	98
Jacopo Gianetti, 2006	175	65	27	41,5 (28,7 - 54,2)	38	110	48	43,6 (33,9 - 53,3)	62
Daniel Aradi, 2010	202	152	66	43,4 (35,2 - 51,6)	86	50	19	38 (23,5 - 52,4)	31
In-Suk Kim, 2010	1058	542	301	55,5 (51,3 - 59,8)	241	516	245	47,4 (43 - 51,8)	271
Ahmed Salah, 2015	50	35	20	57,1 (39,3 - 74,9)	15	15	4	26,6 (7,7 - 55,1)	11
Duk-Woo Park, 2013	2424	1430	911	63,7 (61,1 - 66,2)	519	994	587	59 (55,9 - 62,1)	407
Su Nam Lee, 2019	814	509	326	64 (59,7 - 68,3)	183	305	158	51,8 (46 - 57,5)	147
Piera Capranzano 2016	164	95	73	76,8 (67,8 - 85,8)	22	69	44	63,7 (51,7 - 75,8)	25
Fabio Mangiacapra, 2014	640	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO
Saskia Wand, 2018	364	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO	SIN DATO

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

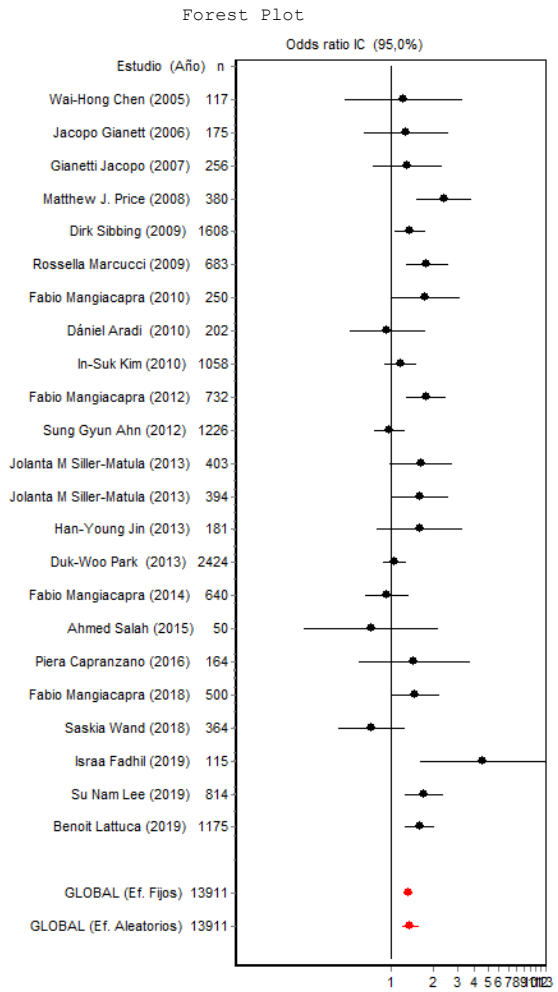
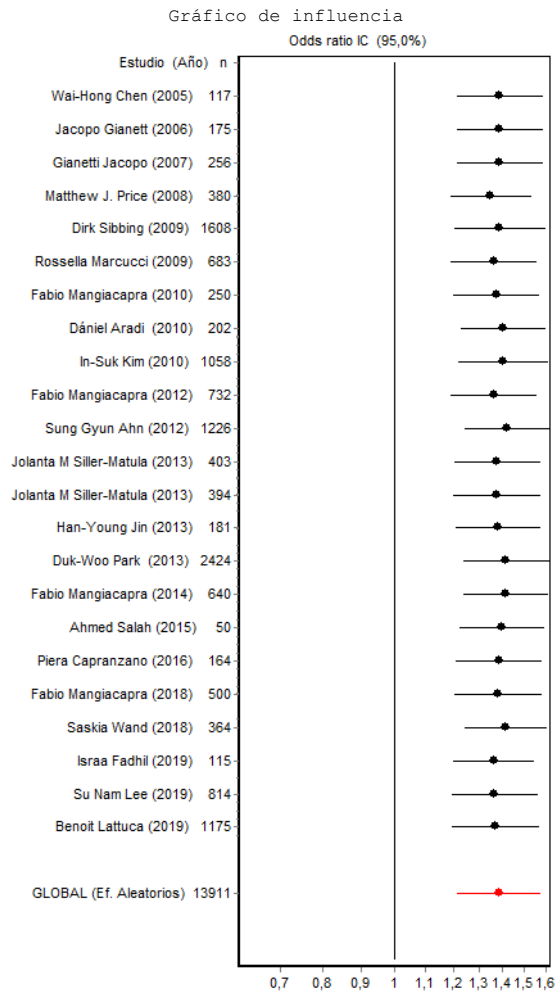
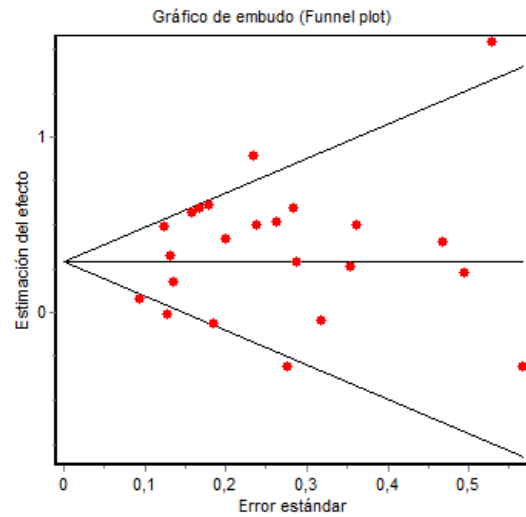
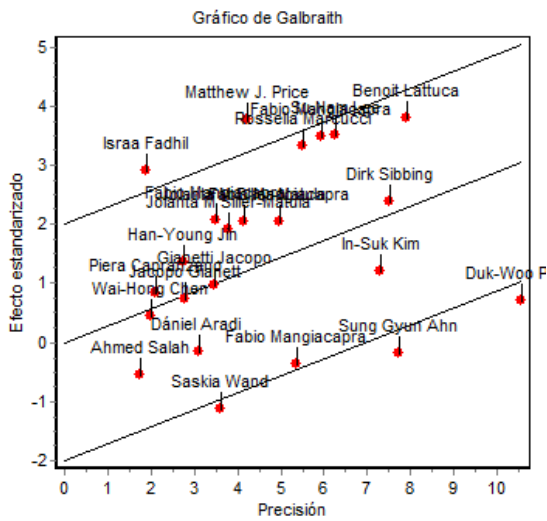


