

11205



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

**RESISTENCIA A LA ASPIRINA EN PACIENTES
CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

PRESENTA:
DR. MIZRAYM ROJAS CHÁVEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA



MEXICO, D.F.

2005

0350836



Universidad Nacional
Autónoma de México

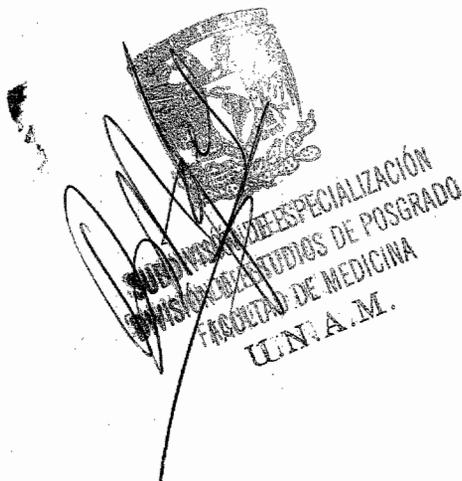


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Firma manuscrita]

Dr. Raúl Izaguirre Ávila

Asesor de Tesis

Jefe del Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

[Firma manuscrita]

Dr. José Fernando Guadalajara Boo.

Jefe del Departamento de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



ÍNDICE

I.- Antecedentes	1
a) Función plaquetaria normal.....	1
Adhesión plaquetaria dependiente de estrés.....	2
Receptores de superficie.....	3
Receptores adhesivos.....	4
Receptores agonistas.....	5
b) Interacciones entre las plaquetas y el sistema de coagulación plasmático.....	7
c) Formación del tapón plaquetario.....	9
d) Aspirina. mecanismo de acción.....	11
Síntesis de ecosanoides.....	11
Mecanismo de acción de la aspirina.....	12
e) Aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares.....	16
Prevención secundaria.....	16
Prevención primaria.....	18
f) Definición de resistencia a la aspirina.....	21
Resistencia clínica a la aspirina.....	21
Resistencia bioquímica a la aspirina.....	21
g) Prevalencia de la resistencia a la aspirina.....	23

h) Mecanismos de resistencia a la aspirina.....	24
Vías de activación plaquetaria no mediadas por la COX1.....	24
Incremento en la reactividad plaquetaria.....	25
Incremento del recambio plaquetario	26
Dosis de aspirina inadecuada.....	26
Resistencia a la aspirina en el periodo postquirúrgico.....	27
Resistencia a la aspirina en relación al tiempo.....	28
i) Medición de la resistencia a la aspirina.....	29
j) Uso de las pruebas de función plaquetaria para predecir desenlaces clínicos.....	31
k) Manifestaciones clínicas de la resistencia a la aspirina.....	32
Impacto clínico de la resistencia a la aspirina.....	32
l) Resistencia clínica a la aspirina en cardiología intervencionista.....	34
j) Resistencia clínica a la aspirina en cirugía de revascularización coronaria.....	36
II.- Justificación de la tesis.....	39
III.- Pregunta de investigación.....	39
IV.- Objetivos primarios.....	40
V.- Objetivos secundarios.....	40

VI.- Material y métodos	40
a) Diseño del estudio	
b) Lugar	
c) Características de la población de estudio	
d) Criterios de inclusión	
e) Criterios de exclusión	
f) Selección de la muestra	
g) Pruebas generales	
h) Pruebas específicas	
i) Descripción operativa de las variables a estudiar	
j) Metodología	
k) Análisis estadístico	
l) Recursos materiales	
m) Personal que participará en la investigación	
n) Financiamiento del proyecto	
ñ) Límite de tiempo de la investigación	
o) Consideraciones éticas	
p) Difusión de la investigación	
q) Cronograma del proyecto	
VII.-Resultados	52
VIII.- Discusión	64
IX.- Conclusiones	71
X.-Bibliografía	73

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por haberme permitido alcanzar hasta ahora todas mis metas proyectadas.

A mi padre Santiago y a mi madre Eliud. A ustedes les agradezco infinitamente todo el apoyo que me han proporcionado en todos los aspectos de mi vida. Son las personas más importantes de mi vida.

A mis hermanos Yalit, Obed y Eliel por el amor y cariño que siempre me han brindado.

A Ezri, Izhar, Isaí, Eliam y Mildred a quienes espero les sirva de ejemplo en un futuro de su vida.

Al doctor Raúl Izaguirre Ávila. Gracias por su tiempo , dedicación y disponibilidad para enseñar. Pienso que es un ejemplo a seguir.

A la química Evelyn Cortina de la Rosa. Gracias a todo el apoyo que me proporcionó. Sin usted no hubiera logrado realizar este trabajo.

A la secretaria Angela Carmona Prado quien también ayudó para la terminación de este trabajo.

También agradezco a todas las personas que me han brindado su amor, su amistad y compañía, que por disponibilidad de espacio no puedo mencionarlos.

ANTECEDENTES.

FUNCIÓN PLAQUETARIA NORMAL.

Los megacariocitos producen las plaquetas circulantes de la sangre. Las plaquetas varían en número, tamaño, densidad, edad y efectividad fisiológica. El conteo plaquetario normal varía entre 150 a 400,000 por μL y el tamaño plaquetario normal varía entre 7.5 a 10.5 fL. La distribución de las plaquetas se caracteriza por la presencia de 2/3 en la circulación y el 1/3 restante en el bazo por mecanismos hipotéticos que resultan de un tiempo de tránsito mayor a través de los cordones esplénicos o de la unión al sistema reticular y células endoteliales del bazo. Una nueva plaqueta que surge de la médula ósea sobrevive 8 a 12 días en la sangre. En estado estable, el recambio plaquetario han sido calculado en $1.2 - 1.5 \times 10^{11}$ por día cuando la producción iguala a la destrucción. Los sitios de eliminación de las plaquetas parecen ser el bazo, el hígado y la médula ósea.

En la ausencia de agonistas las plaquetas permanecen inactivas durante todo su periodo de vida. Sin embargo, si esta plaqueta encuentra un vaso sanguíneo lesionado ó una placa de ateroma, inmediatamente se adhiere a este sitio para comenzar a generar un tapón hemostático plaquetario.

Las plaquetas tienen un papel mayor en las arterias que en las venas. El depósito plaquetario (hemostasis primaria) es más importante que el depósito de fibrina (hemostasis secundaria) en detener la hemorragia de los vasos sanguíneos pequeños de la piel y membranas mucosas. Aparentemente estos vasos tienen una naturaleza arterial o arteriolar. Lo contrario ocurre en las articulaciones y músculos, en los cuáles el depósito de fibrina es más crítico para detener la

hemorragia. Este punto surge debido a que el sistema plaquetario tiene medios eficientes como la glucoproteína Ib (GPIb) y el factor de von Willebrand (fvW) para manejar las condiciones de flujo de la circulación arterial, mientras que el sistema de fibrina del sistema de la coagulación no los tiene. Como resultado, las plaquetas funcionan exitosamente en arterias y arteriolas, mientras que el depósito de fibrina funciona menos. Por el contrario, en el sistema venoso con flujo sanguíneo mínimo, la trombina y fibrina actúan apropiadamente en estas condiciones de bajo flujo o estáticas, y las plaquetas tienen un papel menor. La representación clínica se observa cuando se tratan eventos coronarios o vasculares cerebrales (trombosis arterial) con el uso de agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel); en comparación con el uso de anticoagulantes (warfarina, heparinas) para trombosis venosa profunda.

Adhesión plaquetaria dependiente de estrés.

Las plaquetas en movimiento en la circulación arterial usan un mecanismo funcional denominado "adhesión plaquetaria dependiente de estrés" para detener su movimiento. Este mecanismo actualmente no está bien comprendido a nivel molecular, aunque las estructuras del par receptor – ligando (GPIb IX-V plaquetario y fvW plasmático) se conocen con detalle. En condiciones en reposo, los dos componentes no muestran afinidad el uno por el otro y se requiere un estímulo exógeno como ristocetina para inducir su interacción. Sin embargo, en presencia de fuerzas moderadas de estrés (> 6 dinas /cm²), las dos proteínas desarrollan una afinidad de unión suficiente para detener y adherir a las plaquetas en el sitio de un vaso sanguíneo lesionado ó la superficie vascular en un ambiente

de flujo alto de una placa en la arteria coronaria. La pregunta fundamental es cómo la fuerza de estrés generada por la sangre en movimiento afecta el receptor y/o ligando. Actualmente la teoría más frecuentemente establecida es que esta fuerza de estrés altera la conformación del fvW cuando se une al subendotelio expuesto de una arteria dañada, aunque el estrés puede afectar solamente al receptor.

RECEPTORES DE SUPERFICIE.

Los receptores de superficie de la membrana plaquetaria se clasifican como agonistas ó adhesivos. Ellos regulan una amplia variedad de interacciones celulares adhesivas a través de la unión a ligandos específicos, y también funcionan como receptores que pueden recibir señales del lado externo plaquetario, resultando en distintas respuestas plaquetarias al ambiente externo.

RECEPTORES ADHESIVOS.

Glucoproteína Ib y Glucoproteína IIb –IIIa.

El complejo GPIb-IX-V es un conjunto de 4 cadenas polipeptídicas frecuentemente referido como GPIb, que se produce por 4 genes en 4 sitios diferentes en los cromosomas. Estas cadenas polipeptídicas comparten características estructurales y forman el receptor que regula la interacción dependiente de estrés entre las plaquetas y el fvW. También este receptor se une a la trombina y el complejo sirve como un receptor de trombina después de la separación de la cadena GPV a través de proteólisis. El complejo GPIb está

presente sobre la superficie de las plaquetas en una relación 2:2:1 con el GPIIb y GPIIc.

La GPIIb-IIIa es el receptor de fibrinógeno plaquetario para la agregación y una de las estructuras de superficie principales. Como un miembro de la familia de las proteínas integrina, la GPIIb-IIIa es un heterodímero transmembrana compuesto de 2 cadenas disulfuro unidas a la subunidad α con 4 dominios de unión catiónica divalente y una subunidad β rica en uniones disulfuro. La GPIIb-IIIa requieren calcio para mantener su complejo heterodímero y sufren un cambio conformacional dependiente de calcio después de la estimulación inducida por agonistas plaquetarios que facilita la unión fuerte al fibrinógeno y vWF. Esto resulta en la unión cruzada de moléculas GPIIb-IIIa sobre las plaquetas adyacentes y subsecuente agregación plaquetaria. La GPIIb-IIIa reconoce la secuencia RGD y se une a una variedad de ligandos que contienen RGD como fibrinógeno, fibronectina, vWF, vitronectina y trombospondina.

Receptores de colágena.

Estos están compuestos de 3 proteínas de membrana (GPIIb-IIIa, IV y VI) que regulan las interacciones con la colágena. Sin embargo, a pesar de que la colágena es un agonista plaquetario potente, el conocimiento actual sugiere que estos receptores tienen un papel funcional modesto y quizá redundante.

Receptores adicionales relacionados a la adhesión.

La molécula -1 plaquetaria de adhesión a la célula endotelial (PECAM -1 por sus siglas en inglés platelet-endothelial cell adhesion molecule-1), se une a las

moléculas tipo heparina y puede contribuir a las interacciones heparina – plaqueta y a las interacciones entre las plaquetas y otras células.

La p-selectina está presente en las membranas de los gránulos α y en las membranas de los cuerpos de Weibel –Palade de las células endoteliales. La p-selectina regula la adhesión de los neutrófilos y monocitos a las plaquetas activadas y células endoteliales y puede servir para localizar estas células en los sitios de lesión.

