

Enfermedades cerebrovasculares

Artículo de revisión

KRANION 2007;7:29-36

Resistencia al ácido acetilsalicílico

S. CALLEJA, L. BENAVENTE Y T. TEMPRANO

RESUMEN

Aunque el ácido acetilsalicílico es la piedra angular de la profilaxis antitrombótica, los fallos terapéuticos son relativamente comunes. En los últimos años se ha utilizado con profusión el término «resistencia al ácido acetilsalicílico» para designar, no sólo la ausencia de la esperable respuesta bioquímica a nivel plaquetario, sino también la recurrencia de eventos vasculares en pacientes a tratamiento con este fármaco. A lo largo de este artículo intentaremos clarificar el concepto de resistencia, describiremos los diversos mecanismos propuestos para explicar dicha resistencia, así como los tests utilizados para identificarla, y discutiremos las estrategias que podrían ayudar a sortear el problema.

Palabras clave: Ácido acetilsalicílico. Resistencia al ácido acetilsalicílico. Antiagregante. Plaquetas.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid is the cornerstone in the prevention of vascular disease, but treatment failures are relatively common. During the last few years the term "acetylsalicylic acid resistance" has been profusely used to describe not only an absence of the expected pharmacologic effects of acetylsalicylic acid on platelets, but also poor clinical outcomes, such as recurrent vascular events, in patients treated with acetylsalicylic acid. The purpose of this article is to clarify the term "acetylsalicylic acid resistance" and describe the several mechanisms proposed to explain it. We will also review the multiple tests used to detect acetylsalicylic acid resistance and finally discuss the strategies that potentially could overcome this problem.

(Kranion 2007;7:29-36)

Corresponding author: Sergio Calleja, s.calleja@telecable.es

Key words: Acetylsalicylic acid. Acetylsalicylic acid resistance. Antithrombotic. Platelets.

INTRODUCCIÓN

En el primer cuarto del siglo XX se hizo evidente que tanto la isquemia cardíaca como la cerebral se debían a procesos de trombosis arterial y embolización, y los médicos comenzaron a buscar fármacos capaces de disminuir la tendencia de la sangre a coagularse. Los primeros agentes utilizados, en la década de los 40, fueron la heparina y la warfarina, mientras que en la década de los 50 adquiriría protagonismo el ácido acetilsalicílico (AAS), un fármaco ya entonces ampliamente empleado para combatir el dolor y la fiebre¹. Un médico de Atención Primaria, Craven, fue el autor de las primeras comunicaciones publicadas sobre la capacidad antitrombótica del AAS². Su observación de que los pacientes sometidos a intervenciones dentales sangraban más si habían tomado AAS condujo a las primeras investigaciones sobre la capacidad del fármaco para prevenir la trombosis coronaria y cerebral³. Actualmente, con indicaciones bien establecidas y basadas en incontestables estudios epidemiológicos que se extienden desde la fiebre a las manifestaciones clínicas de la trombosis arterial, el AAS es el fármaco más prescrito en el mundo. Durante los últimos años, sin embargo, el confuso concepto de «resistencia al AAS» ha generado cierta inquietud acerca de su papel como antiagregante. En este artículo revisaremos el concepto de resistencia al AAS, los métodos propuestos para identificar ésta y sus eventuales consecuencias clínicas.

¿CÓMO FUNCIONA EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO?

El AAS inactiva de forma permanente la enzima ciclooxygenasa (COX), cuya función es convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas (Fig. 1). Las prostaglandinas desempeñan varias acciones fisiológicas relevantes, incluyendo su intervención en procesos como la inflamación, fiebre, protección de la mucosa gástrica, regulación de la función renal y agregación plaquetaria. El tromboxano A₂ (TXA₂) es una prostaglandina sintetizada y liberada por las plaquetas en respuesta a diversos estímulos (colágeno, trombina, ADP,...) que induce la agregación plaquetaria incrementando la expresión de receptores de fibrinógeno en la membrana de la plaqueta, facilitando así la formación de puentes cruzados para formar el tapón plaquetario. El TXA₂ actúa también sinérgicamente

