

Resistencia al ácido acetil salicílico

Un reto en el abordaje terapéutico del paciente con alto riesgo cardiocerebrovascular

Resistance to (ASA).

A challenge in the therapeutic approach of patients at high cardio-cerebral-vascular risk

FEDERICO SILVA, CHRISTIAN RUEDA-CLAUSEN, YENNY ARDILA • BUCARAMANGA

Resumen

El beneficio del ácido acetil salicílico (ASA) en el manejo de pacientes con alto riesgo de enfermedad aterotrombótica ha sido claramente demostrado. Sin embargo, estudios recientes proponen que un grupo importante de pacientes podría tener una respuesta sub-óptima a este medicamento, quedando expuestos a un mayor riesgo aterotrombótico a pesar de recibirlo en las dosis indicadas. Se han postulado múltiples factores etiológicos relacionados con las diferentes respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas asociadas con este proceso. En la actualidad no existe consenso con respecto al método adecuado para el estudio de la respuesta plaquetaria al ASA, y se sospecha resistencia en todo paciente que presenta un evento aterotrombótico a pesar de estar recibiendo a dosis terapéuticas. El conocimiento de esta entidad puede brindar información sobre alternativas terapéuticas que ofrezcan mayor protección y beneficio al paciente. El objetivo de este artículo es revisar los orígenes de esta entidad, aspectos relacionados recientemente con su diagnóstico, así como con su clasificación y tratamiento. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 274-280)

Palabras clave: *resistencia, ácido acetil salicílico, aspirina, enfermedades cardiovascular.*

Abstract

Acetyl salicylic acid (ASA) has demonstrated beneficial effects in the management of subjects with increased risk of thromboembolism. Previous studies has proposed that an important number of subjects have a sub-optimal anti-aggregate response to this drug and higher risk of presenting an atherothrombotic episode, even while receiving the appropriate dose. Multiple etiologies have been proposed to explain this situation to which different pharmacodynamic and pharmacokinetic entities could be related. There is no consensus about atherothrombotic the most appropriate technique to assess platelets' response to the ASA, the prevalence of this entity has not been determined. Even though, this resistance might be suspected in every subject with an atherothrombotic episode when receiving adequate dosage of ASA. The appropriated diagnosis and treatment of these of entities can turn into a real challenge. The aim of this study is to review the origin and recent diagnostic methods, classifications, and therapeutic alternatives for ASA resistance. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 274-280)

Key words: *acetyl salicylic acid, resistance, aspirin, cardiovascular disease.*

Dr. Federico A. Silva: Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia; Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Industrial de Santander; Dr. Christian F. Rueda-Clausen: Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia; Yenny E. Ardila, RN: Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia.

Financiado por Colciencias, Código 6566-0412913.

Correspondencia: Dr. Federico A Silva, MD. Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155ª No. 23-58, 3er. piso Floridablanca, Santander, Colombia, Sur América. Tel. +57-7-6399292 Ext. 343 Fax +57-7-6392744

E-mail: fsilva@fcv.org / proyectos_investigacion@fcv.org

Recibido: 07/08/05. Aceptado: 18/11/05

Introducción

Actualmente, la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte y de pérdida de años de vida productivos en el mundo (1, 2). En Colombia, según las últimas estadísticas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la mortalidad de origen cardiovascular, al-

canza una cifra de 109.49 por 100.000 habitantes, siendo después de la violencia (116.4 por 100.000 habitantes), la segunda causa de muerte (3).

Cincuenta años atrás, Milliak y Siekert describieron una asociación entre la presentación repetida de accidentes isquémicos transitorios (AIT) y la presencia de procesos

oclusivos de la arteria basilar o carótida (4), proponiendo por primera vez, que la migración de microtrombos podría ser el principal mecanismo fisiopatológico de esta entidad. Esta teoría fue respaldada por los resultados favorables de los pacientes tratados con anticoagulantes. Posteriormente, McBrien y colaboradores demostraron que los microémbolos que causaban la enfermedad cerebral oclusiva eran en su mayoría cúmulos de plaquetas (5). Jorgensen y colaboradores detectaron la presencia de trombos y agregados plaquetarios en los lechos coronarios de sujetos que morían por un infarto agudo del miocardio (IAM), encontrando de esta manera un mecanismo fisiopatológico común para el desarrollo de ambas entidades.