Figura 3. Metanálisis para la comparación de HPR en pacientes diabéticos y no diabéticos.

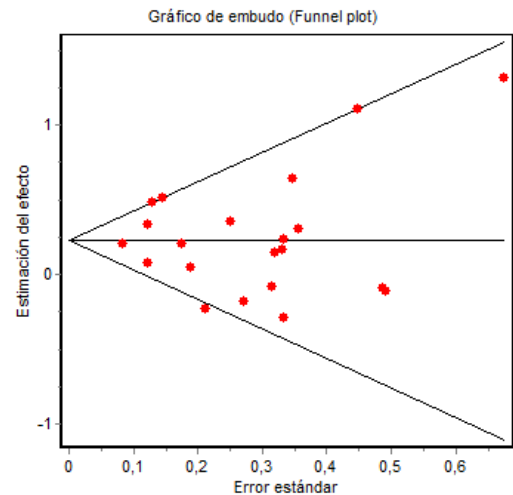
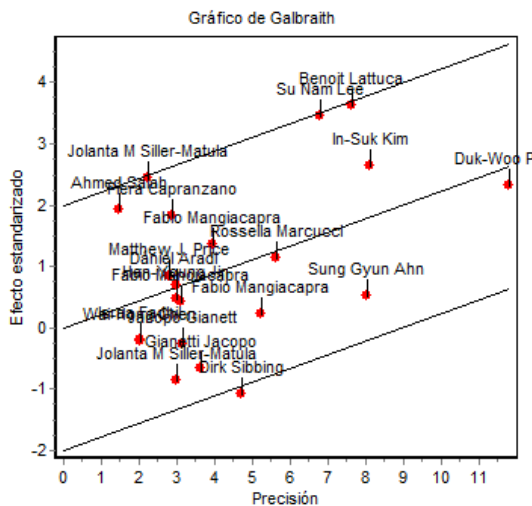
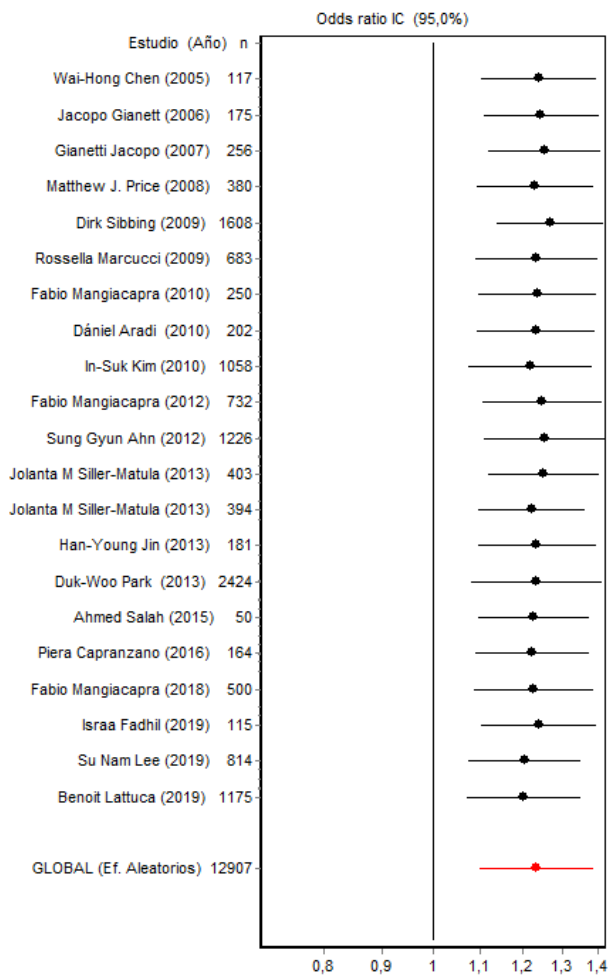