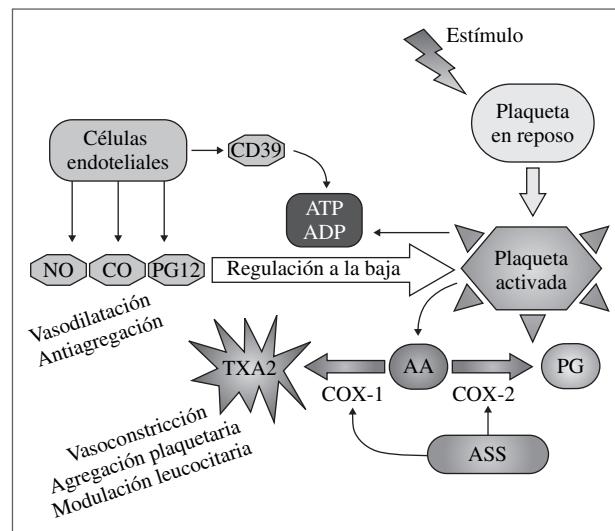


Figura 1. Mecanismo de acción del AAS. AAS: ácido acetilsalicílico; PG: prostaglandina; AA: ácido araquidónico; COX: ciclooxygenasa; TXA2: tromboxano A2.

con otros productos liberados por las plaquetas activadas (como adenosín-difosfato, fibrinógeno o factor V) para potenciar la agregación plaquetaria, y tiene función vasoconstrictora, mitógena para las células musculares lisas y proaterogénica.

La COX existe en dos isoformas: COX-1 y COX-2. Ambas son proteínas del retículo endoplásmico y de la envoltura nuclear, pero la primera está habitualmente presente en casi todas las células, mientras que la segunda se expresa en respuesta a estímulos inflamatorios⁴. El AAS inhibe la COX-1 mediante la acetilación de un residuo serina en posición 529, lo que bloquea el acceso del ácido araquidónico al lugar catalítico en el corazón de la enzima⁴⁰. Por tanto, se suprime la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina PGH₂, que es la precursora de PGD₂, PGE₂ y PGF_{2α}, prostaciclina y TXA₂. La capacidad de las plaquetas (enucleadas y, por tanto, incapaces de regenerar la COX-1) para la síntesis de tromboxano solamente se restaura por la producción de nuevas plaquetas, de modo que el efecto de una única dosis de AAS tarda en desaparecer 7-10 días (aunque se va atenuando progresivamente a razón de un 10% diario en paralelo a la renovación de las plaquetas⁵). Como se ha dicho, la COX-1 está presente en la mayoría de los tejidos, incluyendo el endotelio, que sí posee capacidad para generar nuevas moléculas enzimáticas y recuperar su función normal en unas pocas horas tras la administración del AAS. Por tanto, una dosis única de AAS tiene un efecto sistémico transitorio, pero un efecto permanente sobre las plaquetas.