RECEPTORES AGONISTAS.

Receptores plaquetarios a trombina.

Las plaquetas tienen dos formas generales de receptores de trombina: los receptores activados por proteasa (PARs) y el receptor que se origina cuando la GPV es separada del complejo GPIb-IX-V. La naturaleza irreversible de la separación de trombina del PARs es seguida por un desacoplamiento, internalización y digestión del receptor dentro de los lisosomas. Uno de los aspectos más importantes del sistema PARs plaquetario es su excepcional calidad de “agonista fuerte” que inicia de forma rápida una activación y agregación plaquetaria irreversible a pesar de la presencia de solo 2000 moléculas de PARs por plaqueta. También los PARs están unidos de forma crítica entre el sistema plasmático de la coagulación de la hemostasis secundaria que produce trombina y el brazo plaquetario que depende del proceso “reposo a activado” inducido por los agonistas.

Receptor plaquetario de adenosina difosfato (ADP).

Las plaquetas tienen una relación única con el ADP. Además de que éste dinucleótido es un agonista bien conocido para la activación, también se secuestra de forma selectiva y se almacena en gránulos densos para uso posterior como un sistema de amplificación por otros agonistas. Los receptores de purina para ADP son designados como P2 y después se clasifican como Y por vías metabólicas ó X por los canales iónicos.

Las plaquetas tienen dos receptores P2Y. El P2Y1, actúa a través de la fosfolipasa $C\beta/Caq$ y el P2Y2 que inhibe a la adenociclasa parece que sólo se encuentra en las plaquetas y es el blanco para la ticlopidina y clopidogrel, agentes que se usan frecuentemente para evitar eventos coronarios y vasculares cerebrales. Por otra parte, sólo un P2X se encuentra en las plaquetas, el P2X1 que es abierto por ATP y permite la entrada rápida de calcio de sitios externos hacia el citoplasma.

Receptores de tromboxano A2 (TxA2).

El tromboxano A2 (TxA2) es un lípido tipo prostaglandina (PG) que se sintetiza casi exclusivamente por las plaquetas y es un agente hemostático/trombótico. La fisiología de la formación de TxA2 se conoce muy bien: el ácido araquidónico que se libera de los fosfolípidos por la fosfolipasa A2 se oxida por la ciclo-oxigenasa tipo 1 plaquetaria y se isomeriza para formar TxA2, el cual a su vez actúa sobre los receptores de TxA2. Estos receptores muestran tanto mayor afinidad (induce cambios en la forma) ó menor afinidad (induce agregación) para ligandos y depende de la liberación de ADP para su actividad completa.

INTERACCIONES ENTRE LAS PLAQUETAS Y EL SISTEMA DE COAGULACIÓN PLASMÁTICO.

La cascada de la coagulación con sus vías intrínseca y extrínseca genera factor Xa y trombina a través de la formación de complejos sucesivos dependientes de calcio.

El factor Xa soluble se une ávidamente al FVa sobre la superficie de las plaquetas activadas y produce una generación explosiva de trombina. Las plaquetas activadas parecen tener una (s) proteína (s) específica (s) denominada factor 3 plaquetario, receptor -1 de proteasa de la célula efectora EPR1 (effector cell protease receptor -1) relacionada con el factor Va de superficie, que proporciona parte del sitio de unión específico para el factor plasmático Xa.

Las plaquetas activadas también participan en la *generación intrínseca de factor Xa* ya que aceleran la producción de factor Xa dependiente del factor IXa-VIIIa, sin la participación de factor tisular.

Múltiples estudios han mostrado que las proteínas de la coagulación unidas a la superficie plaquetaria normalmente son protegidas de sus inhibidores plasmáticos habituales. La unión del factor Xa a las plaquetas puede facilitar un rápido aporte de un potente anticoagulante y agonista potencial al sitio de lesión del vaso donde puede ser más importante la hemostasis.

También existen tres factores de coagulación dentro de los gránulos α de las plaquetas (factor V, fibrinógeno, fvW) . Las plaquetas tienen grandes cantidades de fibrinógeno que ellas no sintetizan, menores cantidades de fvW y FV que se incorporan del plasma y se sintetizan *de novo* en los megacariocitos.

El FXIII se encuentra contenido en el citosol y no está asociado a los organelos; es una subunidad completamente activa del factor XIII plasmático. El FXIII constituye más del 50 % de la cantidad total de la actividad del factor XIII en la sangre. El Kininógeno de alto peso molecular está presente en los gránulos α y se secreta y expresa sobre la membrana plasmática plaquetaria después de la activación con trombina, aunque su función se desconoce. Las plaquetas contienen 2.5% de la proteína S encontrada en la sangre total. Esta proteína se sintetiza en los megacariocitos, se almacena en los gránulos α y se libera de las plaquetas con la estimulación de trombina. Se piensa que la secreción y unión de este reservorio de proteína S a la membrana plaquetaria localiza a la proteína C sobre la superficie plaquetaria y juntas promueven la inactivación rápida de los factores de coagulación Va y VIIIa sobre las membranas¹.

FORMACIÓN DEL TAPÓN PLAQUETARIO.

Las plaquetas son células pequeñas que tienen gran importancia en la trombosis, la hemorragia e inflamación. Las plaquetas localizan, amplifican y sostienen la respuesta de la coagulación en el sitio de lesión y liberan micropartículas procoagulantes derivadas de las plaquetas. Las plaquetas contienen varios reguladores de la inflamación como el receptor CD40 que se liberan con la activación plaquetaria.

La secuencia de eventos en la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular puede resumirse de la siguiente manera y se muestra en la figura 1.

- A) Antes de la lesión vascular, las plaquetas se encuentran en un estado de reposo por factores inhibitorios del endotelio: prostaciclina (PGI₂) , óxido nítrico (ON) y el CD39.
- B) El tapón plaquetario se inicia por la exposición de colágena y la generación local de trombina. Esto causa que las plaquetas se adhieran mediante la colágena y factor de von Willebrand (fvW).
- C) El tapón plaquetario se incrementa conforme más plaquetas adicionales se activan mediante la liberación de tromboxano A₂ (TxA₂), ADP y otros agonistas plaquetarios. La agregación plaqueta – plaqueta es regulada de forma primaria por la activación del receptor de superficie GPIIb/IIIa.
- D) Una red de fibrina ayuda a perpetuar y estabilizar el agregado plaquetario ².

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

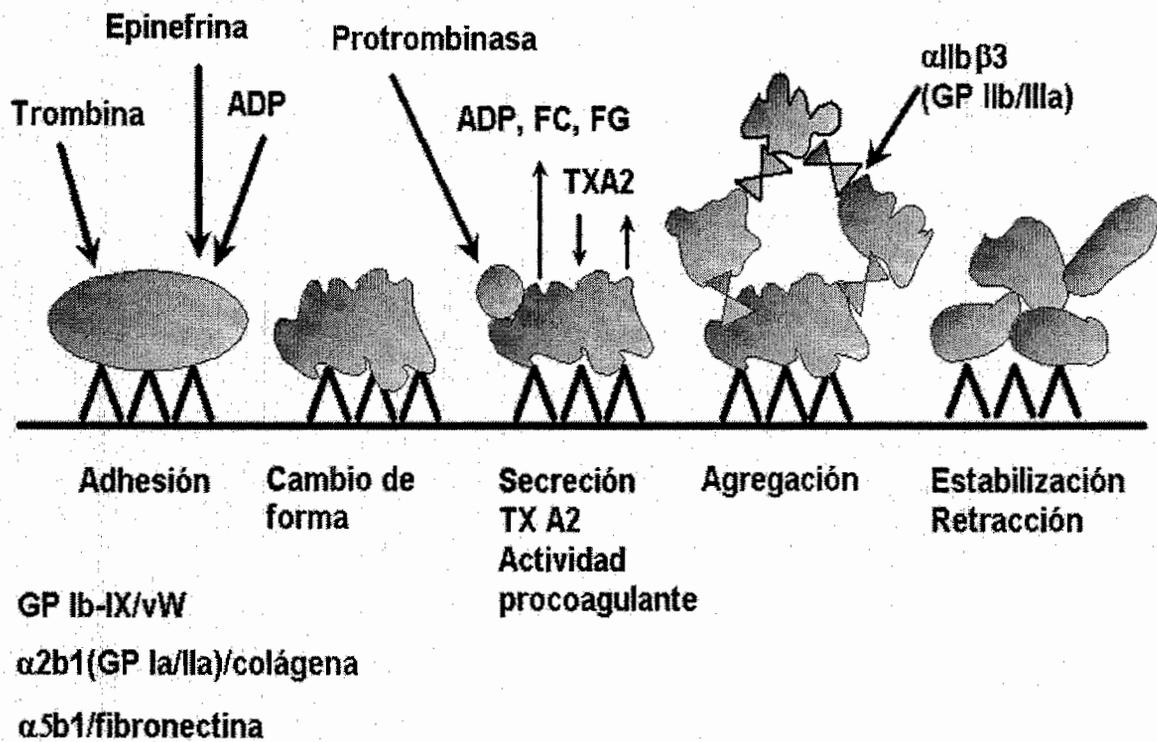


Figura 1. Secuencia de eventos en la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular.

ASPIRINA. MECANISMO DE ACCIÓN.

Síntesis de eicosanoides.

Los eicosanoides son una familia de componentes biológicamente activos que participan en la comunicación intercelular, como consecuencia de la activación de receptores de membrana que pertenecen a la familia de proteínas G acopladas a rodopsina^{3 4}. Ellos se forman de ácidos grasos poliinsaturados, principalmente ácido araquidónico, que es un ácido graso esencial de 20 carbonos que contiene 4 uniones dobles, esterificadas a los fosfolípidos de las membranas celulares. Una vez que se libera a través de la actividad de las fosfolipasas, el ácido araquidónico (AA), es metabolizado enzimáticamente en 3 series de componentes biológicamente activos denominados de forma colectiva eicosanoides: (1) prostanooides (ejem: PGE₂, PGF₂α, prostaciclina PGI₂ y tromboxano A₂ TxA₂), (2) leucotrienos (ejem: LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) y ácidos hidroxiperoxieicosatetraenoicos (3) los ácidos epoxieicosatrienoicos y ácidos hidroxieicosatetraenoicos⁵.

El TxA₂ es el principal producto del AA vía la actividad de la ciclooxigenasa (COX1) en las plaquetas y COX2 en los monocitos^{6 7}. La COX1 y la COX2 catalizan las mismas reacciones, la conversión de AA a PGG₂ por su actividad ciclooxigenasa y después la reducción de PGG₂ a PGH₂ por su actividad peroxidasa². El PGH₂ se isomeriza a TxA₂ por la actividad de la sintetasa de TxA₂⁸. Además de las plaquetas que contienen principalmente COX1⁶, muchas células nucleadas tienen el gen de la COX2, que se puede expresar en respuesta a estímulos inflamatorios y mitogénicos^{7 9}.

Mecanismo de acción de la aspirina.

La aspirina interfiere con el metabolismo de los prostanoideos cíclicos por inhibición irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX 1) y 2 (COX 2), la cual es una enzima clave en la vía de la síntesis de tromboxano A2 (TXA2). El TXA2 es una sustancia con propiedades protrombóticas y vasoconstrictoras muy fuertes (Figura 2).