Múltiples autores han observado que *in-vitro* (6) e *in-vivo* (7), el difosfato de adenosina (ADP) induce agregación plaquetaria de manera inmediata y reversible. En diferentes modelos animales de isquemia miocárdica inducida por ADP, se ha descrito que los especímenes expuestos a una infusión de esta sustancia, presentan mayores cambios hemodinámicos, alteraciones electrocardiográficas, fibrilación ventricular e IAM, que los animales control. Además, los animales tratados con ADP presentan inicialmente una disminución rápida de la presión arterial seguida de un incremento progresivo de las cifras de presión arterial, que se mantiene hasta 20 minutos luego de suspender la infusión de ADP (8). Esto se ha atribuido a la migración de microémbolos plaquetarios que ocluyen la microcirculación renal e inducen un estado hipertensivo por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. Lo anterior ha llevado a que algunos autores sugieran que la progresión crónica de la hipertensión arterial es el resultado de la embolización renal persistente de microtrombos plaquetarios producidos en la pared vascular prerrenal disfuncionante (9).

Beneficios clínicos del uso de ácido acetilsalicílico (ASA) como antiagregante plaquetario

El ASA es actualmente el medicamento de prevención secundaria para enfermedad aterotrombótica con la mejor relación costo-beneficio. Su efectividad en la prevención de nuevos eventos aterotrombóticos (cerca al 25%) ha sido documentada en más de 1.000.000 pacientes vinculados a múltiples ensayos clínicos (10-14).

Un meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados en los cuales se comparaba la efectividad del ASA con placebo, como tratamiento para la prevención primaria de eventos cardiocebrovasculares, demostró que la toma de este medicamento reducía significativamente el número de eventos de enfermedad coronaria con un riesgo relativo de 0,72 (IC95%: 0,64-0,80). El número necesario a tratar con dosis bajas de aspirina durante cinco años para prevenir un evento de enfermedad coronaria era de 190 (IC95% 130-380) (15). Dicho meta-análisis incluyó más de 53.000 participantes, la mayoría de ellos (80%) varones de mediana edad, 90% de los sujetos utilizaba una dosis diaria

de aspirina entre 75 mg y 325 mg diarios y el 10% restante dosis mayores a 500 mg por día. En un periodo de cinco años, se observó que 2,4% de los sujetos presentó un evento coronario, 0,6% murió por enfermedad coronaria, 1,3% tuvo un ictus fatal o no fatal y la mortalidad global por todas las causas fue de 3,4%.

Mecanismo de acción y farmacocinética del ASA como antiagregante plaquetario

Dentro de los diversos mecanismos por los cuales el ASA afecta el proceso de agregación plaquetaria, el más importante radica en su capacidad para inhibir de manera competitiva y permanente la Ciclooxygenasa (COX) a través del bloqueo del metabolismo del ácido araquidónico (AA) en la síntesis de prostanoideos como el tromboxano A₂ (TXA₂) y prostaglandina H₂ (PGH₂) (Figura 1.) El TXA₂ es sintetizado por las plaquetas en respuesta a diferentes estímulos (colágeno, ADP, trombina y factor activador de plaquetas (PAI-1), entre otros) y una vez liberado ejerce un efecto contráctil en la pared vascular y actúa como inductor y catalizador del proceso de agregación plaquetaria. Se han descrito tres isoformas de la COX: la COX-1, isoforma presente en casi todos los tejidos, interviene en los procesos metabólicos regulados por prostaglandinas y en el proceso de agregación plaquetaria. La COX-2, isoforma que se presenta en muy bajas cantidades en condiciones basales, es producida generalmente en respuesta a un estímulo inflamatorio (16). La COX-3, otra forma constitutiva de esta enzima, se encuentra en el cerebro y la médula, y se relaciona con procesos de regulación neurológica del dolor (17). La COX-1 es la isoforma de la COX más importante en los procesos de inducción y regulación de la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que en las plaquetas jóvenes (8-10% del total de plaquetas circulantes) se puede encontrar COX-2 en bajas concentraciones (18). En algunos estados patológicos, con