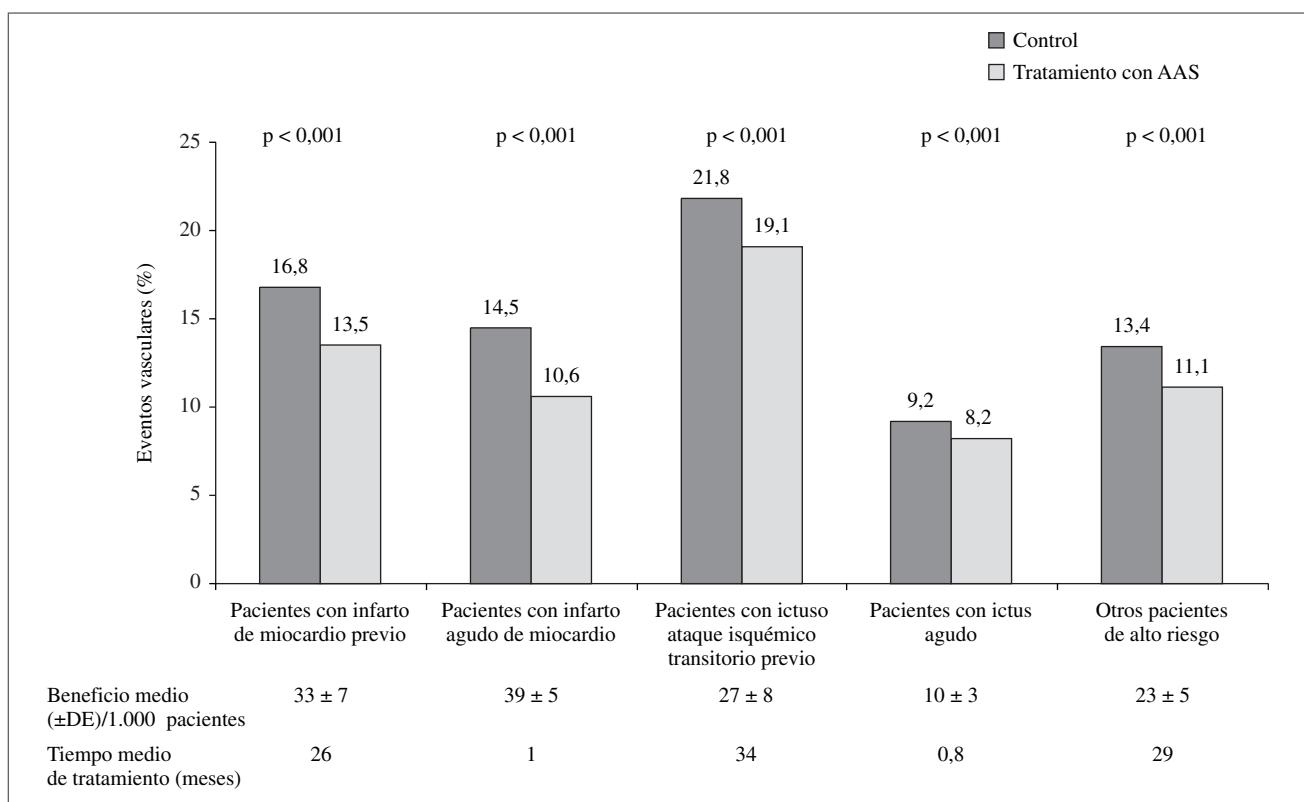


Figura 2. Efectos absolutos del tratamiento antiagregante con AAS sobre el riesgo de eventos vasculares (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte por causa vascular) en cinco grupos de pacientes de alto riesgo (basado en el análisis de los datos del Antithrombotic Trialists' Collaboration⁹).

La inhibición plaquetaria, estudiada mediante técnicas de agregometría, es muy rápida: se consigue cinco minutos después de la ingesta de 320 mg de acetilsalicilato de lisina o 30-60 minutos después de la administración oral de 320 mg de ácido acetilsalicílico⁶. Por su parte, la vida media plasmática del AAS es de sólo 20 minutos en la sangre circulante. Rápidamente es desacetilada y convertida en salicilato, el cual carece de actividad sobre las enzimas COX-1 y COX-2⁷.

BENEFICIO CLÍNICO DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La eficacia y seguridad del AAS han sido evaluadas en diferentes poblaciones. Entre los pacientes con enfermedad vascular previa, tanto los estudios individuales⁸ como los metaanálisis⁹ indican que el AAS y otros fármacos antiagregantes reducen el riesgo de sufrir un evento vascular serio (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte de causa vascular) en aproximadamente un 25%, por lo que juegan un papel central

en la profilaxis secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica y la cardiopatía isquémica (Fig. 2). El AAS también se ha demostrado eficaz en la fase aguda del infarto de miocardio, ha sido recomendado por la American Heart Association como profilaxis primaria para sujetos con un riesgo cardiovascular a los 10 años igual o superior al 10%¹⁰ y la Asociación Americana de Diabetes recomienda su uso como preventión primaria de enfermedad cardiovascular en todo paciente con diabetes que tenga al menos un factor de riesgo adicional¹¹. En contraste, en pacientes con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, la relación riesgo-beneficio para el uso de AAS como profilaxis primaria de aterotrombosis es marginal.

RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. DEFINICIÓN Y FRECUENCIA

El término «resistencia al AAS» se ha usado para designar varios fenómenos distintos, tales como la incapacidad del AAS para producir respuestas men-

surables en los tests de función plaquetaria *in vitro*, su incapacidad para inhibir la biosíntesis de TXA₂ *in vivo* o su incapacidad para proteger a pacientes individuales de complicaciones trombóticas^{12,13}. Se han descrito fenómenos similares para otros antiagregantes como clopidogrel, una molécula tienopiridínica con un mecanismo de acción totalmente distinto al del AAS¹⁴. Como se puede apreciar, el término «resistencia» no describe realmente los mecanismos que subyacen a la variabilidad interindividual en la respuesta al AAS o el clopidogrel, e introduce bastante confusión en el debate al aplicarse indistintamente a fenómenos bioquímicos y a eventos clínicos. Realmente, el hecho de que algunos pacientes experimenten nuevos eventos vasculares pese a un adecuado tratamiento antiagregante no traduce una resistencia bioquímica al efecto antiagregante, es un efecto común a muchos fármacos y debería designarse más bien como «fallo terapéutico». Por otra parte, no existe una buena correlación entre los resultados de las distintas pruebas que tratan de evaluar la respuesta plaquetaria al AAS, con lo que, incluso a nivel bioquímico, es difícil definir el fenómeno de la resistencia²⁹.

Sea como sea, se ha comprobado que en una proporción variable (hasta la cuarta parte) de los pacientes con enfermedad cerebrovascular tan sólo se consigue una inhibición parcial de la agregación plaquetaria al inicio del tratamiento, y algunos (hasta un tercio) parecen desarrollar «resistencia» al AAS en el transcurso del tiempo, incluso con dosis crecientes del fármaco¹⁵. Varios estudios no controlados realizados con pequeñas series de pacientes con ictus han sugerido que la «resistencia» (bioquímica) al AAS podría contribuir al fallo terapéutico^{16,17}.

DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La activación de la plaqueta conlleva cambios en su forma, en su capacidad de agregación, y la liberación de constituyentes de la plaqueta tales como ADP, fibrinógeno, factor V, enzimas hidrolíticas y catalasas¹⁸. Por tanto, su activación puede ser valorada mediante análisis de cambios en su forma o en su tendencia a agregarse, o midiendo los niveles urinarios o hemáticos de productos metabólicos. La resistencia bioquímica al AAS se ha evaluado mediante dos tipos de medidas de activación plaquetaria: tests *in vivo* y *ex vivo*, que se detallan a continuación.

Tests *in vivo*

- Evaluación de concentraciones urinarias de 11-dehidrotromboxano B₂ (metabolito del tromboxano A₂)¹⁹ y producto final de la vía del ácido araquidónico) o de concentraciones séricas de tromboxano A₂²⁰.
- Determinación de la expresión de P-selectina en la membrana de la plaqueta usando citometría de flujo o midiendo los niveles plasmáticos de P-selectina²¹. Las P-selectinas son moléculas de adhesión que se expresan en todas las células hemáticas. En el momento en que la plaqueta se activa y degranula, la P-selectina se mueve hacia la membrana plasmática, de modo que un aumento de su expresión en la membrana plaquetaria o en el suero indica la activación de la plaqueta. Otros cambios plaquetarios dependientes de su activación que pueden ser monitorizados en relación con la resistencia al AAS incluyen la expresión de glicoproteína IIb-IIIa o la formación de agregados leucocito-plaquetarios inducidos por el ácido araquidónico.
- Comprobación del tiempo de sangrado, ya que el AAS lo prolonga. Se ha estimado que el AAS, de modo dosis-dependiente, prolonga el tiempo de sangrado en el 60% de los individuos sanos. Sin embargo, el tiempo de sangrado no ha demostrado ser un buen predictor de la resistencia al AAS²².

Las principales desventajas de los métodos *in vivo* estriban en la dificultad que en algunos de ellos (P-selectina) entraña la preparación de la muestra, en su desconocida sensibilidad/especificidad y en su escasa reproductibilidad.

Tests *ex vivo*

- Tests ópticos de agregación plaquetaria: miden los cambios ópticos inducidos en el plasma por la agregación de las plaquetas. Para ello, añaden diversos sustratos, tales como ADP, colágeno o ácido araquidónico, a un plasma citratado rico en plaquetas, que no deja de ser un medio estático (sin flujo) y sin eritrocitos, por lo que difícilmente reproduce las condiciones del flujo arterial. Por otra parte, se trata de un método que requiere un largo tiempo de realización y que no ha mostrado una buena correlación con otros indicadores de función plaquetaria²³.