Gráfico de influencia



Forest Plot

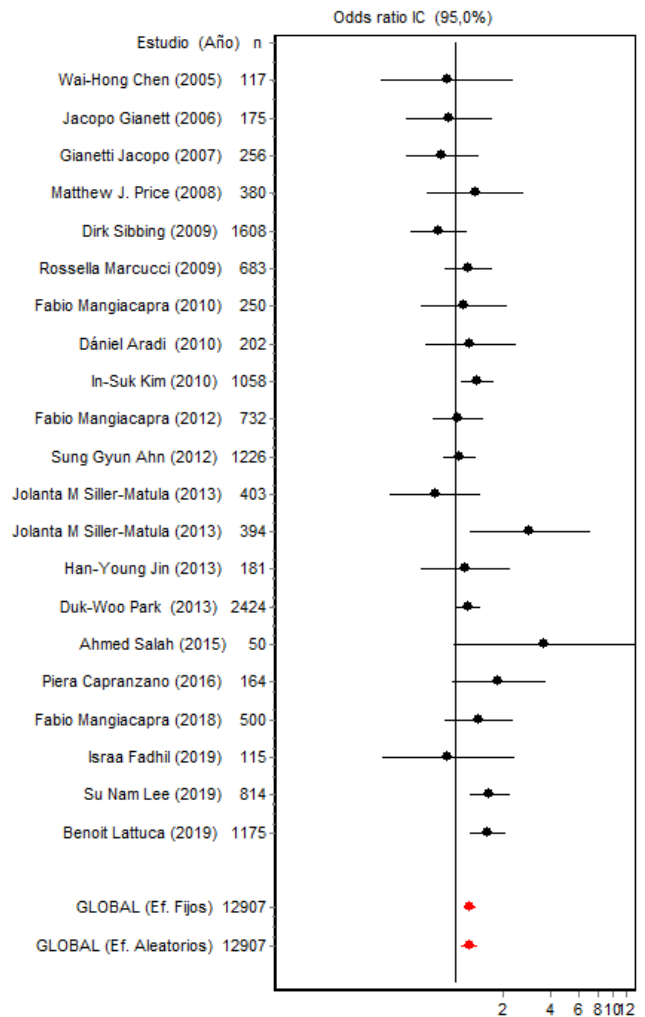


Figura 4. Metanálisis para la comparación de HPR en pacientes hipertensos y no hipertensos.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado una variabilidad en la respuesta a los antiagregante, tanto clopidogrel (13, 58) como aspirina (59, 60), por ello una evaluación personalizada utilizando equipos de agregometría plaquetaria, para monitorizar la respuesta individual, ha venido cobrando mucha importancia(31); un metanálisis realizado en el 2011 demostró que el nivel de reactividad plaquetaria durante el tratamiento según el ensayo P2Y12 para clopidogrel, realizado con el equipo Verifynow, se asocia con eventos cardiovasculares a largo plazo después de una ICP, también conocidos como eventos cardiovasculares mayores, que incluyen muerte, infarto de miocardio y trombosis del Stent (61).

En el resultado obtenido en este trabajo el primer metanálisis (Figura 3) observamos que la HRP fue 1,38 veces mayor en pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran, y en el segundo metanálisis (Figura 4) la HRP era 1,23 veces mayor en pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran, de igual manera se decidió realizar un metanálisis de forma paralela teniendo en cuenta el momento de toma de muestra, ya que en revisiones previas a la literatura, se observó que la cirugía cardiovascular podía jugar un papel en la activación y cambio en la función plaquetaria (62), por ello se pretendía descartar esto como una posible fuente de sesgo, pero el análisis demostró que los resultados fueron estadísticamente similares, cuando se realizaba el metanálisis teniendo en cuenta el momento de toma de muestra y cuando se realizaba de manera global, todos estos resultados demuestran que la diabetes e hipertensión tienen un impacto importante sobre el desarrollo de la HRP.

En la guía de prácticas clínicas colombiana para el Síndrome Coronario Agudo (SCA), recomiendan para los pacientes que acuden al servicio de urgencias con un SCA, se utilice una dosis de mantenimiento de ASA entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300mg, mientras que para clopidogrel, se recomienda administrar una dosis de carga de 300 mg y adicionar 300mg más si el paciente va a ser llevado a ICP (63), algunos estudios han probado que el aumento en la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 mg antes de la ICP, tiene un impacto positivo, reduciendo los eventos cardiovasculares adversos mayores (28, 29), por ello se hace de vital importancia conocer si los pacientes presentan HRP, para tomar conductas que impacten en la prevención dichos eventos (64, 65).

Los resultados de este estudio ayudan a mejorar el análisis y abordaje inicial de los pacientes, ya que demuestra una asociación entre comorbilidades como diabetes e hipertensión con HRP, siendo estas patologías de mucha importancia en nuestro medio, para Colombia un estudio realizado en 2019, determinó que la prevalencia de hipertensión fue de 24%, ligeramente más prevalente en hombres (29%), y con un aumento proporcional a la edad (21); estos datos son importantes ya que en su mayoría, los pacientes que son sometidos a ICP 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 frecuencia de hipertensión fue 62,98% y diabetes 30,93% (Tablas 4 y 5), valores muy altos que podrían estar asociados a la población estudiada, ya que se trata de pacientes generalmente hombres de edad avanzada, que cursan con otras condiciones como síndromes metabólicos u obesidad, todo esto crea un escenario perfecto para el desarrollo de SCA (66), también es necesario considerar que en el informe de estadísticas vitales publicado en 2019 la hipertensión y la diabetes estaban dentro de las 10 primeras causas de muerte en Colombia con valores de 3,8% y 3,4% respectivamente (20).

Estudios previos han demostrado que existe una mayor agregación y activación plaquetaria en pacientes diabéticos que en aquellos que no lo son (22); el mecanismo por el cual la diabetes está asociada a la HRP, se explica por múltiples factores como: disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a agentes antiplaquetarios (22, 67); también se observa un aumento en la adhesión y agregabilidad plaquetaria que viene dada por reducción en la Fluidez de la membrana, que puede reflejar cambios en los lípidos y la composición de la misma (68, 69), homeostasis alterada de calcio (Ca²) y magnesio (Mg²) (aumento de la movilización de Ca² intracelular y disminución del magnesio Mg² intracelular) (70, 71), aumento del metabolismo del ácido araquidónico, lo que lleva a mejorar la producción de TXA₂ (72) y puede contribuir a una mayor sensibilidad de las plaquetas por esta vía, además se presenta disminución en la producción de prostaciclina y Óxido Nítrico (ON), que son considerados inhibidores, los niveles séricos de fibrinógeno están elevados (73), se presenta una disminución en los niveles de antioxidantes (74), y se da una mayor expresión de moléculas de adhesión dependientes de la activación como la GpIIb-IIIa y P-selectina (75), 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 a nivel vascular (67, 76); de igual manera en la diabetes existe una mayor posibilidad de desarrollar formación de placa aterosclerótica (77), donde una de las principales consecuencias 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 bradiquinina, así como vasoconstrictores, como prostanoïdes (prostaglandinas y tromboxano), endotelina y angiotensina-II (78), pero cuando el paciente cursa con diabetes 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 transcitosiis de colesterol LDL a través del endotelio vascular. Esto lleva a la acumulación de LDL en el espacio sub endotelial, donde interaccionan con proteoglicanos y proteínas que favorecen su modificación, lo que incrementa su aterogenicidad y retención en la íntima vascular dando lugar a la formación y progresión de la placa aterosclerótica, ya que dispara un proceso inflamatorio local favoreciendo las interacciones entre células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular (79).