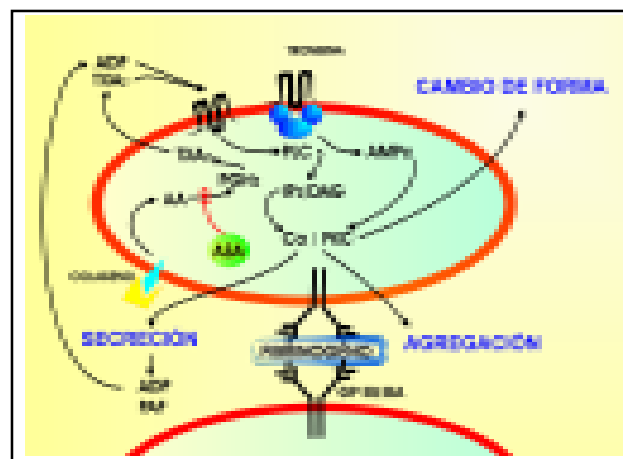


Figura 1. Mecanismo de acción del ASA como antiagregante plaquetario. Ilustración de los principales mecanismos de activación plaquetaria y nivel de efecto del ASA como antiagregante plaquetario. AA: Ácido araquidónico, ADP: Difosfato de Adenosina, Ca: Calcio, AMPc: Monofosfato de Adenosina cíclico, GP: Glicoproteína, IP3: Trifosfato de Inositol, DAG: Diacil glicerol, PAF: Factor activador de plaquetas, PKC: Proteinquinasa C, PLC: Fosfolipasa C, PGH₂: Prostaglandina H₂, TXA₂: Tromboxano A₂.

un alto recambio de plaquetas, los niveles de TXA_2 derivados de la actividad de la COX-2 de las plaquetas puede incrementarse lo suficiente como para ser detectados en sangre (19).

La vida media del ASA en el plasma es de tan sólo 20 minutos. Sin embargo, la baja capacidad de síntesis proteica de las plaquetas, limita la disponibilidad de la COX, haciendo que la exposición a una dosis única de ASA, produzca un bloqueo persistente de la actividad de la COX durante toda la vida de las plaquetas (8 a 10 días) (20).

El ASA es 170 veces más potente inhibiendo la COX-1 que la COX-2, lo que explica que una dosis baja de la misma (80 -325 mg) tenga un efecto antiagregante potente y un efecto anti-inflamatorio leve. En la mayoría de los pacientes, la concentración plasmática terapéutica se alcanza 40 minutos después de ingerir 100 mg de ASA, y 60 minutos después ya se presenta un bloqueo completo en la producción plaquetaria de TXA_2 (COX-1 dependiente) (21, 22). Este mecanismo de acción del ASA tiene dos grandes implicaciones sobre su efecto antiplaquetario. El primero, el ASA no bloquea totalmente los mecanismos de amplificación de la activación plaquetaria, ya que no inhibe el mecanismo de amplificación primaria (dependiente de la producción de TX). El segundo, las plaquetas expuestas al ASA aún pueden efectuar una agregación completa ya que existen múltiples estímulos secundarios que pueden desencadenar este fenómeno y que no son inhibidos por el ASA. Estas implicaciones son de vital importancia para la comprensión de la clasificación y el diagnóstico de la resistencia al ASA.

El ASA puede tener otros efectos cardioprotectores independientes de su efecto sobre el metabolismo del AA, posiblemente a través de su efecto antagonista de la vitamina K, disminución de la producción de plaquetas inducidas por trombina, aceleración de uno o más factores trombolíticos y el bloqueo de la activación plaquetaria inducida por neutrófilos (23). Se ha sugerido que estos efectos podrían ser dosis-dependientes e incluso que su efecto antioxidante sobre el colesterol de baja densidad (LDL-C) podría afectar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica al actuar como un protector de la función endotelial (20).

Resistencia al ASA

Recientemente, un meta-análisis demostró que en los pacientes con alto riesgo cardiovascular, el uso de aspirina se asocia con una reducción del 34% en la presentación de IAM no fatal, y del 25% en accidentes cerebrovasculares (ACV) (10). Sin embargo, el riesgo de recurrencia de un evento cardiocerebrovascular en pacientes previamente tratados con aspirina, permanece elevado (8 al 57%) después de dos años (10), lo que hace pensar que el efecto antiagregante del ASA no es el mismo en todos los sujetos y que otros factores podrían estar interfiriendo en la recurrencia de este tipo de eventos.

Estudios que han evaluado los cambios en la agregación plaquetaria y en los tiempos de sangría, demostraron que

no todas las personas tienen la misma respuesta antiagregante al recibir ASA (24-27), y que los sujetos con una baja respuesta antiagregante al ASA tienen un mayor riesgo de presentar eventos clínicos (24, 28-30). La resistencia al ASA es un término vagamente definido que describe un grupo de fenómenos que confluyen en la incapacidad del ASA para proteger contra la aparición de complicaciones trombóticas, causar una prolongación del tiempo de sangría, inhibir la agregación plaquetaria *in-vivo* o inhibir la producción plaquetaria de TXA_2 . Por esta razón, se ha sugerido la utilización del término “fracaso en el tratamiento” en lugar de “resistencia al ASA” para describir la ocurrencia de eventos trombóticos a pesar de una exposición continuada y prolongada al ASA en dosis terapéuticas (27). Aunque la prevalencia actual de resistencia al ASA en la población general se desconoce, en la mayoría de los estudios se ha reportado que ésta podría oscilar entre un 5 y 43% (Tabla 1).