- Una alternativa a los tests de agregación plaquetaria ópticos es el analizador de función plaquetaria (PFA-100®), que ha sido diseñado para la medida *in vitro* de la hemostasia primaria simulando las condiciones del flujo en las arterias. El sistema PFA-100® activa las plaquetas aspirando una muestra de sangre a través de un capilar hacia una membrana cubierta con colágeno y adrenalina o bien colágeno y ADP. Las plaquetas se adhieren a las membranas y gradualmente ocluyen una pequeña apertura situada en el centro de las mismas. El llamado *tiempo de cierre* es el tiempo necesario para interrumpir el flujo de sangre citrada completa. Se utilizan dos membranas diferentes para diferenciar los defectos plaquetarios inducidos por fármacos de otros defectos plaquetarios distintos: la membrana con colágeno-adrenalina es muy sensible a todo tipo de alteraciones de la plaqueta, mientras que la membrana con colágeno-ADP es relativamente insensible al efecto del AAS sobre las plaquetas. Desgraciadamente, no sólo el estado de la plaqueta condiciona el resultado del test, sino que también influye el factor plasmático de von Willebrand, el número de plaquetas y el hematocrito²⁴. El sistema PFA-100® es bastante caro y exige que las determinaciones tengan lugar en las cuatro horas que siguen a la extracción de la sangre. La resistencia al AAS se sospecha cuando se obtiene un tiempo de cierre normal (150-193 segundos).
- Otro sistema que permite la determinación rápida de la resistencia al AAS utilizando sangre completa es el *Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA (Verify Now Aspirin®)*, que mide la agregación plaquetaria utilizando cartuchos de ácido araquidónico o galato de propilo como agonistas²⁵. Se sirve de micropartículas cubiertas de fibrinógeno a las que se unen los receptores plaquetarios disponibles, y mide la aglutinación plaquetaria como un incremento en la transmitancia lumínica (se trata, por tanto, de un sistema de detección óptica turbidimétrica). Los resultados se expresan en unidades de respuesta al AAS (ARU), y valores > 550 indican una sensibilidad disminuida al fármaco.

Usando el sistema PFA-100® se han descrito no respondedores al AAS en el 35% de los pacientes con enfermedad coronaria²⁶ y en el 34% de los sujetos que sufrieron episodios isquémicos cerebrales recurrentes²⁷. Utilizando la técnica Ultegra RPFA-ASA® se ha descrito una proporción discretamente menor (23-27%) de pacientes con angina estable no respondedores al AAS²⁸.

Una reciente comparación entre los tests de sangre completa y la agregometría convencional de transmisión lumínica utilizando ADP y ácido araquidónico reveló que el uso de los sistemas PFA-100® y Ultegra RPFA-ASA® resultaba en una incidencia mucho mayor de resistencia al AAS (22 y 17% frente a un 5% para la agregometría)²⁹. Sólo el 2% de los pacientes con enfermedad cerebrovascular a tratamiento con bajas dosis de AAS era resistente según los tres sistemas de detección, con pobre correlación entre los resultados obtenidos usando los sistemas basados en sangre completa.

MECANISMOS DE LA RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Se han propuesto varios mecanismos que podrían explicar el fenómeno de resistencia al AAS³⁰:

- Pobre adherencia al tratamiento: utilizando tests de detección urinaria de metabolitos del salicilato se ha estimado que en torno al 10% de los pacientes con enfermedad coronaria no toman AAS en la forma prescrita. Un reciente artículo de Schwartz KA, et al.³¹ ha demostrado que el 9% de los supervivientes de un infarto de miocardio a tratamiento prolongado con AAS parecía resistente de acuerdo con los resultados de una agregometría inducida por ácido araquidónico, mientras que dos horas después de una ingesta observada de AAS tan sólo uno de los 190 pacientes reunía criterios de ausencia de respuesta plaquetaria al AAS.
- Infradosificación o pobre absorción, especialmente en el caso de las presentaciones con cubierta entérica.
- Comorbilidad:
 - El tabaquismo atenua significativamente la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por AAS³².
 - La hipercolesterolemia se asocia con una respuesta más débil a 300 mg de AAS, medida en zonas de lesión microvascular³³. Del mismo modo, el *Physicians's Health Study*³⁴ y el *Thrombosis Prevention Trial*³⁵ han demostrado que el colesterol total elevado se asocia a una disminución de la capacidad profiláctica del AAS.