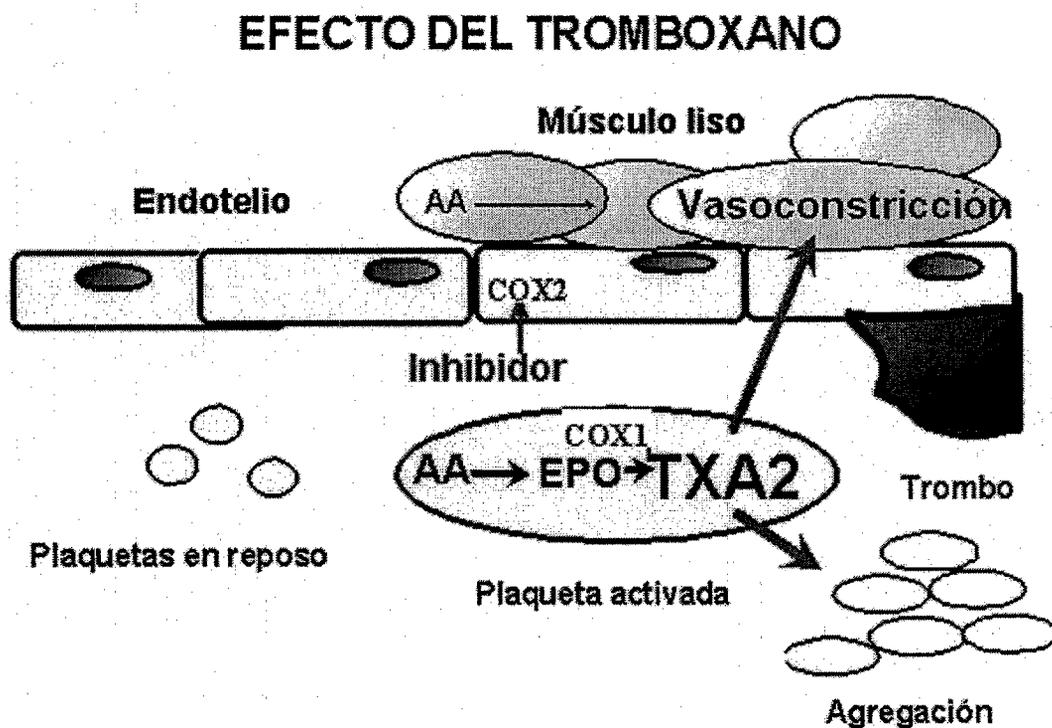


Figura 2. Efectos del tromboxano sobre la vasoconstricción e inducción de la agregación plaquetaria.

Los efectos antitrombóticos de la aspirina dependen principalmente de la inhibición de la producción de TXA2 en las plaquetas por una acetilación irreversible del dominio serina (ejem Ser 529 en la COX-1 humana y Ser 516 en la COX-2 humana) localizado en el sitio activo de la COX1 y COX2. La acetilación de la COX1 por la aspirina resulta en el bloqueo de la oxidación de AA a PGG2. De forma diferente, la COX2 acetilada es una monooxigenasa que transforma el AA en 12R-HETE, evitando la formación de PGG2¹⁰ (Figura 3).

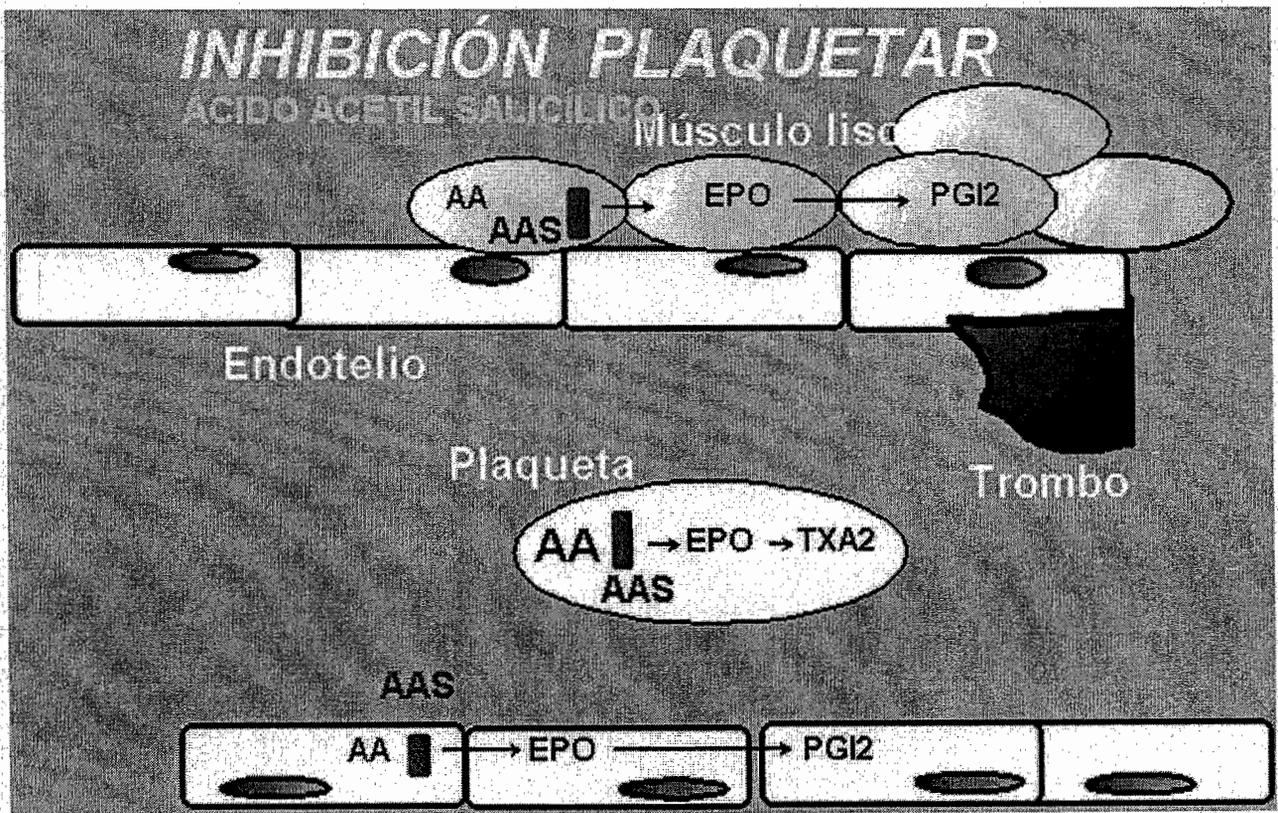


Figura 3. Inhibición de la síntesis de tromboxano A2 por la aspirina.

Además existen otros fármacos antiplaquetarios con mecanismos de acción diferentes a la aspirina, como las tienopiridinas que bloquean la activación plaquetaria mediada por ADP, los antagonistas del receptor del factor vW (fvW) , los antagonistas del receptor de fibrinógeno y los antagonistas del factor VIIa (Figura 4).

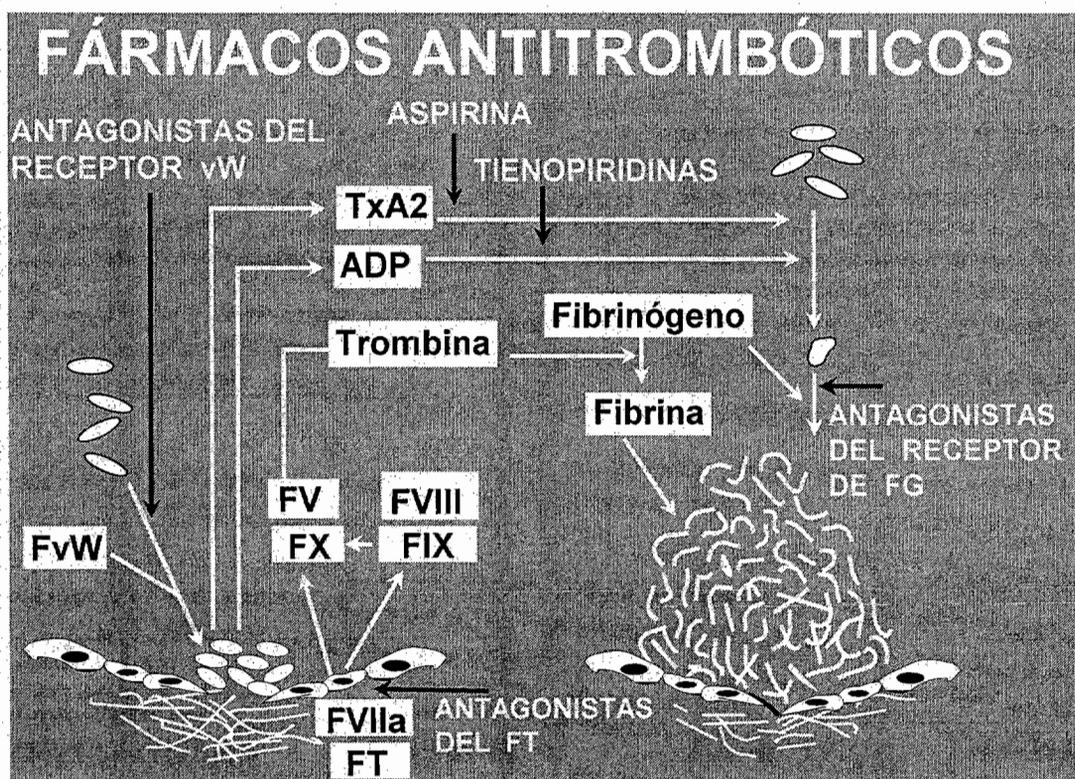


Figura 4. Mecanismos de acción de los fármacos antitrombóticos.

Debido a que la aspirina tiene una vida media corta (15-20 minutos) en la circulación humana y es aproximadamente 30 a 60 veces más potente en inhibir la COX1 en las plaquetas que la COX2 en los monocitos ¹¹, actúa principalmente sobre las plaquetas anucleadas, induciendo un defecto permanente en la función plaquetaria dependiente de TxA₂. Además, debido a que la aspirina probablemente también inactiva a la COX1 en los megacariocitos maduros y sólo el 10 % del reservorio plaquetario se repone diariamente, una sola dosis al día (75-100 mg) es capaz de mantener virtualmente una inhibición completa de la producción de TXA₂ por las plaquetas ¹². En comparación, la inhibición de los procesos fisiopatológicos dependientes de la COX2 (hiperalgesia e inflamación) requieren dosis mayores de aspirina (debido a la sensibilidad disminuida de la COX2 a la aspirina) y a un intervalo mucho más corto entre las dosis, debido a que las células nucleadas resintetizan la enzima rápidamente ¹³.

ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

PREVENCIÓN SECUNDARIA.

Se han realizado numerosos estudios clínicos para evaluar la eficacia en la prevención secundaria de cardiopatía isquémica. Estos difieren en diseño, características demográficas de las poblaciones estudiadas, el espectro en el perfil de riesgo y duración de tratamiento. No obstante, todos los estudios comparten la conclusión de que el uso de aspirina en paciente con cardiopatía isquémica establecida reduce la morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, de acuerdo a las guías europeas y norteamericanas, el uso de terapia antiplaquetaria con aspirina se debe iniciar y mantener indefinidamente en todos los pacientes después de un infarto agudo del miocardio ^{14, 15, 16}.