Mecanismos potenciales de la resistencia al ASA

A pesar de que los mecanismos por los cuales algunos sujetos son resistentes al ASA no se encuentran totalmente esclarecidos, algunos autores han propuesto que el mecanismo fisiopatológico de esta entidad podría ser el resultado de una sumatoria de circunstancias clínicas, biológicas, medioambientales y genéticas que afectan la actividad plaquetaria. Dentro de este grupo de circunstancias las más comúnmente descritas se presentan en la Tabla 2.

Métodos para evaluar la resistencia al ASA

El fenómeno de activación plaquetaria comprende un conjunto de fenómenos que incluye cambios en la forma de la plaqueta, expresión de proteínas de superficie relacionadas con la agregación y producción de sustancias como ADP, fibrinógeno, factor V, enzimas hidrolíticas y catalasa entre otras (31). Por esta razón, el grado de activación plaquetaria puede ser evaluado cuantificando los metabolitos de la actividad plaquetaria en orina y sangre.

Los métodos para evaluar la resistencia al ASA se pueden clasificar en pruebas de evaluación de la actividad plaquetaria *in vivo* y *ex vivo*.

Pruebas *in vivo*

Niveles urinarios de metabolitos del TXA_2 : el 11-dehidrotromboxano B2 (11- TxB_2) y el 2,3-dinor-tromboxano B2 (2,3 TxB_2), principales productos finales del metabolismo de AA, son metabólicamente estables y detectables en orina, por lo que su cuantificación ofrece una medida del grado de actividad plaquetaria (32, 33). Esta prueba, económica y simple de realizar, se ha utilizado previamente en estudios de resistencia al ASA (34).

Expresión de P-selectina en la membrana plaquetaria: las selectinas son proteínas que se expresan en las membranas de todas las células (35). La P-selectina se moviliza a la

Tabla 1. Estudios que han reportado las tasas de resistencia al ASA⁽⁷⁸⁾.

Autores	Número de pacientes	Condición de los sujetos	Dosis de aspirina (mg/d)	Prueba empleada	Prevalencia de resistencia a la aspirina (%)
Grotemeyer et al ²⁴	180	Post ECV	100	Reactividad plaquetaria inducida por toma de la muestra	36
Helgason et al ¹⁷	306	Post ECV	325	Agregometría plaquetaria óptica con ADP, ácido araquidónico, epinefrina y colágeno	25
Pappas et al ²⁶	31	Sanos	325	Agregación total con ácido araquidónico	NA
Buchanan et al ²⁵	40	Post RVM	325	Tiempo de sangría	43
Macchi et al ¹⁸	72	ECE	160	Analizador plaquetario tiempo de epinefrina < a 186 s	29.2
Andersen et al ¹⁹	129	ECE	160 ASA o 75 ASA+ Warfarina	Analizador plaquetario tiempo de epinefrina < a 196 s	ASA 1.35 ASA+ Warfarina 2.4
Wang et al ⁵⁰	422	ECE	325	Analizador plaquetario rápido, >550 unidades de resistencia a la aspirina	23
Gum et al ¹³	325	ECE	325	Agregometría plaquetaria ADP y ácido araquidónico	1 - 5.5
Chen et al ³⁰	151	Angioplastia programada	80-325	Analizador plaquetario rápido, >550 unidades de resistencia a la aspirina	19.2

ECV: Enfermedad Cerebro vascular, RVM: Revascularización Miocárdica, ECE: Enfermedad Coronaria Estable.

membrana de la plaqueta cuando ésta se activa y su cuantificación es un indicador del estado de activación de las plaquetas (36). Sin embargo, esta prueba es costosa y difícil de realizar (37).

Niveles de P-selectina soluble: niveles aumentados de esta proteína en plasma indican un incremento en la actividad plaquetaria (36, 38). Esta prueba es simple de realizar pero costosa. Su mayor ventaja radica en la estabilidad que tiene este marcador en plasma, lo que le permite ser determinado después de largos periodos de conservación de las muestras en frío.