Un mecanismo común a la resistencia al AAS en sujetos con hipercolesterolemia y en fumadores podría ser una respuesta incrementada a otros agonistas plaquetarios y la producción de tromboxano no sensible a AAS relacionado con un incremento en la producción de isoprostano desde el ácido araquidónico a través de la peroxidación lipídica³⁶.

- Incremento transitorio de la expresión de COX-1 y COX-2 en plaquetas neoformadas y no afectadas por el fármaco cuando se acelera la renovación plaquetaria³⁷.
- Aumento de la expresión de COX-2 en monocitos/macrófagos o en plaquetas, especialmente en respuesta al estrés³⁸. Se ha demostrado una regulación al alza de COX-2 en la placa arteriosclerótica, lo que ha llevado a algunos autores a sugerir que la carga de arteriosclerosis puede tener un impacto en la aparición de resistencia al AAS en pacientes con varios lechos vasculares afectos.
- Administración simultánea regular de otros antiinflamatorios no esteroideos, especialmente del ibuprofeno, que interfiere con la inhibición de la COX-1 plaquetaria^{39,40}. La incidencia de este factor no es fácil de estimar, pero llama la atención sobre el papel que pueden desempeñar diversas interacciones farmacodinámicas de otros medicamentos administrados concomitantemente con el AAS.
- Las mutaciones genéticas que afecten a la actividad enzimática de COX-1, COX-2 o TXA2 sintasa⁴¹ son otro mecanismo teórico que podría explicar la resistencia al AAS. Sin embargo, se han realizado algunos estudios que no han podido demostrar que las variantes comunes del gen de la COX-1 conduzcan a patrones distintos de agregación plaquetaria o liberación del contenido granular⁴².
- Los polimorfismos genéticos de los receptores plaquetarios, especialmente de las integrinas beta 3⁴³, o de los receptores de tromboxano y colágeno⁴⁴ también podrían intervenir. No obstante, hasta ahora no existe evidencia de que ningún polimorfismo plaquetario resulte relevante de cara al pronóstico clínico en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya sean respondedores o no respondedores al AAS.
- Polimorfismo genético de los genes que codifican proteínas de la coagulación como el factor XIII.

En suma, el mecanismo de la resistencia al AAS sigue siendo un enigma. A la luz de las evidencias existentes, debe considerarse un fenómeno multifactorial. En una fracción de los sujetos afectados pueden jugar un papel importante factores ambientales modificables como el tabaquismo o la hipercolesterolemia. En otros, subyacen polimorfismos genéticos que de alguna manera modulan el efecto del AAS.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Existe una creciente evidencia que indica que la resistencia al AAS puede tener importantes implicaciones prácticas. Hasta el momento, al menos seis estudios han investigado la resistencia bioquímica al AAS y su asociación con fenómenos clínicos de recurrencia de eventos vasculares. Grundmann K, et al. refirieron que el 35% de los pacientes de su estudio con ictus recurrentes tenía evidencia bioquímica de resistencia al AAS, comparados con el 0% de pacientes sin ictus recurrentes²⁷. En 976 pacientes en tratamiento con AAS en el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), los niveles urinarios más elevados de un metabolito del TXA2 se asociaron con un riesgo significativamente mayor (RR 3,5) de IAM no fatal, ictus no fatal o muerte cardiovascular¹⁹. Del mismo modo, Gum PA, et al.⁴⁵ evaluaron a 326 pacientes cardiovasculares tratados con AAS, encontrando que la resistencia al fármaco –determinada mediante agregometría óptica y hallada en el 5% de los sujetos– se asociaba con un riesgo incrementado (OR 3,12) de muerte, IAM o ictus. Andersen K, et al.²⁶ encontraron una tendencia no estadísticamente significativa al incremento de eventos vasculares en pacientes con resistencia al AAS, mientras que Grottemeyer KH, et al.⁴⁶ publicaban que el 40% de sus pacientes con resistencia bioquímica al AAS había sufrido eventos vasculares frente a solamente un 4,4% de pacientes sensibles al AAS (RR 9,1). Por último, Mueller MR, et al.⁴⁷ encontraron que un 8% de pacientes con claudicación intermitente experimentaba reoclusiones tras angioplastia percutánea, y que todos ellos exhibían resistencia bioquímica al AAS.