Los resultados del reciente meta-análisis Antiplatelet Trialists Collaboration, que incluyó 287 estudios con más de 200,000 pacientes, mostró que el tratamiento a largo plazo con aspirina reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, infarto cerebral no fatal y muerte vascular en pacientes con un riesgo elevado de eventos cardiovasculares y eventos cerebrovasculares, como son aquellos con historia de infarto del miocardio, angina inestable, angina estable crónica, infarto o isquemia cerebral. Los riesgos de cualquier evento vascular combinado se reducen en un 25%, y los riesgos para un desenlace específico se reducen de la siguiente manera: infarto del miocardio agudo en un 33% , infarto cerebral no fatal en un 25% y mortalidad vascular en un 16% . Las dosis de aspirina entre 75 y 150 mg al día fueron igualmente efectivas. Los beneficios de la terapia antiplaquetaria no están influidos por el género, la edad, presencia de hipertensión ó diabetes mellitus. Estos resultados concuerdan con los de un meta-análisis previamente

publicado por el Antiplatelet Trialist Collaboration en 1994, que evaluó más de 140 estudios con 70,000 pacientes de alto riesgo. En pacientes con un infarto del miocardio previo, el tratamiento con aspirina se asoció con una reducción absoluta de 36 eventos por 1000 pacientes tratados en un periodo de 2 años de tratamiento. En pacientes con un infarto cerebral previo ó ataque isquémico transitorio el beneficio fue de 68 eventos prevenidos en un periodo de 2 años ^{17, 14}

, ¹⁵

El tratamiento con aspirina que se inicia en las primeras 24 horas después de una cirugía de revascularización coronaria, reduce en un 50 % el riesgo de oclusión en los injertos venosos. Este beneficio persiste cuando el tratamiento se continúa durante un año. Sin embargo, no se observó más efecto protector con extensión de la terapia entre 1 y 3 años. Aunque en muchos pacientes la terapia antiplaquetaria está indicada, debido a que más de la mitad de ellos tuvieron un infarto del miocardio previo ¹⁴.

PREVENCIÓN PRIMARIA.

La utilidad de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares se evaluó en 5 grandes estudios que incluyeron más de 50,000 personas. (British Male Doctor's $n= 5139$ ¹⁸, Physicians' Health Study $n= 22071$ ¹⁹ Thrombosis Prevention Trial $n= 2540$ ²⁰, Hypertensión Optimal Treatment Trial $n= 18790$ ²¹, Primary Prevention Project $n = 4495$ ²²). Solo los últimos 2 estudios incluyeron mujeres, por lo que los datos respecto a la prevención primaria en mujeres son menos concluyentes. La dosis de aspirina fue de 75 a 500 mg, con diferencias en la terapia concomitante y la duración del tratamiento. En el Physicians' Health Study, el uso de 325 mg de aspirina cada tercer día por 5 años tuvo una reducción significativa en el riesgo para el primer infarto agudo del miocardio¹⁹. Por el contrario, el British Male Doctor's no mostró diferencia significativa en el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares después de 6 años de tratamiento con 500 mg de aspirina al día¹⁸. Respecto a la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares, particularmente infarto agudo del miocardio, los otros estudios (Thrombosis Prevention Trial²⁰, Hypertensión Optimal Treatment Trial²¹ y Primary Prevention Project²²) fueron similares al Physicians' Health Study¹⁹. Pero ninguno de estos estudios mostró una reducción de la mortalidad por todas las causas^{14, 16}. Los meta-análisis de los estudios de prevención primaria mostraron un beneficio mayor del tratamiento con aspirina en pacientes con diabetes mellitus^{23 24}. El estudio Nurses' Health Study ($n= 87678$) mostró que el tratamiento regular con aspirina (1-6 tabletas por semana) por 6 años disminuyó el riesgo combinado de infarto del miocardio no fatal y muerte cardiovascular (riesgo relativo RR = 0.75 IC 95 % 0.58 - 0.99). Este efecto benéfico fue sólo para mujeres mayores de 50

años de edad. La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares fue dependiente del riesgo basal de forma muy importante, por lo que la evaluación del riesgo tiene un papel muy importante en la decisión clínica de establecer una prevención primaria.

Cuando el riesgo basal es de 0.5 % por año, el número necesario de tratar (NNT) para prevenir un infarto del miocardio es de 133 y sólo de 44 si el riesgo basal es de 1.5 % por año. Pero el NNT es muy diferente cuando se considera el riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas mayores (hemorragia de tubo digestivo o infarto cerebral hemorrágico). El NNT para evitar un infarto agudo del miocardio sin producir un episodio de hemorragia mayor es tan alto como 256 para un riesgo basal de 0.5 % por año y 53 para un riesgo basal de 1.5 % por año.

Las guías de servicios preventivos de los Estados Unidos de América (US Preventive Services Task Force) recomiendan el uso de aspirina en prevención primaria en personas con un riesgo absoluto basal de cardiopatía isquémica anual $\geq 1.5\%$ de acuerdo al Framingham Risk Score. Cuando el riesgo es entre 0.7 a 1.4 % y el paciente recibe tratamiento para hipertensión arterial con daño a órgano blanco, diabetes, condición física mala ó tiene una preferencia positiva importante para la terapia con aspirina ^{14 16}.

El papel de la inflamación en la progresión de la aterosclerosis y síndromes coronarios agudos se ha investigado de manera extensa. La proteína C reactiva (PCR) es un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica en hombres aparentemente sanos. Un análisis de una subpoblación del Physicians' Health Study¹⁹ mostró que aquellos con concentraciones elevadas de proteína C

reactiva tuvieron una reducción significativamente mayor en el riesgo de infarto agudo del miocardio (55.7%) asociado con el uso regular de aspirina. En comparación con aquellos en el cuartil más bajo de los niveles de PCR.

El uso regular de aspirina reduce los niveles de PCR en pacientes con cardiopatía isquémica, así que los niveles de PCR pueden ser un marcador valioso para identificar pacientes de alto riesgo en prevención primaria, quienes son probablemente los que más se benefician de una terapia antiplaquetaria a largo plazo ^{14, 23, 25}.

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA A LA ASPIRINA.

El término resistencia a la aspirina ha sido utilizado para describir diferentes fenómenos. Es importante distinguir entre la resistencia clínica a la aspirina y la resistencia demostrada por pruebas de laboratorio de la actividad plaquetaria ó resistencia bioquímica.

Resistencia a la aspirina clínica.

Es la condición en la cual los pacientes presentan eventos aterotrombóticos a pesar del uso de aspirina ¹⁷. Este es un problema relativamente común como se observó en el estudio PURSUIT ²⁶. Sin embargo es una definición muy inespecífica y puede aplicarse a una gran variedad de condiciones.

Definiciones de resistencia a la aspirina por pruebas de laboratorio (resistencia bioquímica).

El término resistencia a la aspirina también se ha usado para describir la incapacidad de la aspirina para producir un efecto anticipado en una o más pruebas de función plaquetaria tales como: inhibir la biosíntesis de tromboxano ²⁷, inhibir la agregación plaquetaria ²⁹ ó causar la prolongación del tiempo de hemorragia ²⁸.

Por lo anterior, el término de resistencia a la aspirina es un término confuso, debido a que en algunas situaciones, la aspirina inhibe exitosamente la síntesis de tromboxano , pero la agregación plaquetaria persiste ²⁹.

Falta de respuesta a la aspirina. Este término comprende la falla de la aspirina para inhibir tanto la síntesis de tromboxano y reducir la agregación plaquetaria.

En un intento de elucidar los diferentes patrones de la resistencia a la aspirina. Weber y colaboradores demostraron 3 grupos distintos con respecto al comportamiento farmacológico³⁰ (Tabla 1).

TIPOS DE RESISTENCIA A LA ASPIRINA

Resistencia tipo I	Farmacocinética	La agregabilidad plaquetaria es inhibida exitosamente <i>in vitro</i> . Puede ser por falta de apego al tratamiento o un efecto de rango de dosis-respuesta entre los pacientes.
Resistencia tipo II	Farmacodinámica	La agregabilidad plaquetaria continúa a pesar de aspirina añadida <i>in vitro</i> , con formación persistente de TXA2. Puede ser por vías diferentes a la COX1, ejem: producción de PGH2 por COX2 o una unión defectuosa de la aspirina con COX1 (polimorfismos de gen Ser 529 ó Arg 120).
Resistencia tipo III	Pseudoresistencia	La agregabilidad plaquetaria continúa aún con aspirina añadida <i>in vitro</i> , pero hay inhibición con éxito de TXA2, probablemente por mecanismos no mediados por TXA2 de trombosis y un incremento en la sensibilidad a la colágena

Weber y Cols³⁰

Tabla 1

Esta definición intenta clasificar objetivamente la diferencia entre resistencia a la aspirina y no respuesta a la aspirina, pero está limitada a la agregometría basada en agonistas de colágena como método de evaluar la función plaquetaria.

PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA A LA ASPIRINA.

La resistencia a la aspirina ha sido detectada por métodos de laboratorio en personas sanas y en personas con enfermedad vascular^{31 32}. Los estudios han mostrado amplia variabilidad en la resistencia a la aspirina que va de 5.5 a 60 % de los pacientes. Sin embargo, la activación plaquetaria es difícil de estudiar y las variaciones pueden ser probablemente debidas a los diferentes métodos de investigación plaquetaria, diferentes definiciones de la resistencia a la aspirina y tamaños de muestra pequeños. Una falla en el efecto de la aspirina puede ser más significativo en aquellos con enfermedad cardiovascular conocida, debido a que la aterosclerosis está asociada a un estado protrombótico³³.

En un estudio prospectivo de pacientes con enfermedad cardiovascular, Gum y cols.⁶¹ encontraron que los sujetos con resistencia a la aspirina y aquellos con respuesta parcial a la aspirina fueron mujeres y de edad mayor. Las tasas en la resistencia a la aspirina no fueron afectadas por la raza, diabetes, número de plaquetas, enfermedad hepática o renal. Por otra parte, los fumadores tienen incremento en la concentración plasmática de fibrinógeno³⁴ y el tabaquismo se ha asociado con un incremento en la resistencia a la aspirina³⁵, pero estos hallazgos no han sido consistentes. También el polimorfismo PI A2 del gen de la glucoproteína IIIa, relativamente frecuente en los caucásicos (20 -30 %) puede estar asociado con una actividad antiplaquetaria de la aspirina comprometida³⁶. En este escenario clínico, se necesitan dosis de aspirina > 500 mg al día para inhibir las plaquetas^{14, 15, 16}.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA ASPIRINA.

No se ha establecido con certeza un mecanismo de resistencia , sino que es un fenómeno multifactorial. Los factores involucrados se pueden clasificar en los siguientes grupos:

Vías de activación plaquetaria no mediadas por la COX1.

La aspirina ejerce su actividad antiplaquetaria por bloquear a la enzima COX1 que produce un potente agonista plaquetario, el TXA2, a partir del ácido araquidónico. Existen vías de activación plaquetaria diferentes a la COX1 , como son aquellas mediadas por serotonina y trombina que pueden contribuir a la resistencia a la aspirina (Figura 1).

También puede existir producción persistente de TXA2 a pesar de una adecuada inhibición de la COX1. Esta producción es por la vía alterna de la COX2, encontrada en las células endoteliales vasculares y células de músculo liso. La COX2, que es fuertemente inducida en enfermedad vascular ³⁷, es capaz de convertir el ácido araquidónico a prostaglandina H2, la cuál puede ser transportada en las plaquetas para la producción de TXA2. La regeneración de COX1 en células nucleadas como los macrófagos o células endoteliales vasculares puede conducir a una producción persistente de TXA2 ^{38, 39}.

Las concentraciones elevadas de catecolaminas durante el estrés y ejercicio tienen un efectos protrombótico significativo, que también puede contribuir a una aparente resistencia a la aspirina ^{29, 40}.

Incremento en la reactividad plaquetaria.