En la hipertensión el principal mecanismo para la HRP, es la disfunción endotelial (80, 81), ya que provoca un estrés hemodinámico que puede provocar cambios en la función y estructura del endotelio, la fuerza circunferencial depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio del mismo y del grosor de la pared; 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 (82), también se da por medio de la alteración de sustancias como el ON, que se ha observado disminuido en pacientes hipertensos (83), esta alteración también se ve favorecida por la presencia de placa aterosclerótica (84), diversos estudios han demostrado que la hipertensión contribuye a un aumento de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, ya que produce un incremento en los niveles plasmáticos de las isoformas solubles de moléculas de adhesión leucocitaria (sICAM 1 y sVCAM 1), sugiriendo que la hipertensión produce un aumento de la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial,

facilitando de esta forma el comienzo y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (85); también se da un aumento de la agregación plaquetaria in vitro con ADP, epinefrina y colágeno y un aumento in vivo de la liberación plaquetaria de β -tromboglobulina (β -TG) y Tromboxano B2 (86, 87) cursando con niveles más altos de Ca^{2+} intracelular (88), aumento de factores vasoconstrictores tanto sistémicos (angiotensina II y catecolaminas) como los producidos por el propio endotelio (TXA2, endotelina) (89).

Otro dato importante obtenido en este estudio es la heterogeneidad marcada que se observa entre las diferentes frecuencias para HRP en ambos antiagregantes (Tabla 3); en el caso de la aspirina fue evaluada en 6 artículos con 4 técnicas de agregometría diferentes; una situación similar se observa cuando hacemos la evaluación para clopidogrel, donde se cuenta con 17 artículos utilizando 3 agregómetros diferentes, algo que llama la atención es que cuando se evalúa el mismo agregómetro (Verifynow), pero con valores de corte diferentes, se observa un cambio que pareciera estar asociado al valor de corte, donde valores altos disminuyen la frecuencia y valores bajos la aumentan; en ese orden de ideas esas diferencias tan marcadas en las frecuencias podrían estar asociadas a el tipo de agregómetro utilizado para determinar la HRP (90); algunos autores se han dado a la tarea de comparar los analizadores entre sí buscando cual es 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 procesamiento (91), muchos de estos llegan a la conclusión que los sistemas de agregometría no son equiparables entre ellos (92, 93) y lo que se debe hacer es ajustar el valor de corte dependiendo de la condición estudiada; por ejemplo para el caso de eventos cardiovasculares como isquemia en pacientes sometidos ICP en el 2011 se publicó un metanálisis donde postulan el valor de corte para Verifynow en 230 PRU (61) y más adelante otro metanálisis realizado en 2018 en el mismo tipo de pacientes pero utilizando 3 analizadores diferentes sugirió un valor de corte para Verifynow en 235 PRU (94).

Finalmente algunos autores han informado variaciones en cuanto a la respuesta a los antiagregantes como clopidogrel de acuerdo a la población analizada (49, 95), los estudios realizados demuestran un aumento en el valor de corte o cutt off de las pruebas de agregometría principalmente con Verifynow en población asiática, ya que ellos no obtenían ninguna asociación con desarrollo de eventos adversos cuando utilizaban los valores de corte que se establecieron para la población europea (PRU ≥ 240 para clopidogrel y ARU ≥ 550 para aspirina)(96), posteriormente en otros estudios establecieron su propio valor de corte en ≥ 272 PRU amparándose en esa diferencia en cuanto a la respuesta asociada a su población (97, 98), 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.

CONCLUSION

En conclusión La diabetes e hipertensión son comorbilidades comunes en pacientes sometidos a ICP y están asociadas a desarrollo de HRP, el principal objetivo de la terapia utilizada después de la ICP, es evitar el desarrollo de eventos adversos a largo plazo como la isquemia, estudios como este permiten además identificar patologías de base asociadas a HRP y por ende a peor pronóstico permitirán un enfoque más claro a la hora de plantear estudios clínicos futuros que puedan ayudar a evitar estas condiciones, incluso se han propuesto algoritmos diagnósticos basados en pruebas de

agregometría que vienen tomando cada vez mayor fuerza, ya que permitirían evaluar los casos en que se requiere ajustar el tratamiento, todo esto en el marco de la terapia personalizada (99), finalmente resaltamos la necesidad de realizar este tipo de estudios en nuestra población para poder determinar realmente cual es la asociación y el verdadero comportamiento de la HRP en Colombia.

LIMITANTES

Como limitantes de este estudio tenemos que no se establece claramente el tipo de procedimiento coronario que se realiza sino que se agrupan todos como ICP y también que los estudios no establecen tipo de diabetes que presentaban los pacientes antes del procedimiento aunque es probable que por la edad y la patología se tratara de Diabetes tipo II.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

Financiación: Recursos en especie de la Universidad de Antioquia.