Pese a que se trata de estudios muy heterogéneos y afectos de todo tipo de sesgos e insuficiencias, parecen marcar una tendencia preocupante.

¿Cómo combatir la resistencia al AAS? Pocos estudios han abordado este tema. Zimmerman N, et

al.⁴⁸ demostraron que en pacientes sometidos a cirugía de *by-pass* coronario no respondedores a AAS la adición de un inhibidor de tromboxano sintetasa y de un inhibidor del receptor de tromboxano inhibía la agregación plaquetaria, lo que sugiere que la producción persistente del tromboxano tiene una implicación en la resistencia al AAS. Si bien en el pasado se ha sugerido que el incremento de la dosis de AAS podría ser útil para vencer el fenómeno de resistencia, no se ha conseguido evidencia suficiente a este respecto⁹. La adición de tienopiridinas, como ticlopidina y clopidogrel, parece un método *a priori* óptimo para vencer la resistencia al AAS, ya que inhiben la agregación plaquetaria de modo distinto e independiente. De hecho, el tratamiento dual demostró su superioridad en pacientes sometidos a angioplastia y *stent* coronario⁴⁹, y posteriormente en pacientes con síndromes coronarios agudos^{50,51}. Sin embargo, su utilización como profilaxis secundaria en pacientes con ictus demostró un riesgo inasumible de hemorragias graves, con un beneficio clínico similar al del clopidogrel aislado en lo relativo a prevención de eventos vasculares⁵².

Se ha sugerido que la sensibilidad de la plaqueta al AAS se reduce con el tiempo, resultando en una completa restauración de la agregación plaquetaria inducida por colágeno en el 40% de los pacientes⁵³. También se han demostrado fluctuaciones en la sensibilidad plaquetaria al AAS en pacientes con ictus isquémico previo⁵⁴. No está claro hasta qué punto se relacionan estos cambios con la producción de tromboxano, pero el concepto de la naturaleza dinámica de la resistencia al AAS puede ser de gran importancia práctica.

CONCLUSIONES

A medida que la comprensión del fenómeno de resistencia al AAS mejora, se abren opciones diagnósticas y se atisban posibilidades terapéuticas, pero nos encontramos aún muy lejos de poder dar una respuesta satisfactoria a ambas cuestiones. Se precisan grandes ensayos que permitan establecer de modo irrefutable la relevancia clínica de la resistencia bioquímica, y se precisan métodos que permitan evaluar la respuesta individual a los fármacos antiplaquetarios. En la actualidad, los tests de función plaquetaria disponibles no se recomiendan para la monitorización rutinaria de nuestros pacientes en la práctica clínica, y si no se desarrolla un método es-

tándar de laboratorio para definir la resistencia al AAS la significación clínica de este fenómeno seguirá siendo poco clara⁵⁵. En este momento, millones de pacientes en todo el mundo toman dosis bajas de AAS como profilaxis antitrombótica y una porción relevante de ellos podrían estar en riesgo por la circunstancia que nos ocupa.

Las alternativas propuestas al AAS, tales como las tienopiridinas, pueden asociarse también con fenómenos de resistencia que plantean las mismas dudas que en el caso del AAS, y no existe en este momento evidencia de que los pacientes con resistencia bioquímica al AAS puedan responder mejor a regímenes terapéuticos alternativos.