La interacción de los eritrocitos con las plaquetas ^{41, 42}, polimorfismos en la subunidad IIIa del receptor GP IIb/IIIa ³¹, concentraciones elevadas de prostaglandina F₂ α (PGF₂ α) ⁴³ y una sensibilidad incrementada de los plaquetas a la colágena ⁴⁴ pueden contribuir a un aumento en la reactividad y agregación plaquetaria a pesar de la terapia con aspirina. Los eritrocitos han mostrado inducir la producción de factores por las plaquetas que son centrales a la formación del trombo, incluyendo tromboxano B₂, serotonina, B- tromboglobulina y ADP ^{41 42}.

Los sujetos con polimorfismo de la subunidad del receptor de fibrinógeno GP IIb / IIIa tienen plaquetas que están asociadas con una formación aumentada de trombina y un umbral menor para la activación con liberación de los gránulos alfa y unión al fibrinógeno. Estos individuos, por lo tanto, responden menos a los efectos antitrombóticos de la aspirina ³⁶. La frecuencia reportada de este polimorfismo es del 20 - 30 % en poblaciones europeas ³⁶. Otros factores asociados con una reactividad plaquetaria aumentada son la producción elevada de PGF 2 α , un isoprostano que puede amplificar la respuesta de las plaquetas humanas a los agonistas, producir vasoconstricción ⁴³ y un incremento en la sensibilidad a dosis bajas de colágena, un agonista fisiológico de las plaquetas ⁴⁴.

Incremento en el recambio plaquetario .

Un incremento en el recambio plaquetario en la respuesta a la hemorragia o intervención quirúrgica puede conducir a la generación de una fracción incrementada de plaquetas aun capaces de formar tromboxano dentro de los intervalos entre las dosis diarias de aspirina ⁴⁵.

Dosis de aspirina inadecuada.

El uso de dosis no estandarizadas puede contribuir a la resistencia a la aspirina. Estudios actuales demuestran que la dosis diaria de 80 a 325 mg diarios es efectiva farmacológicamente al inhibir el 95 % de la COX1¹³ y con beneficio clínico; el uso de dosis mayores está asociado a efectos secundarios gastrointestinales sin un beneficio clínico agregado. Sin embargo, estudios *ex vivo* de la función plaquetaria sugieren que los efectos anti-agregantes de la aspirina son dependientes de la dosis. Un incremento en la dosis de aspirina de 325 a 1,300 mg al día ha mostrado reducir las tasas de resistencia a la aspirina de un 25 a 8 % ^{46, 47, 48}. La diferencia reportada puede estar relacionada a la inhibición de la COX 2. Mientras que el 95% de la COX1 se inhibe con dosis de 80 a 325 mg de aspirina, la inhibición de la COX2 requiere dosis mayores de 500 mg de aspirina al día ¹³. La PGH2 se puede formar de la conversión de la COX2 del ácido araquidónico y se puede transportar a las plaquetas por la producción de TAX2 sin la COX1 plaquetaria. Las dosis mayores de aspirina pueden inhibir tanto la COX 1 como la COX2, bloqueando ambas fuentes posibles de TAX2. Las dosis mayores de aspirina (500 mg) inhiben las interacciones protrombóticas entre los eritrocitos y las plaquetas ⁴².

Mientras que las dosis mayores de 325 mg de aspirina al día son inapropiadas en la práctica clínica, cambios relaciones a la dosis en la resistencia a la aspirina dentro de las guías de prescripción recomendadas de aspirina, se han observado en pacientes evaluados por agregometría ⁴⁹ y pruebas de los metabolitos del TAX2 ⁵⁰. Aunque no hay evidencia clínica para sugerir que las dosis mayores de 325 mg al día tienen beneficio clínico, existe una clara relación dosis-respuesta entre la aspirina y la inhibición de la función plaquetaria en pruebas de laboratorio *ex vivo*, aún dentro del rango usual de 75 - 325 mg que puede contribuir a la variabilidad en las tasas de resistencia a la aspirina comunicadas ⁴⁶.

Estos hallazgos sugieren que puede haber algún beneficio al incrementar la dosis de aspirina basado en las pruebas de laboratorio dentro del rango recomendado de 75 - 325 mg al día, aunque los beneficios clínicos de esto son inciertos. Actualmente no hay indicación clínica para dosis mayores de este rango. En algunos casos, las dosis mayores de aspirina al rango recomendado pueden ser apropiadas debido a una evidencia de resistencia a la aspirina clínica ó de laboratorio. Sin embargo el incremento en la morbilidad asociado a dosis mayores de 325 mg al día, sugiere que se debe considerar una terapia antiplaquetaria alterna.

Resistencia a la aspirina en el período postquirúrgico.

Un incremento en el recambio plaquetario puede contribuir a una inhibición inadecuada de la agregación plaquetaria en el paciente en estado postquirúrgico tratado con aspirina. Los pacientes que recibieron aspirina diaria después de colocación de injertos coronarios mostraron inhibición de la producción de TXA2 de sólo 30 - 50 % comparado con el 94% en voluntarios sanos que recibieron la

misma dosis de aspirina. El incremento en el recambio plaquetario en respuesta a la intervención quirúrgica puede conducir a la generación de una fracción aumentada de plaquetas aún capaces de formar TXA2 dentro de los intervalos de las dosis diarias ⁴⁵.

Resistencia a la aspirina en relación al tiempo.

Existen diferencias en la respuesta plaquetaria en relación al tiempo cuando se usan dosis fijas de aspirina. Helgason y cols ⁶⁰ encontraron que algunos pacientes con uso de aspirina a una dosis constante mostraron una inhibición completa en el periodo de tiempo inicial y después de un seguimiento de 6 meses mostraron una inhibición parcial de las plaquetas. Andersen y cols ⁵¹ reportaron que el 10 % de sus pacientes con respuesta completa a la aspirina tuvieron una respuesta parcial a la aspirina después de 5 meses de seguimiento.

Esta variabilidad también se ha mostrado en intervalos de tiempo mas cortos. Con un efecto mayor a las 2 horas de la dosis comparado a las 12 y 24 horas después de la administración de la dosis ^{33 52}. Este efecto dependiente del tiempo puede explicar en parte el rango de incidencia reportada en resistencia a la aspirina.

MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA ASPIRINA.

Las técnicas que se han empleado para investigar la resistencia a la aspirina incluyen: tiempo de hemorragia ³¹, agregometría en sangre total, agregometría plaquetaria en plasma abundante en plaquetas ^{61, 60, 53}, medición de las tasas de agregación plaquetaria ⁵², índice de reactividad plaquetaria ³³, metabolitos de TXA2 ²⁹, citometría de flujo ⁵⁴ y PFA -100 ^{51, 55, 60}. Diferentes métodos han informado un rango amplio de estimaciones de la resistencia a la aspirina en poblaciones de estudio, con una pobre concordancia entre los diferentes métodos ^{61, 60, 56}.

Hay evidencia creciente que constituyentes sanguíneos diferentes a las plaquetas y plasma son importantes en el proceso de coagulación.

Las pruebas *ex vivo* ^{56, 60} no pueden evaluar la producción que las células del endotelio vascular hacen de óxido nítrico (un inhibidor importante de la activación plaquetaria), como tampoco la inhibición de la producción de prostaciclina endotelial (un vasodilatador y antiagregante plaquetario) por la aspirina. Los efectos protrombóticos de las interacciones entre eritrocitos y plaquetas no se pueden reproducir de manera exacta, como tampoco la agregación fisiológica de las plaquetas con el uso de plasma abundante en plaquetas en pruebas como la agregometría óptica.

La necesidad de diagnosticar de manera precisa y de vigilar el tratamiento en los enfermos con resistencia a la aspirina demanda una prueba que sea rápida, reproducible, fácil de realizar e interpretar y que involucre el uso de muestras de sangre total para reproducir mejor las condiciones de la agregación plaquetaria. Sin embargo muchas pruebas utilizadas en la investigación de la resistencia a la aspirina, tienen una aplicación clínica limitada debido a su complejidad y costos²⁹.

El tiempo de cierre con el analizador de la función plaquetaria (PFA – 100, por sus siglas en inglés: Platelet Function Analyzer –100) es una técnica prometedora para la evaluación rápida de la resistencia a la aspirina. Las ventajas de ésta técnica incluyen facilidad de uso, velocidad de análisis y reproducibilidad de resultados ⁵⁵. Esta técnica intenta también reproducir el estrés encontrado *in vivo* por el paso de la muestra de sangre total a través de un tubo capilar. Por lo que la PFA - 100 ha mostrado ser más sensible que la agregometría óptica en detectar la resistencia a la aspirina ⁶¹, pero su insensibilidad a la acción de las tienopiridinas y sus altos costos pueden limitar su uso ⁵⁷. Otras pruebas que pueden ser prometedoras en el estudio de la resistencia a la aspirina son: Ultegra Rapid Platelet Function Assay ⁵⁸, también muy costosa y el tromboelastograma ⁵⁹.

Por lo tanto, la evaluación de resistencia a la aspirina por laboratorio es problemática, debido a que las definiciones de resistencia a la aspirina ó falta de respuesta a la aspirina varían de acuerdo al método empleado para estudiar la función plaquetaria. Las unidades que definen el nivel de agregación plaquetaria no son comparables directamente. Aún dentro de un método particular pueden existir variaciones. Los criterios usados para definir la resistencia a la aspirina son frecuentemente arbitrarios y no hay un protocolo estandarizado para realizar las pruebas. Como ejemplo usando la misma técnica de agregometría, Helgason y cols y Gum y cols reportaron tasas de resistencia a la aspirina completa de 75 % ⁶⁰ y 5.5 % ⁶¹.

USO DE LA PRUEBAS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA PARA PREDECIR DESENLACES CLÍNICOS.

Las pruebas de función plaquetaria han sido estudiadas en enfermedad cardiovascular como un medio para predecir desenlaces clínicos y vigilar las drogas antiplaquetarias ⁶².

El análisis por citometría de flujo de marcadores dependientes de la activación plaquetaria, predice eventos cardiacos adversos mayores en síndromes coronarios agudos y después de la colocación de stents coronarios ⁶³. El incremento en la p - selectina en la superficie plaquetaria es un factor de riesgo para infarto cerebral silente en pacientes con fibrilación atrial ⁶⁴. Sin embargo, los agregados circulantes de plaquetas- monocitos son un marcador más sensible de la activación plaquetaria *in vivo*, que la p - selectina de la superficie plaquetaria en el caso de enfermedad coronaria estable ⁶⁵, intervención coronaria percutánea e infarto agudo del miocardio ⁶⁶. Estos agregados de plaquetas - monocitos son un marcador temprano de infarto agudo del miocardio ⁶⁷. La medición de CD40L en las primeras 12 horas después del inicio de síntomas isquémicos en pacientes con angina inestable identificó un subgrupo de pacientes que obtuvo un beneficio clínico mucho mayor con el tratamiento a base de abxicimab ⁶⁸. Las concentraciones plasmáticas altas de CD40L pueden estar asociadas con un riesgo cardiovascular mayor en mujeres aparentemente sanas ⁶⁹.

El PFA -100 puede predecir la presencia o ausencia de estenosis coronaria en la angiografía en pacientes con angina estable, evitando el uso de más pruebas diagnósticas ⁷⁰. El tiempo de cierre con el PFA - 100 puede ser predictivo de la gravedad de daño miocárdico en el infarto agudo del miocardio ⁷¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RESISTENCIA A LA ASPIRINA

IMPACTO CLÍNICO DE LA RESISTENCIA A LA ASPIRINA.