ANEXOS

		Agregometros	
Sinónimo de intervención coronaria percutánea	Base de datos	Verifynow, ROTEM, PFA, light transmission aggregometry, Multiple Electrode Platelet Aggregometry SINTAXIS	Estudios Encontrados
Cardiac Surgery	Pubmed	(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract]))	8
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract]))	143
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract]))	18
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract]))	9
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgery [Title/Abstract]))	5
Thoracic Surgery		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Thoracic Surgery [Title/Abstract]))	0
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Thoracic Surgery [Title/Abstract]))	6
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Thoracic Surgery [Title/Abstract]))	1
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Thoracic Surgery [Title/Abstract]))	1
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Thoracic Surgery [Title/Abstract]))	1
Heart Surgery		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Heart Surgery [Title/Abstract]))	1
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Heart Surgery [Title/Abstract]))	10
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Heart Surgery [Title/Abstract]))	3
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Heart Surgery [Title/Abstract]))	1
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Heart Surgery [Title/Abstract]))	0
Cardiac Surgical Procedures		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgical Procedures [Title/Abstract]))	1
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgical Procedures [Title/Abstract]))	5
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Cardiac Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
Heart Surgical Procedures		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Heart Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Heart Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Heart Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Heart Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Heart Surgical Procedures [Title/Abstract]))	0
cardiopulmonary bypass		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND cardiopulmonary bypass [Title/Abstract]))	2
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND cardiopulmonary bypass [Title/Abstract]))	84
		(((PFA [Title/Abstract]) AND cardiopulmonary bypass [Title/Abstract]))	12
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND cardiopulmonary bypass [Title/Abstract]))	7
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND cardiopulmonary bypass [Title/Abstract]))	0
open heart surgery		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND open heart surgery [Title/Abstract]))	0
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND open heart surgery [Title/Abstract]))	2
		(((PFA [Title/Abstract]) AND open heart surgery [Title/Abstract]))	2
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND open heart surgery [Title/Abstract]))	0
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND open heart surgery [Title/Abstract]))	0
Coronary Intervention		(((Verifynow [Title/Abstract]) AND Coronary Intervention [Title/Abstract]))	326
		(((ROTEM [Title/Abstract]) AND Coronary Intervention [Title/Abstract]))	5
		(((PFA [Title/Abstract]) AND Coronary Intervention [Title/Abstract]))	41
		(((light transmission aggregometry [Title/Abstract]) AND Coronary Intervention [Title/Abstract]))	87
		(((Multiple Electrode Platelet Aggregometry [Title/Abstract]) AND Coronary Intervention [Title/Abstract]))	15

Tabla 6. Sintaxis usada para la búsqueda de en la base de datos Pubmed.

		Agregometros	
Sinónimo de intervención coronaria percutánea	Base de datos	Verifynow, ROTEM, PFA, light transmission aggregometry, Multiple Electrode Platelet Aggregometry SINTAXIS	Estudios Encontrados
Cardiac Surgery	Scielo	Verifynow Cardiac Surgery	0
		ROTEM Cardiac Surgery	1
		PFA Cardiac Surgery	0
		light transmission aggregometry Cardiac Surgery	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Cardiac Surgery	0
Thoracic Surgery		Verifynow Thoracic Surgery	0
		ROTEM Thoracic Surgery	0
		PFA Thoracic Surgery	0
		light transmission aggregometry Thoracic Surgery	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Thoracic Surgery	0
Heart Surgery		Verifynow Heart Surgery	0
		ROTEM Heart Surgery	0
		PFA Heart Surgery	0
		light transmission aggregometry Heart Surgery	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Heart Surgery	0
Cardiac Surgical Procedures		Verifynow Cardiac Surgical Procedures	0
		ROTEM Cardiac Surgical Procedures	0
		PFA Cardiac Surgical Procedures	0
		light transmission aggregometry Cardiac Surgical Procedures	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Cardiac Surgical Procedures	0
Heart Surgical Procedures		Verifynow Heart Surgical Procedures	0
		ROTEM Heart Surgical Procedures	0
		PFA Heart Surgical Procedures	0
		light transmission aggregometry Heart Surgical Procedures	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Heart Surgical Procedures	0
cardiopulmonary bypass		Verifynow cardiopulmonary bypass	0
		ROTEM cardiopulmonary bypass	0
		PFA cardiopulmonary bypass	0
		light transmission aggregometry cardiopulmonary bypass	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry cardiopulmonary bypass	0
open heart surgery		Verifynow open heart surgery	0
		ROTEM open heart surgery	0
		PFA open heart surgery	0
		light transmission aggregometry open heart surgery	0
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry open heart surgery	0
Coronary Intervention		Verifynow Coronary Intervention	1
		ROTEM Coronary Intervention	0
		PFA Coronary Intervention	0
		light transmission aggregometry Coronary Intervention	1
		Multiple Electrode Platelet Aggregometry Coronary Intervention	0

Tabla 7. Sintaxis usada para la búsqueda de en la base de datos Scielo.