A la espera de los nuevos ensayos que aclaren los puntos oscuros, no es difícil prever una nueva época en el tratamiento antiagregante, en la que se emplearán agentes terapéuticos y dosis diferentes, ajustadas a la idiosincrasia de cada paciente individual. Mientras ese momento llega, el AAS seguirá siendo el eje pivotal de la profilaxis antitrombótica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caplan LR. Antiplatelet therapy in stroke prevention: present and future. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 1):1-6.
2. Craven LL. Experiences with aspirin (acetyl-salicylic acid) in the non-specific prophylaxis of coronary thrombosis. *Miss Valley Med J* 1953; 75:38-44.
3. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956;78:213-5.
4. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.
5. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
6. Gurfinkel EP, Altman R, Scaziota A, Heguilen R, Mautner B. Fast platelet suppression by lysine acetylsalicylate in chronic stable coronary patients. Potential clinical impact over regular aspirin for coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2000;23(9):697-700.
7. Wu KK. Aspirin and salicylate: an old remedy with a new twist. *Circulation* 2000;102:2022-3.
8. Patrono C, Coller B, Fitzgerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):234S-64S.
9. Antithrombotic Trialists Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
10. Sammuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomized trials. *Heart* 2001;85:265-71.
11. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S87-8.
12. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003;1:1710-3.
13. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *BMJ* 2004;328:477-9.
14. Rocca B, Patrono C. Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005;3:1597-602.
15. Helgason CM, Tortorice KL, Winker SR, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:345-50.
16. Bornstein NM, Karepov VG, Aronovich BD, Gorbulev AY, Treves TA, Korczyn AD. Failure of aspirin treatment after stroke. *Stroke* 1994;25:275-7.

17. Chamorro A, Esclar G, Revilla M, et al. *Ex vivo* response to aspirin differs in stroke patients with single or recurrent events: a pilot study. *J Neurol Sci* 1999;171:110-4.
18. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71.
19. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JL. 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.
20. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23:579-84.
21. 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. *An J Cardiol* 1999;83:1345-9.
22. 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.
23. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? *J Thromb Haemost* 2003;1:2048-50.
24. Clakroun T, Gerotziavas G, Robert F, et al. *In vitro* aspirin resistance detected by PFA-100™ closure time: pivotal role of plasma von Willebrand factor. *Br J Haematol* 2004;124:80-5.
25. Malinin A, Sperling M, Muhlestein B, Steinhubl S, Serebruany V. Assessing aspirin responsiveness in subjects with multiple risk factors for vascular disease with a rapid platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:295-301.
26. Andersen K, Hurlen M, Arneses H, Seljeflot I. Aspirin nonresponsiveness as measured by PFA-100™ in patients with coronary artery disease. *Thromb Res* 2003;108:37-42.
27. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250:63-6.
28. Lee PY, Chen WH, Ng W, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005; 118:723-7.
29. Harrison P, Segal H, Blasberg K, Furtado C, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* 2005;36:1001-5.
30. Szczeklik A, Musial J, Undas A, Sanak M, Nizankowski. Aspirin resistance. *Pharmacological reports* 2005;57(Suppl):33-41.
31. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghoshéh K, et al. Compliance as critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973-5.
32. Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking actually increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92:2432-6.
33. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1286-93.
34. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *New Engl J Med* 1989;321:129-35.
35. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:13-7.
36. Reilly MP, Delanty N, Lawson JA, Fitzgerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996;94:19-25.
37. Cipollone F, Rocca B, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherosclerosis. *Arteriolar Thromb Vasc Biol* 2004;24:246-55.
38. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000;102:1007-13.
39. Kurth T, Glynn RJ, Walter AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-5.
40. Catella-Lawson F, Reilly Dapoer SC, Cuchiara AJ, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345:1809-17.
41. Cambria-Kiely JA, Gandhi PJ. Aspirin resistance and genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* 2002;14:51-8.
42. Hillarp A, Palmqvist B, Lethagen S, Villoutreix BO, Mattiasson I. Mutations with the cyclooxygenase-1 gene in aspirin non-responders with recurrence of stroke. *Thromb Res* 2003;112:275-83.
43. Guthikonda S, Lev EI, Kleiman NS. Resistance to antiplatelet therapy. *Curr Cardiol Rep* 2005;7:242-8.
44. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, et al. A polymorphism of platelet glycoprotein receptor as an inhibited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:1090-4.
45. 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* 2001;41:961-5.
46. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Hustedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin no responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993;71:397-403.
47. Mueller MR, Salar A, Stangl P, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:1003-7.
48. Zimmerman N, Wenk A, Kim U, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
49. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators*. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-71.
50. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
51. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
52. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
53. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violo F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term-treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:979-84.
54. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331-6.
55. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med* 2005; 142:370-80.