Existe un estudio prospectivo que mostró asociación entre una respuesta subóptima de las plaquetas a la aspirina y un mayor riesgo de eventos clínicos adversos. En un periodo de seguimiento de 2 años de 326 pacientes con enfermedad cardiovascular estable, de 1997 a 1999, que recibieron 325 mg de aspirina al día, 17 (5.2%) pacientes con resistencia a la aspirina definida por agregometría óptica tuvieron un riesgo incrementado de muerte, infarto del miocardio ó evento vascular cerebral en comparación con los pacientes sin resistencia a la aspirina (24 % vs 10 %) ²⁸ . Sin embargo, la agregometría tiene limitaciones metodológicas significativas y el tamaño pequeño de la muestra probablemente contribuyó a una estimación no exacta de la razón de riesgo, sugerida por el intervalo de confianza reportado (razón de riesgo 4.1, 95 % IC 1.4 - 12.1) ²⁸ . En un estudio de casos y controles anidados, se evaluaron 488 pacientes tratados con aspirina. En los pacientes que presentaron eventos cardiovasculares a pesar de tratamiento con aspirina, se encontraron concentraciones mayores de metabolitos de tromboxano A2 en orina, que fueron significativamente mayores comparados a controles similares en relación a edad y sexo que no presentaron estos eventos ²⁹ . De los pacientes estudiados, 122 con concentraciones de metabolitos de TXA2 en orina en el cuartil superior , probablemente con mayor falla en la aspirina para reducir la síntesis de TXA2, tuvieron un riesgo 2 veces mayor de infarto del miocardio y 3.5 veces mayor riesgo de muerte cardiovascular ²⁹ . El análisis retrospectivo de pacientes con enfermedad aterosclerótica previa mostró un 34 % de tasa de no respuesta a la aspirina

la aspirina determinada por PFA- 100 en pacientes que habían presentado un evento vascular cerebral en 24 meses previos, en comparación al 0% en pacientes asintomáticos ⁷².

En 60 de 100 pacientes sometidos a angioplastia arterial periférica, se demostró una inhibición plaquetaria inapropiada después de 100 mg de aspirina. Estos pacientes tuvieron un 87% de riesgo para reoclusión arterial durante un seguimiento de 2 años ⁵³.

Algunos estudios muestran diferencias no significativas en desenlaces clínicos subsecuentes. Andersen y cols. demostraron solamente una tendencia hacia mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en los sujetos con resistencia a la aspirina comparados con aquellos sin resistencia a la aspirina en un seguimiento de 4 años (36 vs 24 %) ⁵¹. Sin embargo, Buchanan y cols. no pudieron demostrar una diferencia entre los individuos con resistencia a la aspirina y los que no tenían resistencia a la aspirina en eventos trombóticos recurrentes después de 2 años de seguimiento ⁷³.

RESISTENCIA A LA ASPIRINA EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA.

Las complicaciones tempranas de una intervención coronaria percutánea (ICP) son causadas por trombosis arterial en el sitio de lesión del vaso ⁷⁴. La inhibición plaquetaria más completa con el uso combinado con aspirina y una tienopiridina durante una ICP ofrece protección contra las complicaciones isquémicas ^{75 76}.

Chen y cols ⁷⁷ estudiaron el efecto de la resistencia a la aspirina sobre la incidencia de mionecrosis después de una intervención coronaria percutánea no urgente en pacientes previamente tratados con clopidogrel. La incidencia de mionecrosis fue determinada a través de elevaciones de la banda miocárdica de la creatinquinasa CKMB y troponina I (Tnl) después de ICP. De 151 pacientes sometidos a ICP no urgente, 29 (19.2%) fueron resistentes a la aspirina con mayor incidencia de sexo femenino en este grupo (44.8 % vs 19.7%) que en aquellos con respuesta a la aspirina. La mionecrosis se presentó más frecuentemente entre los pacientes resistentes a la aspirina que en aquellos sensibles a la aspirina. La incidencia de elevación de CK fue de 51.5% en los pacientes resistentes a la aspirina y de 24.6 % en los sensibles a la aspirina (p = 0.006). La elevación en la Tnl ocurrió en 65.5% de los pacientes resistentes a la aspirina y 38.5% de los pacientes sensibles a la aspirina (p = 0.012) ⁷⁷.

Este estudio demostró que a pesar de un adecuado pretratamiento con clopidogrel, los pacientes sometidos a ICP tienen un riesgo incrementado de mionecrosis cuando muestran resistencia a la aspirina documentada por laboratorio, en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina. Sin embargo, el estudio tuvo dos limitaciones: el número de la muestra fue escaso y el origen asiático de la población estudiada. Además no fue un estudio

aleatorizado ni prospectivo y existe la posibilidad de variables no reconocidas que pueden haber influido en la presencia de mionecrosis además de la respuesta a la aspirina ⁷⁷.

La elevación de CKMB ha mostrado estar asociada con mayor incidencia de muerte, infarto del miocardio y necesidad de revascularización repetida después de una ICP, por lo que la prevención de mionecrosis después de una ICP tiene gran importancia clínica. Existe la necesidad de identificar la resistencia a la aspirina en pacientes sometidos a ICP y el uso de terapia antitrombótica adicional o alternativa para reducir las complicaciones del procedimiento.

Por otra parte, la incidencia de trombosis del stent permanece en una tasa de 0.5 a 2 % ^{78 79} a pesar del uso de aspirina asociada con una tienopiridina. Entre los factores de riesgo se encuentra la resistencia a la aspirina y la resistencia al clopidogrel como posibles causas de trombosis del stent ^{28 80}. Wenaweser y cols ⁸¹ estudiaron la respuesta a la terapia antiplaquetaria en 82 individuos, 23 pacientes con historia de trombosis del stent, 50 pacientes con stent coronario sin historia de trombosis y 9 voluntarios sanos. La resistencia a la aspirina tuvo mayor prevalencia en los pacientes con historia de trombosis del stent (48%), comparado con los pacientes con stent sin trombosis (32 %) con un valor de P no significativo y los voluntarios sanos (0%) pero con un valor de P significativo = 0.01. La resistencia al clopidogrel fue similar en los pacientes con trombosis del stent (4%), stent sin trombosis (6%) y voluntarios sanos (11%) respectivamente con un valor de $p < 0.05$, aunque la resistencia combinada a la aspirina y clopidogrel fue más prevalente en pacientes con trombosis del stent (52%) en comparación con los controles (38% $p =$ no significativa) y voluntarios sanos (11% $p < 0.05$) ⁸¹.

RESISTENCIA A LA ASPIRINA EN CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA.

Como se mencionó previamente dentro de los mecanismos de resistencia a la aspirina, el efecto antiplaquetario puede ser comprometido por un recambio plaquetario aumentado, generando una fracción de plaquetas que son capaces de formar tromboxano A₂ dentro de los intervalos de las dosis de aspirina (normalmente 1 día). Este es un factor relevante en pacientes llevados a cirugía de revascularización coronaria posterior a la circulación extracorpórea, donde el recambio plaquetario postoperatorio está incrementado.

Zimmermann y cols ⁴⁵ estudiaron 24 pacientes con enfermedad coronaria de 2 a 3 vasos que fueron sometidos a cirugía de revascularización coronaria de forma electiva y 5 pacientes voluntarios sanos como controles. Ellos documentaron una reducción del 25 % en el número de plaquetas a partir del 1° día del periodo postoperatorio, con un incremento mayor al 100 % de las cifras preoperatorias entre los días 5° y 10° del postoperatorio. También existió una reducción del 33 % en la síntesis de tromboxano en el día 1° del postoperatorio, con una inhibición incompleta de TXA₂, siendo la formación del TXA₂ alta entre los días 5 y 10 que correspondieron al 70 y 54 % de los valores controles antes de la cirugía. En contraste, la misma dosis de aspirina (100 mg /día) administrada a los voluntarios sanos por 5 días suprimió la producción de TXA₂ hasta un 6 % del valor control (p > 0.05) ⁴⁵.

Esta inhibición marginal en la formación de TXA₂ no tuvo correlación con la inhibición en la agregación plaquetaria, que fue del 92 % en el día 1, 10% en el día 5 y 91% en el día 10 del postoperatorio respectivamente del valor control antes

del procedimiento quirúrgico (100%), mientras que en los voluntarios sanos la aspirina inhibió la agregación plaquetaria a un 33 % \pm 16% del valor pretratamiento ($p < 0.05$) ⁴⁵ .

En base a lo anterior, un mecanismo probable de resistencia a la aspirina en estos pacientes es un reclutamiento aumentado de nuevas plaquetas, y parece que la dosis convencional de 100 mg al día de aspirina no es efectiva en el periodo postoperatorio inmediato de cirugía de revascularización .

También se ha observado que la resistencia a la aspirina puede influir en forma importante sobre la permeabilidad de los injertos venosos usados en cirugía de revascularización. Se ha observado que el uso de injertos venosos han mostrado beneficio sintomático e incremento en la supervivencia ^{82 83}. Sin embargo, después de la revascularización coronaria, en el 1° año el 15% de estos injertos se ocluye y a los 10 años sólo el 60 % son permeables y de estos el 50% no tienen estenosis significativa ^{84 85} .

En base a estudios clínicos y experimentales se han descrito 3 fases consecutivas de enfermedad en los injertos venosos aorto coronarios: una fase de oclusión trombótica plaquetaria, una fase intermedia de hiperplasia de la íntima asociada a las plaquetas y finalmente una fase de enfermedad aterosclerosa asociada con oclusión trombótica tardía, en la cual el papel de las plaquetas y la terapia antiplaquetaria están bajo investigación ^{86 87} .

La aspirina es efectiva en reducir la frecuencia de oclusión de los injertos venosos de safena a dosis que varían de 325 a 900 mg al día durante un periodo de 1 año ^{88 89} . Sin embargo el efecto de la aspirina sobre la trombosis tardía permanece desconocido.

Yimaz y cols⁹⁰ estudiaron la prevalencia de la resistencia a la aspirina identificada por el método de PFA-100 en 14 pacientes operados de cirugía de revascularización coronaria que tenían oclusión de al menos un injerto venoso identificado en la coronariografía postquirúrgica de control. Los compararon con 14 pacientes con cirugía de revascularización coronaria, que tenían injertos venosos permeables sin alteraciones en la pared vascular en la coronariografía postquirúrgica de control. Los pacientes con oclusión de injertos venosos presentaron una prevalencia de resistencia a la aspirina igual al 50% en comparación con los pacientes con injertos permeables que tuvieron una prevalencia de resistencia a la aspirina igual al 7.1 %. Esto sugiere que la resistencia a la aspirina puede tener una prevalencia elevada en pacientes postoperados de cirugía de revascularización coronaria con oclusión tardía de injertos venosos⁹⁰.

JUSTIFICACIÓN DE TESIS.

No existen estudios sobre la prevalencia de la resistencia bioquímica a la aspirina en la población de pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Además, no se estudiado si la presencia de la resistencia bioquímica a la aspirina está asociada a un incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales recurrentes en estos pacientes. Por lo anterior, es importante realizar un estudio en la población de nuestro instituto, que es un centro de referencia de tercer nivel de atención para pacientes con cardiopatía isquémica, que nos permita contestar éstas dos preguntas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

- 1.- ¿Cuál es la prevalencia de la resistencia bioquímica a la aspirina en la población de pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"?
- 2.- ¿La resistencia bioquímica a la aspirina en pacientes con cardiopatía isquémica puede estar asociada a eventos aterotrombóticos recurrentes?

OBJETIVOS PRIMARIOS.

1° Identificar la prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina en pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

2° Valorar la asociación entre la resistencia bioquímica a la aspirina y la resistencia a la aspirina clínica en pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Valorar la asociación de la resistencia bioquímica a la aspirina a las siguientes variables: edad , sexo, talla, peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, colesterol total , triglicéridos, glucosa, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

1° Fase: estudio transversal, observacional, descriptivo, prolectivo.