		Agregometros	
Sinónimo de intervención coronaria percutánea	Base de datos	Verifynow, ROTEM, PFA, light transmission aggregometry, Multiple Electrode Platelet Aggregometry SINTAXIS	Estudios Encontrados
Cardiac Surgery	Science direct	"Title, abstract, keywords: Verifynow Cardiac Surgery"	5
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Cardiac Surgery"	40
		"Title, abstract, keywords: PFA Cardiac Surgery"	7
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Cardiac Surgery"	2
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Cardiac Surgery"	17
Thoracic Surgery		"Title, abstract, keywords: Verifynow Thoracic Surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Thoracic Surgery"	1
		"Title, abstract, keywords: PFA Thoracic Surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Thoracic Surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Thoracic Surgery"	0
Heart Surgery		"Title, abstract, keywords: Verifynow Heart Surgery"	2
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Heart Surgery"	11
		"Title, abstract, keywords: PFA Heart Surgery"	4
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Heart Surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Heart Surgery"	2
Cardiac Surgical Procedures		"Title, abstract, keywords: Verifynow Cardiac Surgical Procedures"	1
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Cardiac Surgical Procedures"	4
		"Title, abstract, keywords: PFA Cardiac Surgical Procedures"	1
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Cardiac Surgical Procedures"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Cardiac Surgical Procedures"	1
Heart Surgical Procedures		"Title, abstract, keywords: Verifynow Heart Surgical Procedures"	0
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Heart Surgical Procedures"	0
		"Title, abstract, keywords: PFA Heart Surgical Procedures"	1
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Heart Surgical Procedures"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Heart Surgical Procedures"	1
cardiopulmonary bypass		"Title, abstract, keywords: Verifynow cardiopulmonary bypass"	2
		"Title, abstract, keywords: ROTEM cardiopulmonary bypass"	20
		"Title, abstract, keywords: PFA cardiopulmonary bypass"	4
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry cardiopulmonary bypass"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry cardiopulmonary bypass"	0
open heart surgery		"Title, abstract, keywords: Verifynow open heart surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: ROTEM open heart surgery"	1
		"Title, abstract, keywords: PFA open heart surgery"	1
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry open heart surgery"	0
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry open heart surgery"	1
Coronary Intervention		"Title, abstract, keywords: Verifynow Coronary Intervention"	141
		"Title, abstract, keywords: ROTEM Coronary Intervention"	3
		"Title, abstract, keywords: PFA Coronary Intervention"	14
		"Title, abstract, keywords: light transmission aggregometry Coronary Intervention"	37
		"Title, abstract, keywords: Multiple Electrode Platelet Aggregometry Coronary Intervention"	23

Tabla 8. Sintaxis usada para la búsqueda de en la base de datos Science direct.

REFERENCIAS

1. 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 Dec 6;124(23):e574-651. PubMed PMID: 22064601.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011 Dec;32(23):2999-3054. PubMed PMID: 21873419.
3. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 1998;38:97-120. PubMed PMID: 9597150.
4. Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016 Apr;41(3):493-504. PubMed PMID: 26739313.
5. Ayala A-EG. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farmacia Profesional* 2007;Vol. 21. Núm. 11.:36-42.
6. Canivano Petrenas L, Garcia Yubero C. [Resistance to aspirin: prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review]. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2010 Jan-Feb;34(1):32-43. PubMed PMID: 20144820. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de accion y asociacion con eventos tromboembolicos. Revision narrativa.
7. Tran HA, Anand SS, Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Thromb Res*. 2007;120(3):337-46. PubMed PMID: 17241655.
8. Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, Subahi A, Hartman M, Ahmed A, et al. Aspirin Resistance: Cardiovascular Risk Game Changer. *American journal of therapeutics*. 2019 Sep/Oct;26(5):593-9. PubMed PMID: 29757761.
9. Sugunaraj JP, Palaniswamy C, Selvaraj DR, Chaitanya Arudra SK, Sukhija R. Clopidogrel resistance. *American journal of therapeutics*. 2010 Mar-Apr;17(2):210-5. PubMed PMID: 19829090.
10. Bhatt DL. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Mar 17;43(6):1127-9. PubMed PMID: 15028379.
11. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003 Jun 17;107(23):2908-13. PubMed PMID: 12796140.
12. Jaremo P, Lindahl TL, Fransson SG, Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel. *Journal of internal medicine*. 2002 Sep;252(3):233-8. PubMed PMID: 12270003.
13. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Jan 18;45(2):246-51. PubMed PMID: 15653023.
14. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *The American journal of cardiology*. 2009 Feb 2;103(3 Suppl):20A-6A. PubMed PMID: 19166709.
15. Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thrombosis and haemostasis*. 2006 Dec;96(6):781-8. PubMed PMID: 17139373.

16. Panicia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vascular health and risk management*. 2015;11:133-48. PubMed PMID: 25733843. Pubmed Central PMCID: 4340464.
17. Dovlatova N, Heptinstall S. Platelet aggregation measured by single-platelet counting and using PFA-100 devices. *Platelets*. 2018 Nov;29(7):656-61. PubMed PMID: 29985716.
18. salud Md. Día Mundial de la Diabetes Mellitus 2017 Ficha Técnica para Referentes Territoriales. 2017.
19. 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 Jun;75(6):1334-57. PubMed PMID: 32370572.
20. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2019-colombia.pdf>.
21. Marina Sofía Zurique-Sánchez CPZ-S. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. Revisión sistemática y metaanálisis. *Acta Med Colomb* 2019. 2019; 44 (4).
22. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2430-5. PubMed PMID: 16046311.
23. Cubero Gomez JM, Acosta Martinez J, Mendias Benitez C, Diaz De La Llera LS, Fernandez-Quero M, Guisado Rasco A, et al. VERifyNow in Diabetes high-on-treatment platelet reactivity: a pharmacodynamic study on switching from clopidogrel to prasugrel. *Acta cardiologica*. 2015 Dec;70(6):728-34. PubMed PMID: 26717223.
24. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *The New England journal of medicine*. 1990 Jul 5;323(1):22-7. PubMed PMID: 2355955.
25. Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999 Jan;31(1):39-49. PubMed PMID: 10072714.
26. Redfors B, Chen S, Ben-Yehuda O, Huang X, Witzenbichler 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). *The American journal of cardiology*. 2019 Nov 1;124(9):1380-8. PubMed PMID: 31477234.
27. Geisler T, Mueller K, Aichele S, Bigalke B, Stellos K, Htun P, et al. Impact of inflammatory state and metabolic control on responsiveness to dual antiplatelet therapy in type 2 diabetics after PCI: prognostic relevance of residual platelet aggregability in diabetics undergoing coronary interventions. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010 Nov;99(11):743-52. PubMed PMID: 20526607.
28. 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 Mar 16;305(11):1097-105. PubMed PMID: 21406646.
29. Siller-Matula JM, Huber K, Christ G, Schror K, Kubica J, Herkner H, et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011 Jan;97(2):98-105. PubMed PMID: 20736210.
30. 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 cardiovascular disorders*. 2018 Nov 29;18(1):217. PubMed PMID: 30497387. Pubmed Central PMCID: 6267904.