Pruebas *ex vivo*

Agregometría plaquetaria óptica: esta prueba evalúa los cambios ópticos causados por la agregación plaquetaria que resulta del estímulo con ciertas sustancias (colágeno, ADP, adrenalina y trombina entre otros) en ausencia de eritrocitos y flujo sanguíneo. La evaluación de la respuesta se hace comparando el flujo de luz que deja pasar una muestra de plasma rico en plaquetas (PRP) comparada con plasma sin plaquetas al ser estimulados por ciertas sustancias. En condiciones normales una plaqueta expuesta a bajas concentraciones de colágeno (< 1µg/ml) requiere de la producción endógena de TX para poder activarse. Sin embargo, en presencia de altas concentraciones de colágeno o de otros estimulantes de la agregación como la trombina puede inducir la agregación plaquetaria a pesar de estar totalmente inhibida la actividad de la COX, y por lo tanto, la producción endógena de TX.

La estimulación plaquetaria con ADP produce una respuesta bifásica, con un pico de agregación inicial reversible, seguido de un segundo pico de agregación irreversible que se acompaña de producción endógena de TX (39, 40), que finalmente se evalúa para determinar el efecto del tratamiento sobre la vía del AA plaquetario. Por ser económica y de fácil aplicación, es una de las pruebas más comúnmente utilizada. Por otro lado tiene algunas limitaciones: sólo puede ser realizada en sangre fresca, lo cual limita su uso en estudios epidemiológicos. Existe controversia con respecto a si la evaluación de la agregación de las plaquetas *ex vivo* es un indicador confiable del comportamiento de las mismas *in vivo* (31).

El sistema PFA-100® (Dade Behring, Liederbach, Alemania): esta técnica evalúa la capacidad de la sangre total de un paciente para ocluir un poro de 150 micrómetros cubierto por colágeno bovino y ADP, cuando fluye impulsada por una presión negativa. A diferencia del método óptico, éste evalúa la sangre total del sujeto en condiciones dinámicas. Los fabricantes aseguran que por ser el único equipo que simula la condición de estrés hemodinámico al que está sometida normalmente la plaqueta, aporta resultados más congruentes con el comportamiento *in vivo* de las plaquetas. Algunos estudios han evaluado pacientes con tendencia al sangrado (41) y la respuesta al ASA mediante esta técnica (42). Cabe decir que la significancia clínica de la resistencia al ASA utilizando este equipo no ha sido evaluada adecuadamente: su método de registro lo hace menos específico que el tradicional método óptico y se ha reportado una baja correlación entre el método óptico y el PFA-100 (43).

Tabla 2. Mecanismos potenciales de la resistencia al ASA descritos.

Mecanismos	Vía	Comentario
Adherencia al tratamiento	Niveles plasmáticos subterapéuticos.	Tarjan y colaboradores estudiaron un grupo de 75 sujetos con enfermedad coronaria e indicación de manejo con ASA, y por medio de la evolución de los niveles de salicilatos en orina determinaron que el 11% de la población no se adhería correctamente al tratamiento (51).
Tabaquismo Estrés oxidativo	Incremento del estrés oxidativo Niveles mayores de isoprostanos	El consumo de tabaco ha demostrado incrementar la actividad plaquetaria, debido a su efecto pro-oxidante sobre la pared endotelial que promueve un estado pro-trombótico y una mayor producción plaquetaria de TXA ₂ (52). Una mayor presencia de radicales libres de oxígeno en plasma y tejidos favorece la formación de isoprostanos. De esta familia de sustancias, los F ₂ -Isoprostanos tienen la capacidad de inducir vasoconstricción, promover la agregación plaquetaria e inducir la producción de TXA ₂ por vías independientes de COX (55-58).
Uso concomitante de AINES	Antagonismo competitivo por la COX.	Algunos AINES no selectivos tienen una gran afinidad por regiones específicas de la COX-1 y podrían por esto evitar que el ASA acetile e inhiba esta enzima. Varios estudios han demostrado que el uso concomitante de AINES puede disminuir el efecto anti-trombótico del ASA (53, 54).
Estados protrombóticos	Mayor activación plaquetaria	Algunas condiciones como arteritis, válvulas cardíacas mecánicas, enfermedad cardíaca reumática, endocarditis infecciosa y algunas enfermedades autoinmunes están asociadas con la presentación persistente de eventos aterotrombóticos en pacientes manejados con ASA (55).
Desensibilización al ASA		Las exposiciones prolongadas (mayores a 24 meses) se asociaban con una disminución progresiva de la sensibilidad al ASA (59).
Alteraciones en el tono simpático	Mayor actividad de catecolaminas.	El ASA podría no tener un efecto suficiente sobre la activación plaquetaria mediada por catecolaminas, lo cual es una situación propia de sujetos en situaciones de estrés físico y emocional o con un tono simpático aumentado (60, 61).
Hipersensibilidad al colágeno	Hipersensibilidad de los receptores de colágeno	Kawasaki y colaboradores describieron una mayor sensibilidad al colágeno en los sujetos que presentaban baja respuesta antiagregante con bajas dosis de ASA (<325 mg/d) (62).
Polimorfismos genéticos	Hipersensibilidad de los mecanismos de activación plaquetaria	Se ha encontrado diferencias genéticas en el gen de la COX-1 o del complejo receptor de la glicoproteína IIb/IIIa. Polimorfismos de los alelos PIA1/A2 y PIA2/A2 del gen responsable de la codificación de la glicoproteína IIIa asociados con una mayor producción de trombina (63-65).