2° Fase: estudio de cohorte, observacional, descriptivo, prospectivo, prolectivo.

LUGAR.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" . Departamento de Consulta Externa de Cardiología y Departamento de Hematología. México D.F

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes con cardiopatía isquémica que usan aspirina como prevención secundaria para eventos trombóticos arteriales recurrentes.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES A ESTUDIAR.

Angina estable (categórica, nominal, dicotómica): dolor torácico asociado a esfuerzo, que cede con el reposo, secundario a isquemia miocárdica.

Colesterol (numérica, continua): alcohol esteroídico que participa en la estructura de membranas celulares, hormonas esteroideas y algunas lipoproteínas, en mg/dL.

Diabetes mellitus (categórica, nominal, dicotómica): medición de glucosa en ayunas > 126 mg/dL de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (AAD) ó glucosa > 200 mg/dL de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Edad (numérica, continua): el número de años de vida de una persona.

Episodios aterotrombóticos recurrentes (nominal, dicotómica): síndromes coronarios agudos, evento vascular cerebral, trombosis arterial o venosa, que se presentan después de un episodio previo.

Fibrinógeno (numérica, continua): proteína producida por el hígado, conocida como factor I del sistema de coagulación que es transformada por la trombina a fibrina. Valores expresados en g/L.

Glucosa (numérica, continua): monosacárido formado por 6 átomos de carbono, en mg/dL.

Hipertensión arterial sistémica (categórica, nominal, dicotómica): medición de cifras de presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg, de acuerdo con el Séptimo Reporte del Comité Nacional para la Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Presión Sanguínea Elevada (JNC 7 report).

Índice de masa corporal (numérica, continua): relación del peso sobre el valor de la talla al cuadrado.

Perímetro abdominal (numérica, continua): medición del contorno del abdomen de una persona, en centímetros.

Peso (numérica, continua): magnitud de la fuerza gravitacional ejercida sobre una persona, en kilogramos.

Resistencia bioquímica a la aspirina (nominal, dicotómica): se definió de acuerdo con los siguientes criterios: agregometria plaquetaria inducida por ácido araquidónico > 20 %.

Tiempo de hemorragia por método de Ivy < 7 minutos.

Resistencia clínica a la aspirina (nominal, dicotómica): pacientes que presentan eventos trombóticos recurrentes a pesar del uso continuo de aspirina como prevención secundaria.

Sexo (categórica, nominal, dicotómica): condición que distingue a los machos de las hembras en los seres humanos. Conjunto de seres que pertenecen a un mismo sexo. Sexo masculino, sexo femenino.

Síndromes coronarios agudos (nominal, dicotómica): angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST e infarto del miocardio con elevación del segmento ST. De acuerdo con los criterios de la American Heart Association y American College of Cardiology (AHA/ACC).

Tabaquismo (nominal, dicotómica): intoxicación crónica producida por el consumo de tabaco.

Talla (numérica, continua): estatura o altura de las personas , en metros.

Triglicéridos (numérica, continua): molécula formada por un alcohol (glicerol) y tres moléculas de ácidos grasos libres, medición en sangre en mg/dL.

Velocidad de sedimentación globular (numérica, continua): es la medición de la distancia en mm, de la precipitación de los eritrocitos en sangre no coagulada hacia el fondo de un tubo de prueba marcado, durante una hora.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con historia de cardiopatía isquémica (angina estable, síndromes coronarios agudos, revascularización coronaria percutánea y/o quirúrgica) que usen aspirina para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos recurrentes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Diabetes mellitus ó intolerancia a la glucosa (glucosa en ayuno > 110 mg/dL).

Hipertensión arterial sistémica descontrolada (>105 mm Hg en presión diastólica).

Daño hepático grave (valores de TGO y TGP 3 veces la desviación estándar del valor normal en los últimos 6 meses, considerar la valoración clínica).

Enfermedad renal grave (creatinina sérica > 2.0 mg/L en su última visita).

Uso de anticoagulación oral.

Antecedentes de hemorragia sistémica.

Neutropenia (<1,500 neutrófilos/ μ L).

Trombocitopenia (< 100 x 10³ / μ L).

Tratamiento fibrinolítico en los últimos 30 días previos a la toma de muestra.

Uso de antiinflamatorios no esteroideos o corticoesteroides en las dos semanas previas a la primera toma de muestra.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se realizó la revisión de expedientes en la consulta externa de cardiología en base a un muestreo no aleatorizado de tipo secuencial y a conveniencia. De acuerdo con los criterios de inclusión, se programó una cita en el laboratorio de hematología para la toma de muestras de sangre y orina para la realización de pruebas generales y específicas.

PRUEBAS GENERALES.

Biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, cuenta de plaquetas, perfil de lípidos, glucosa y fibrinógeno.

PRUEBAS ESPECÍFICAS.

Agregometría plaquetaria: la agregación plaquetaria se refiere a la habilidad de las plaquetas para unirse una con otra. El difosfato de adenosina es el agente fisiológico responsable de la agregación *in vivo*, aunque una variedad de sustancias diferentes se usan en el laboratorio para estudios de agregación plaquetaria. Estas sustancias son epinefrina, colágena, trombina, ácido araquidónico y ristocetina.

La agregometría plaquetaria tiene las siguientes indicaciones: diagnóstico de trombocitopatía congénita o adquirida, valoración de terapia antiagregante plaquetaria, auxiliar en diagnóstico de patologías predisponentes a enfermedad trombótica, discriminación de compatibilidad de donantes adecuados para transfusión de plasmas ricos y concentrados plaquetarios y paso intermedio en técnicas de plaquetología (captación y liberación de C 14 serotonina y detección de anticuerpos antiplaquetarios).

La técnica de la agregometría plaquetaria puede resumirse de la siguiente manera: se obtiene la muestra del paciente en un tubo de material plástico ó siliconizado. Después se obtiene un plasma abundante en plaquetas a partir de sangre citratada (centrifugación a 1000 rpm x 5 minutos). También se obtiene un plasma escaso en plaquetas (centrifugación de 2500 a 3000 rpm x 15 minutos) y se coloca el tubo con este plasma en el agregómetro. Se coloca un agitador

magnético siliconizado en el tubo que contiene plasma abundante en plaquetas y se agita a 1,200 rpm a una temperatura de 37 ° centígrados en el sitio marcado del agregómetro. Después se introduce el agente agregante deseado: ADP (10 μ M), epinefrina (10 μ M), colágena (2 μ g/mL) ó ácido araquidónico (0.5 mM) al plasma abundante en plaquetas y se hace funcionar el agregómetro. En este estudio se utilizó un agregómetro Whole Blood Lumin Agregometer (Ca²⁺) Crono-Log Corporation ®.

AGREGOMETRÍA PLAQUETARIA

Etapas en la curva de registro

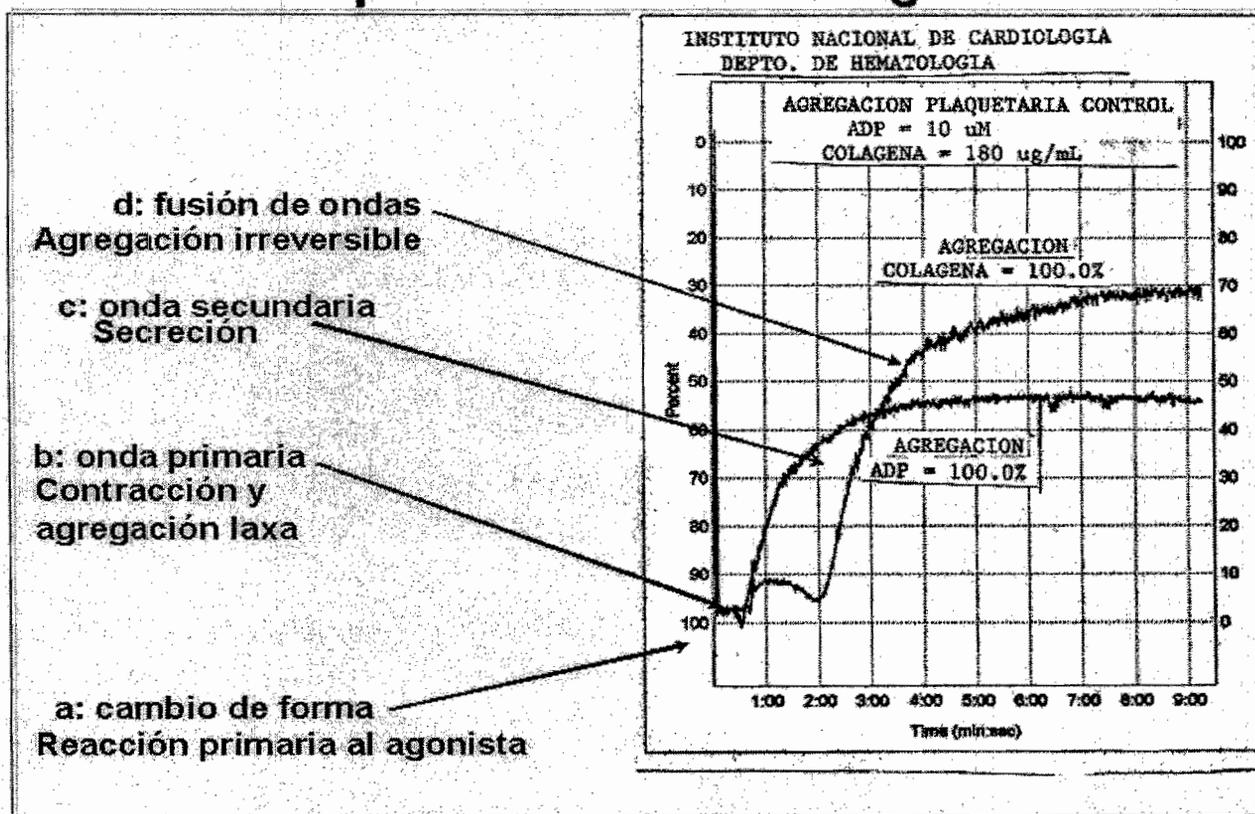


Figura 5

Tiempo de hemorragia (Método de Ivy): mide el tiempo que tarda en detenerse la salida de sangre que fue provocada por una incisión estandarizada realizada en los vasos pequeños superficiales. Mide la efectividad de la hemostasia en los vasos pequeños, que depende de la interacción plaqueta-pared vascular. El material que se necesita es: esfigomanómetro, cronómetro, lancetas desechables y papel filtro.

El método es el siguiente: se coloca el brazalete del esfigomanómetro en el antebrazo del paciente, a una presión constante de 40 mmHg para llenar los capilares y eliminar la variabilidad del tono capilar. Se limpia con alcohol la cara interna del antebrazo (evitando trayectos venosos superficiales). Se realiza rápidamente una incisión de 1 mm de profundidad por 5 mm de longitud, con una lanceta. Se pone en marcha simultáneamente el cronómetro y sin tocar los bordes de la incisión, se recoge cada 30 segundos la gota de sangre de la herida hasta que cese de fluir la sangre. El punto final se considera cuando el papel de filtro no se tiñe más con sangre. Los valores normales son de 2 a 7 minutos.

METODOLOGÍA.

De los 78 pacientes seleccionados se estudiaron las variables que se dividieron en variables dependientes a las determinantes de resistencia bioquímica a la aspirina y eventos aterotrombóticos recurrentes y variables independientes a las restantes.