31. Zhang Y, Zhang P, Li Z, Du J, Wang J, Tian X, et al. Benefits of laboratory personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology journal*. 2018;25(1):128-41. PubMed PMID: 29064534.
32. Saito Y, Kobayashi Y. Update on Antithrombotic Therapy after Percutaneous Coronary Intervention. *Internal medicine*. 2020 Feb 1;59(3):311-21. PubMed PMID: 31588089. Pubmed Central PMCID: 7028427.
33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. PubMed PMID: 19621072. Pubmed Central PMCID: 2707599.
34. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2008 Apr;61(4):344-9. PubMed PMID: 18313558.
35. Ticona JPA, Gutiérrez MBA, Rivas DRZ, Torres NMC. Entendiendo la Odds Ratio. *Scientifica*. 2017;15.
36. 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. PubMed PMID: 19929306.
37. Ahmed Salah ME-D AR, Amr El-Hadidy. Aspirin resistance: Prevalence and clinical outcome in Egypt. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;3(1):23-7.
38. Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegherr J, Mehilli 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2010 Jan;103(1):151-9. PubMed PMID: 20062919.
39. 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. *International journal of cardiology*. 2013 Jul 31;167(2):430-5. PubMed PMID: 22305813.
40. Wand S, Adam EH, Wetz AJ, Meybohm P, Kunze-Szikszay N, Zacharowski K, et al. The Prevalence and Clinical Relevance of ASA Nonresponse After Cardiac Surgery: A Prospective Bicentric Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan;24(1):179-85. PubMed PMID: 28301911. Pubmed Central PMCID: 6714620.
41. 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. PubMed PMID: 16343603.
42. Jacopo G, Elisabetta V, Silverio S, Massimiliano M, Sergio B, Grazia AM, 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. PubMed PMID: 17555804.
43. 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. *The American journal of cardiology*. 2005 Sep 15;96(6):760-3. PubMed PMID: 16169354.
44. 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. *European heart journal*. 2008 Apr;29(8):992-1000. PubMed PMID: 18263931.
45. Marcucci R, Gori AM, Panizza 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 Jan 20;119(2):237-42. PubMed PMID: 19118249.

46. Mangiacapra 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 Cardiovascular interventions*. 2010 Mar;3(3):318-23. PubMed PMID: 20298992.

47. Kim IS, Jeong YH, Kang MK, Koh JS, Park Y, Hwang SJ, et al. Correlation of high post-treatment platelet reactivity assessed by light transmittance aggregometry and the VerifyNow P2Y12 assay. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2010 Nov;30(4):486-95. PubMed PMID: 20449634.

48. Mangiacapra 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 Cardiovascular interventions*. 2012 Mar;5(3):281-9. PubMed PMID: 22440493.

49. 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 Cardiovascular interventions*. 2012 Mar;5(3):259-67. PubMed PMID: 22440490.

50. 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. *International journal of cardiology*. 2013 Sep 1;167(5):1877-81. PubMed PMID: 22682702.

51. 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. *American heart journal*. 2013 Jan;165(1):34-42 e1. PubMed PMID: 23237131.

52. 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. PubMed PMID: 23971913.

53. 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. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2016 Sep;5(5):475-86. PubMed PMID: 26758542.

54. 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. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2018 May;45(4):496-503. PubMed PMID: 29450765.

55. Yaseen IF, Farhan HA, Abbas HM. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention using the VerifyNow test: frequency and predictors. *European journal of hospital pharmacy : science and practice*. 2019 Mar;26(2):113-6. PubMed PMID: 31157110. Pubmed Central PMCID: 6452352.

56. 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. PubMed PMID: 30601072.

57. 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. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2019 Nov;12(11):e007749. PubMed PMID: 31694410.

58. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Apr 10;49(14):1505-16. PubMed PMID: 17418288.
59. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Mar 19;41(6):961-5. PubMed PMID: 12651041.
60. Chen WH, Cheng X, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Tse HF, et al. Aspirin resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *The American journal of medicine*. 2007 Jul;120(7):631-5. PubMed PMID: 17602938.
61. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov 1;58(19):1945-54. PubMed PMID: 22032704.
62. Addonizio V. Función plaquetaria en bypass cardiopulmonar y órganos artificiales. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990.
63. Guía de práctica clínica para Síndrome Coronario Agudo. Guía completa [Internet]. Tercera edición 2017 Available from: <http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx>.
64. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33. PubMed PMID: 11520521.
65. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Nov 20;288(19):2411-20. PubMed PMID: 12435254.
66. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Current hypertension reviews*. 2020;16(1):12-8. PubMed PMID: 30987573.
67. Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes care*. 2003 Jul;26(7):2181-8. PubMed PMID: 12832332.
68. Edvardsson M, Oweling M, Jaremo P. Small procoagulant platelets in diabetes type 2. *Thromb Res*. 2020 Nov;195:1-7. PubMed PMID: 32629151.
69. Zhang Y, Ma KL, Gong YX, Wang GH, Hu ZB, Liu L, et al. Platelet Microparticles Mediate Glomerular Endothelial Injury in Early Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2018 Nov;29(11):2671-95. PubMed PMID: 30341150. Pubmed Central PMCID: 6218868.
70. Berra-Romani R, Guzman-Silva A, Vargaz-Guadarrama A, Flores-Alonso JC, Alonso-Romero J, Trevino S, et al. Type 2 Diabetes Alters Intracellular Ca(2+) Handling in Native Endothelium of Excised Rat Aorta. *International journal of molecular sciences*. 2019 Dec 30;21(1). PubMed PMID: 31905880. Pubmed Central PMCID: 6982087.
71. Wang CH, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca(2+) homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of biomedical science*. 2017 Sep 7;24(1):70. PubMed PMID: 28882140. Pubmed Central PMCID: 5588717.
72. Fontana P, Zufferey A, Daali Y, Reny JL. Antiplatelet therapy: targeting the TxA2 pathway. *Journal of cardiovascular translational research*. 2014 Feb;7(1):29-38. PubMed PMID: 24353037.
73. Dunn EJ, Ariens RA. Fibrinogen and fibrin clot structure in diabetes. *Herz*. 2004 Aug;29(5):470-9. PubMed PMID: 15340732.