Clasificación de la resistencia al ASA

Con base en la aplicación de pruebas bioquímicas y en estudios de agregación plaquetaria, la resistencia al ASA se ha clasificado en cuatro categorías:

Sujetos sensibles al ASA

Después de una exposición diaria a 100 mg/d de ASA por cinco días, en un sujeto sensible al ASA, la producción de TX de una muestra de PRP al ser estimulado con colágeno (1 µg/ml) se inhibe en más de un 95%.

Resistencia tipo I (farmacoquinética)

En algunos individuos, la exposición al ASA (100 mg/d por cinco días) no tiene efecto sobre la inducción del TX o sobre la agregación plaquetaria estimulada por colágeno. Sin embargo, la adición de 100 µM de ASA directamente en el PRP causa una inhibición completa de la agregación inducida por colágeno. La etiología de este tipo de resistencia se puede explicar por dos mecanismos: el primero, que por alguna razón enzimática o metabólica, estos sujetos tienen una inadecuada biodisponibilidad del ASA; el segundo, que los sujetos no tengan una adecuada adherencia al tratamiento. En este grupo de pacientes no se justifica hacer un cambio en el manejo farmacológico antiagregante

(por ejemplo a tienopiridinas), y en caso que se demuestre una adecuada adherencia al tratamiento, éstos podrían beneficiarse de un incremento en la dosis de mantenimiento recibida.

Resistencia tipo II (farmacodinámica)

En estos sujetos, la exposición oral al ASA (100 mg/d por cinco días) no tiene efectos sobre la inducción del TX o la agregación plaquetaria estimulada por colágeno, y la aplicación directa de ASA (30-100 µg/ml), inhibe la producción de TX sólo de manera parcial (<90%) sin cambiar la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Este tipo de resistencia se denomina farmacodinámica ya que se considera puede deberse a una inadecuada actividad del ASA sobre la COX-1. A pesar de que el mecanismo fisiopatológico de esta entidad se desconoce, se ha sugerido que niveles aumentados de COX-2 plaquetario y la disponibilidad de otros complejos enzimáticos productores de TX o alteraciones genéticas de la COX-1 se han visto involucrados en el proceso. No existen estudios que evalúen las implicaciones clínicas de este tipo de resistencia, pero es de esperarse que este grupo de pacientes no obtengan ningún beneficio del manejo con ASA, en tanto que un cambio del esquema antiagregante a tienopiridinas podría estar indicado.

Resistencia tipo III (pseudoresistencia)

En este grupo de pacientes tanto la administración oral como directa de ASA en el PRP, producen una inhibición total en la producción de TX. Esto no significa que la agregación plaquetaria con colágeno (1 μ g/ml) se vea afectada. Se denomina pseudoresistencia porque en estos sujetos el ASA produce de manera efectiva su acción sobre la vía del AA, pero por alguna alteración en la fisiología plaquetaria, el estímulo de una baja concentración de colágeno no requiere de la intervención del TX para inducir una agregación plaquetaria intensa. La significancia clínica de la resistencia al ASA tipo III no ha sido esclarecida. Se ha reportado que este tipo de resistencia está presente en el 50% de los pacientes con un ACV agudo, y no existe evidencia que sugiera que este tipo de pacientes se beneficien del uso de tienopiridinas o del incremento en la dosis de mantenimiento.