74. Zhao D, Yang J, Yang L. Insights for Oxidative Stress and mTOR Signaling in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury under Diabetes. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:6437467. PubMed PMID: 28298952. Pubmed Central PMCID: 5337354 publication of this paper.
75. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, Laubscher WA, Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Nov 2;17(1):141. PubMed PMID: 30388964. Pubmed Central PMCID: 6214175.
76. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular diabetology*. 2018 Aug 31;17(1):121. PubMed PMID: 30170601. Pubmed Central PMCID: 6117983.
77. 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. *International journal of molecular sciences*. 2020 Mar 6;21(5). PubMed PMID: 32155866. Pubmed Central PMCID: 7084712.
78. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta pharmacologica Sinica*. 2019 Jan;40(1):1-8. PubMed PMID: 29867137. Pubmed Central PMCID: 6318313.
79. Badimon L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Revista espanola de cardiologia*. 2009 Oct;62(10):1161-78. PubMed PMID: 19793522.
80. Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, Gaino S, Bellavite P, Lechi C, et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *Journal of hypertension*. 1996 Oct;14(10):1215-21. PubMed PMID: 8906521.
81. Nomura S, Kanazawa S, Fukuhara S. Effects of efonidipine on platelet and monocyte activation markers in hypertensive patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Journal of human hypertension*. 2002 Aug;16(8):539-47. PubMed PMID: 12149659.
82. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;956:511-40. PubMed PMID: 28035582.
83. Hermann M, Flammer A, Luscher TF. Nitric oxide in hypertension. *Journal of clinical hypertension*. 2006 Dec;8(12 Suppl 4):17-29. PubMed PMID: 17170603.
84. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, lung & circulation*. 2013 Jun;22(6):399-411. PubMed PMID: 23541627.
85. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, Jr., et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997 Dec 16;96(12):4219-25. PubMed PMID: 9416885.
86. Somova L, Mufunda J. Platelet activity and salt sensitivity in the pathogenesis of systemic (essential) hypertension in black Africans. *Clinical and experimental hypertension*. 1993 Sep;15(5):781-96. PubMed PMID: 8401415.
87. Kjeldsen SE, Gjesdal K, Eide I, Aakesson I, Amundsen R, Foss OP, et al. Increased beta-thromboglobulin in essential hypertension: interactions between arterial plasma adrenaline, platelet function and blood lipids. *Acta medica Scandinavica*. 1983;213(5):369-73. PubMed PMID: 6192689.
88. Bruschi G, Bruschi ME, Caroppo M, Orlandini G, Spaggiari M, Cavatorta A. Cytoplasmic free [Ca²⁺] is increased in the platelets of spontaneously hypertensive rats and essential hypertensive patients. *Clin Sci (Lond)*. 1985 Feb;68(2):179-84. PubMed PMID: 3967465.

89. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1997 Jan;29(1 Pt 2):274-9. PubMed PMID: 9039114.
90. Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, Schmidt EB, Pittendreigh C, Maurer-Spurej E. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical chemistry*. 2010 May;56(5):839-47. PubMed PMID: 20224050.
91. 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 Jun;135(6):1140-6. PubMed PMID: 25746368.
92. Gaglia MA, Torguson R, Pakala R, Xue Z, Sardi G, Suddath WO, et al. Correlation between light transmission aggregometry, VerifyNow P2Y12, and VASP-P platelet reactivity assays following percutaneous coronary intervention. *Journal of interventional cardiology*. 2011 Dec;24(6):529-34. PubMed PMID: 21919956.
93. Golanski J, Syska K, Chizynski K, Kassasir H, Watala C, Sakowicz A, et al. Changes in response to clopidogrel therapy in patients after percutaneous coronary interventions as assessed by different platelet function tests. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2016 Aug 18;126(9):653-61. PubMed PMID: 27534914.
94. 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. *Current pharmaceutical design*. 2018;24(44):5313-33. PubMed PMID: 30727868.
95. 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. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2020 Jan 1;27(1):13-24. PubMed PMID: 31092743. Pubmed Central PMCID: 6976717.
96. 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 circulation journal*. 2012 Jun;42(6):382-9. PubMed PMID: 22787468. Pubmed Central PMCID: 3390423.
97. Park KW, Park JJ, Jeon KH, Kang SH, Oh IY, Yang HM, et al. Clinical predictors of high posttreatment platelet reactivity to clopidogrel in Koreans. *Cardiovascular therapeutics*. 2012 Feb;30(1):5-11. PubMed PMID: 21129165.
98. Lee K, Lee SW, Lee JW, Kim SY, Youn YJ, Ahn MS, et al. The significance of clopidogrel low-responsiveness on stent thrombosis and cardiac death assessed by the verifynow p(2)y(12) assay in patients with acute coronary syndrome within 6 months after drug-eluting stent implantation. *Korean circulation journal*. 2009 Dec;39(12):512-8. PubMed PMID: 20049136. Pubmed Central PMCID: 2801458.
99. Chandrasekhar J, Baber U, Mehran R, Aquino M, Sartori S, Yu J, et al. Impact of an integrated treatment algorithm based on platelet function testing and clinical risk assessment: results of the TRIAGE Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions To Improve Clinical Outcomes Through Optimal Platelet Inhibition study. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016 Aug;42(2):186-96. PubMed PMID: 27100112.