Implicaciones clínicas de la resistencia al ASA

Sin lugar a dudas el ASA ofrece importantes beneficios a los pacientes con alto riesgo cardiovascular, siendo una de las intervenciones con mejores resultados en términos de costo-efectividad en el manejo preventivo secundario y terciario de eventos aterotrombóticos. La evidencia disponible sugiere que características genéticas, medioambientales y metabólicas pueden afectar mucho la efectividad de este tratamiento para prevenir la presentación de un evento trombótico. Se ha demostrado que los sujetos que presentan un episodio cardiovascular a pesar de estar tomando ASA tienen un peor pronóstico (44), y que la resistencia al ASA es una condición que se puede adquirir con el tiempo, siendo la exposición prolongada a este medicamento un posible factor que favorezca su aparición (45). A pesar del desconocimiento de la prevalencia de esta entidad en nuestro medio (46), por sus características fisiopatológicas y su etiología multifactorial, la resistencia al ASA es un interesante modelo que podría ayudar a explicar la mayor incidencia de enfermedad cardiocerebrovascular en nuestro medio. El conocimiento de los factores asociados con el desarrollo de resistencia al ASA y el planteamiento de un método estándar para la evaluación de esta entidad podría ser de gran relevancia en la toma de conductas médicas y farmacológicas relacionadas con enfermedades aterotrombóticas.

En conclusión, la resistencia al ASA debe ser sospechada en todo paciente que presente un evento aterotrombótico a pesar de estar recibiendo este medicamento de manera periódica y en la dosis adecuada. El estudio y la clasificación del tipo de resistencia resulta fundamental para definir la conducta más efectiva en la prevención de nuevos episodios cardiocerebrovasculares (ejemplo: incrementar la dosis, incluir otro fármaco antiagregante plaquetario al esquema que recibe el paciente).

Agradecimientos

Este manuscrito es producto del proyecto "estudio de prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica: estudio multicéntrico de casos y controles" Financiado por Colciencias Código 6566-0412913. El Dr. Christian Rueda-

Clausen es actualmente beneficiario del programa Jóvenes Investigadores Talentosos e Innovadores 2005 patrocinado por Colciencias, y la beca de la Sociedad Española de Hipertensión- Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) para investigación sobre hipertensión arterial en centros españoles 2005.

ABREVIATURAS

11-Dehidrotromboxano B2 (11-TXB ₂)
2,3 dinor-tromboxano B2 (2,3-TxB ₂)
Accidentes cerebrovasculares (ACV)
Accidentes isquémicos transitorios (AIT)
Ácido acetil salicílico (ASA)
Ácido Araquidónico (AA)
Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES)
Ciclooxigenasa (COX)
Colesterol de baja densidad (LDL-C)
Difosfato de adenosina (ADP)
Enfermedades cardiovasculares (ECV)
Factor activador de plaquetas (PAI-1)
Infarto agudo del miocardio (IAM)
Organización Panamericana de la Salud (OPS)
Óxido nítrico (NO)
Plasma rico en plaquetas (PRP)
Prostaglandina (PG)
Tromboxano (TX)
Tromboxano A2 (TXA ₂)

Referencias

1. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; **4**: 1241-3.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; **349**: 1498-504.
3. Pan American Health organization. Calculation for age-standardized Mortality Rate (ASMR) for selected countries in Latin America and the Caribbean (1996-1999, per 100,000 pop, by gender). 2004.
4. Millikan Ch, Sieker RG. Studies in cerebrovascular disease I. The syndrome of intermittent insufficiency of the basilar arterial system. *Proc staff Meet Mayo Clin* 1955; **30**: 61-8.
5. McBrien DJ, Bradley RD, Asston N. The nature of retinal emboli in stenosis of the internal carotid artery. *Lancet* 1963; **1**: 697-9.
6. Hellem AJ. The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand J Clin Lab Invest* 1960; **12**: 117.
7. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; **194**: 927-9.
8. Jorgensen L, Roswell HC, Hovig T, Glynn M, Mustard JF. Adenosine diphosphate induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine. *Lab Invest* 1967; **17**: 616-44.
9. Jorgensen L, Hovig T, Roswell HC, Mustard JF. Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Am J Pathol* 1970; **61**: 161-76.
10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; **324**: 71-86.
11. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; **308**: 81-106.
12. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD 000024.
13. Finazzi G. A prospective analysis of thrombotic events in the European collaboration study on low-dose aspirin in polycythemia (ECLAP). *Pathol Biol* 2004; **52**: 285-8.
14. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 79S-88S.
15. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 161-72.

16. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; **38**: 97-120.
17. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1 COX-2 and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; **355**: 646-8.
18. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 246-55.
19. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, et al. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci* 2002; **99**: 7634-9.
20. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; **101**: 1206-18.
21. Patriginani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; **69**: 1366-72.
22. Weksler BB, Pett SB, Alonso D, et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983; **308**: 800-5.
23. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; **119**: 39S-63S.
24. Grottemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; **71**: 397-403.
25. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; **11**: 221-7.
26. Pappas JM, Wistengard JC, Bull BS. Population variability in the effect of aspirin on platelet function. Implications for clinical trials and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; **118**: 801-4.
27. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 230-5.
28. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; **105**: 1650-5.
29. 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**: 961-5.
30. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1122-6.
31. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1561-71.
32. Perneby C, Granstrom E, Beck O, Fitzgerald D, Harhen B, Hjendahl P. Optimization of an enzyme immunoassay for 11-dehydro-thromboxane B(2) in urine: comparison with GC-MS. *Thromb Res* 1999; **96**: 427-36.
33. Bruno A, McConnell JP, Mansbach HH, III, Cohen SN, Tietjen GE, Bang NU. Aspirin and urinary 11-dehydrothromboxane B(2) in African American stroke patients. *Stroke* 2002; **33**: 57-60.
34. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for Cardiovascular events. *Circulation* 2002; **105**: 1650-5.
35. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; **84**: 2068-101.
36. O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. Usefulness of soluble and surface-bound P-selectin in detecting heightened platelet activity in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1345-9.
37. Serebruany VL, Kereiakes DJ, Dalesandro MR, Gurbel PA. The flow cytometer model markedly affects measurement of ex vivo whole blood platelet-bound P-selectin expression in patients with chest pain: are we comparing apples with oranges. *Thromb Res* 1999; **96**: 51-6.
38. Blann AD, Lip GY. Hypothesis: is soluble P-selectin a new marker of platelet activation? *Atherosclerosis* 1997; **128**: 135-8.
39. Packham MA, Bryant NL, Guccione MA, Kinlough-Rathbone RL, Mustard JF. Effect of the concentration of Ca²⁺ in the suspending medium on the responses of human and rabbit platelets to aggregating agents. *Thromb Haemost* 1989; **62**: 968-76.
40. Weber A, Hohlfeld T, Schror K. ADP-induced second wave aggregation in platelet rich plasma from hypercholesterolemic rabbits. *Thromb Res* 1991; **64**: 703-12.
41. Wuillemin WA, Gasser KM, Zeerleder SS, Lammle B. Evaluation of a Platelet Function Analyser (PFA-100) in patients with a bleeding tendency. *Swiss Med Wkly* 2002; **132**: 443-8.
42. Francis JL. Platelet Function Analyzer (PFA100). In: Platelets. 2002. Amsterdam.
43. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 961-5.
44. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JW, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *Am J Cardiol* 1999; **83**: 1147-51.
45. Lee PY, Chen WH, Ng W, Cheng X, Kwok JY, Tse HF, Lau CP. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005; **118**: 723-7.
46. Vesga B, Echeverri D, Cuervo A. Resistencia al ácido acetil salicílico (ASA) en pacientes con síndromes coronarios agudos: subestudio en pacientes con enfermedad coronaria estable. *Acta Med Colomb* 2004; **29**: 215.
47. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; **25**: 2331-6.
48. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance to aspirin in vitro is associated with increased platelet sensitivity to adenosine diphosphate. *Thromb Res* 2002; **107**: 45-9.
49. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, et al. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2002; **108**: 37-42.
50. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Amer J Cardiol* 2003; **92**: 1492-4.
51. Tarjan J, Salamon A, Jager R, Poor F, Barcezi V, Dinnyes J, Hamvas J, Kinczel A, Pal A, Blasko G. The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis. *Orv Hetil* 1999; **140**: 2339-43.
52. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; **92**: 6.
53. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1809-17.
54. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; **108**: 1191-5.
55. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; **13**: 49-56.
56. Cipollone F, Ciabattoni G, Patriginani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cuccurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; **102**: 1007-13.
57. Patriginani P, Panara MR, Tacconelli S, Seta F, Bucciarelli T, Ciabattoni G, Alessandrini P, Mezzetti A, Santini G, Sciuilli MG, Cipollone F, Davi G, Gallina P, Bon GB, Patrono C. Effects of vitamin E supplementation on F(2)-isoprostane and thromboxane biosynthesis in healthy cigarette smokers. *Circulation* 2000; **102**: 539-45.
58. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; **1**: 1710-3.
59. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, et al. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 979-84.
60. Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. Increased platelet aggregability during exercise in patients with previous myocardial infarction. Lack of inhibition by aspirin. *Thromb Res* 2000; **99**: 487-94.
61. Larsson PT, Wallen NH, Hjendahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994; **89**: 1951-7.
62. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; **31**: 591-5.
63. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI(A2) polymorphism of beta(3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; **104**: 2666-72.
64. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; **101**: 1013-8.
65. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J* 2005; **149**: 675-80.
66. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams E, Schror K, Hohlfeld T. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; **108**: 542-7.