- a) Variables dependientes: resistencia bioquímica a la aspirina, eventos aterotrombóticos recurrentes, síndromes coronarios agudos y muerte cardiovascular.
- b) Variables independientes: angina estable, colesterol, diabetes mellitus, edad, fibrinógeno, glucosa, hipertensión arterial sistémica, índice de masa corporal, perímetro abdominal, peso, sexo, tabaquismo, talla, triglicéridos y velocidad de sedimentación globular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas se expresaron como medias y desviación estándar. Las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

Se usó la prueba exacta de Fisher para la comparación de las variables dependientes entre grupos independientes.

Se realizó análisis multivariado con el fin de determinar la correlación entre la resistencia bioquímica a la aspirina y las variables de estudio independientes.

Para evitar un error tipo I se aceptó $\alpha = 0.05$ y un poder de 0.80.

Se utilizó el programa SPSS 12 para el análisis.

RECURSOS MATERIALES.

Agregómetro Whole Blood Lumin Aggregometer(Ca 2+) Crono-Log Corporation ®.

Centrífuga.

Lancetas desechables.

Esfingomanómetro.

Papel filtro.

Tubos de plástico para muestras de sangre.

Tubos de plástico para muestras de orina.

Báscula.

Cinta métrica.

Computadora portátil y equipo estadístico SPSS 12.

PERSONAL QUE PARTICIPARÁ EN LA INVESTIGACIÓN.

Investigador principal.

Personal del laboratorio de trombosis y fibrinólisis del Departamento de Hematología.

Médicos adscritos, médicos residentes, médicos pasantes de servicio social y personal de enfermería del Departamento de Consulta Externa de Cardiología , Unidad Coronaria y Servicio de Urgencias.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO.

No habrá una partida presupuestal especial para apoyar la investigación, debido a las características inherentes del sistema institucional y el tipo de diseño metodológico del estudio.

LÍMITE DE TIEMPO DE LA INVESTIGACIÓN.

EL estudio se realizará en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2004 y agosto de 2005.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por las características de ser un estudio con diseño observacional y descriptivo. En esta investigación no existe trasgresión de los aspectos de la ética médica. De acuerdo a los señalamientos de la declaración de Helsinki y bajo toda condición que determine el comité local de ética.

DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Los resultados y el análisis final del estudio serán promovidos para su publicación en una revista nacional y si es posible, en una revista internacional de alto impacto e indexada.

CRONOGRAMA DEL PROYECTO

	ENERO 04	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO 05	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
PROTOCOLO	X	X	X	X																				
RECOLECCIÓN DE PACIENTES					X	X	X	X	X	X	X	X												
TOMA DE MUESTRAS					X	X	X	X	X	X	X	X												
SEGUIMIENTO					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
ANÁLISIS																				X	X			
REVISIÓN																				X	X			
IMPRESIÓN																					X	X		
ENTREGA																					X			

RESULTADOS.

Características demográficas de la población estudiada.

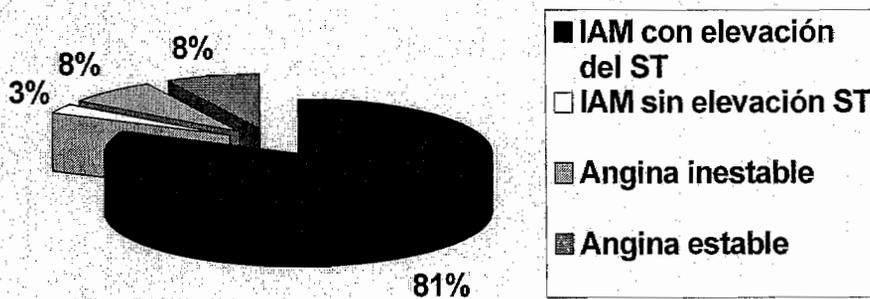
Se estudiaron 78 pacientes. Las características demográficas se muestran en la tabla 2.

	Número	(%)
Mujeres	27	34.6
Hombres	51	65.3
Edad (X)	57	
Tabaquismo	14	17.9
Hipercolesterolemia	42	53.8
Hipertrigliceridemia	22	28.2
HAS	43	55.1
ACTP y stent	20	25.6
Cirugía	18	23
ACTP y stent + cirugía	2	2.5
EVC	5	6.4
TOTAL	78	100

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada.

Indicación del uso de antiagregantes plaquetarios de la población estudiada.

La indicación del uso de antiagregantes plaquetarios fue la siguiente: 64 pacientes (81%) después de un infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST, 2 pacientes (3%) por infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, 6 pacientes (8%) después de angina inestable, 6 pacientes (8%) por angina estable (Gráfica 1).



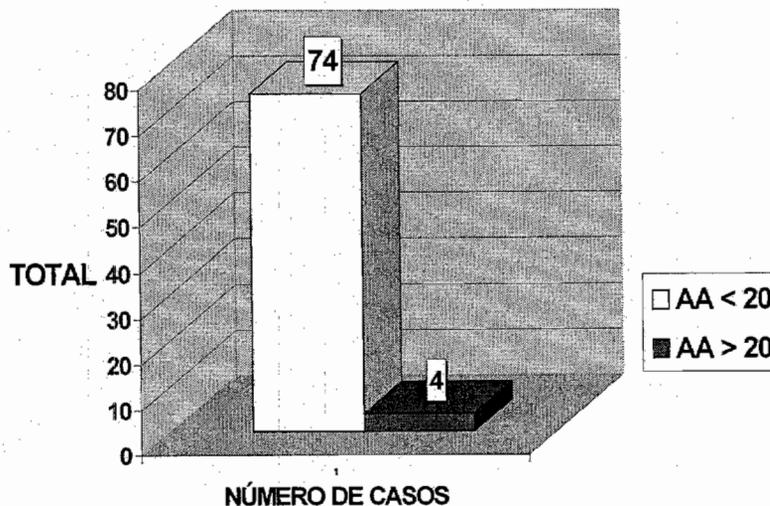
Gráfica 1. Indicación del uso de antiagregantes plaquetarios en la población de estudio.

Prevalencia de la resistencia bioquímica a la aspirina mediante el uso de agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico > 20 % (AA >20%).

La resistencia bioquímica a la aspirina se identificó en 4 pacientes de una población total de 78 pacientes, con el uso de la agregometría plaquetaria con ácido araquidónico > 20 %. Por lo tanto, la prevalencia de resistencia a la aspirina bioquímica fué del 5 % (Tabla 3) (Gráfica 2).

Resistencia a la aspirina por AA	Total (%)
AA > 20% (sí)	4 (5)
AA < 20 % (no)	74 (95)
Total	78 (100)

Tabla 3. Prevalencia de resistencia a la ASA por AA > 20%



Gráfica 2. Número de casos de resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20%

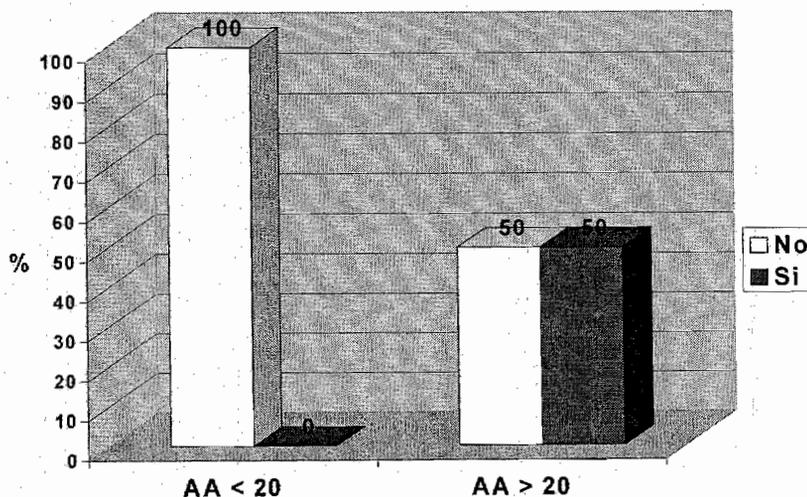
Eventos aterotrombóticos recurrentes en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20%.

En los pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina identificada por AA > 20 %, se documentaron dos episodios de eventos tromboticos arteriales recurrentes en un periodo de seguimiento de 1 año. La incidencia fue del 50 % en esta población. En los pacientes sensibles a la aspirina, no hubo eventos tromboticos arteriales recurrentes, sólo hubo 1 paciente que presentó un evento trombotico venoso recurrente después de haber suspendido el medicamento. La diferencia entre los 2 grupos de pacientes fue significativa con un valor de $p = 0.002$ (Tabla 4) (Gráfica 3).

Eventos tromboticos recurrentes a 1 año

Resistencia a la aspirina	Evento		Total (p)
	No	Si	
AA > 20 (sí)	2	2 (50%)	4
AA < 20 (no)	74	0 (0%)	74
Total	76	2	78 (.002)

Tabla 4



Gráfica 3. Eventos tromboticos recurrentes a 1 año

Tipo de eventos trombóticos arteriales recurrentes en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %.

El tipo de eventos trombóticos recurrentes en dos de los 4 pacientes con resistencia a la aspirina por AA > 20 % fueron: trombosis aguda del stent (25%) e infarto del miocardio con elevación del segmento ST (25%) (Tabla 5)

Resistencia a la aspirina por AA > 20%	Tipo de evento	Número (%)
Eventos trombóticos recurrentes	- Trombosis aguda del stent	1 (25)
	- Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST	1 (25)
Sin eventos trombóticos		2 (50)
TOTAL		4 (100)

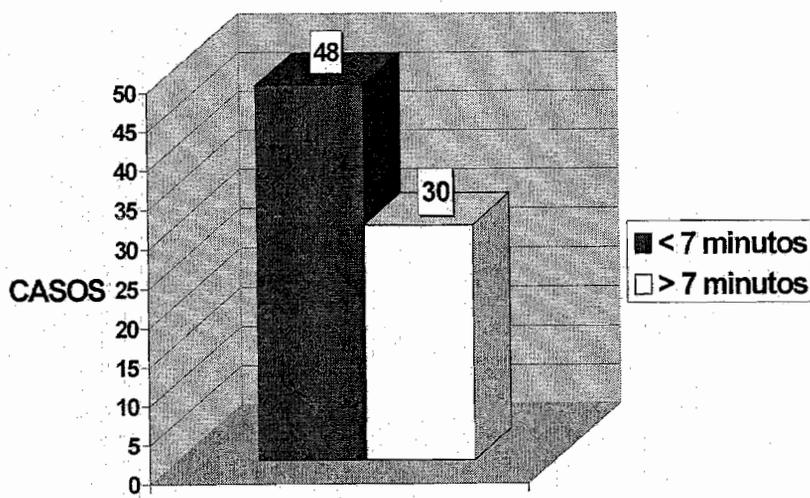
Tabla 5. Eventos trombóticos en pacientes con resistencia a la ASA

Prevalencia de la resistencia bioquímica a la aspirina mediante el uso de tiempo de hemorragia por método de Ivy < 7 minutos.

Cuando se utilizó el tiempo de hemorragia por método de Ivy, se identificaron 48 pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina, que representan una prevalencia del 61.5 % en ésta población (Tabla 6) (Gráfica 4).

Resistencia a la aspirina por tiempo de hemorragia método de Ivy	Total (%)	
Tiempo Ivy < 7 min (si)	48	(61.5)
Tiempo Ivy > 7 min (no)	30	(38.5)
Total	78	(100)

Tabla 6. Prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina por tiempo de hemorragia por método de Ivy < a 7 minutos



Gráfica 4.- Número de casos de resistencia bioquímica a la aspirina por tiempo de hemorragia con método de Ivy < 7 minutos.

Eventos aterotrombóticos recurrentes en pacientes con resistencia

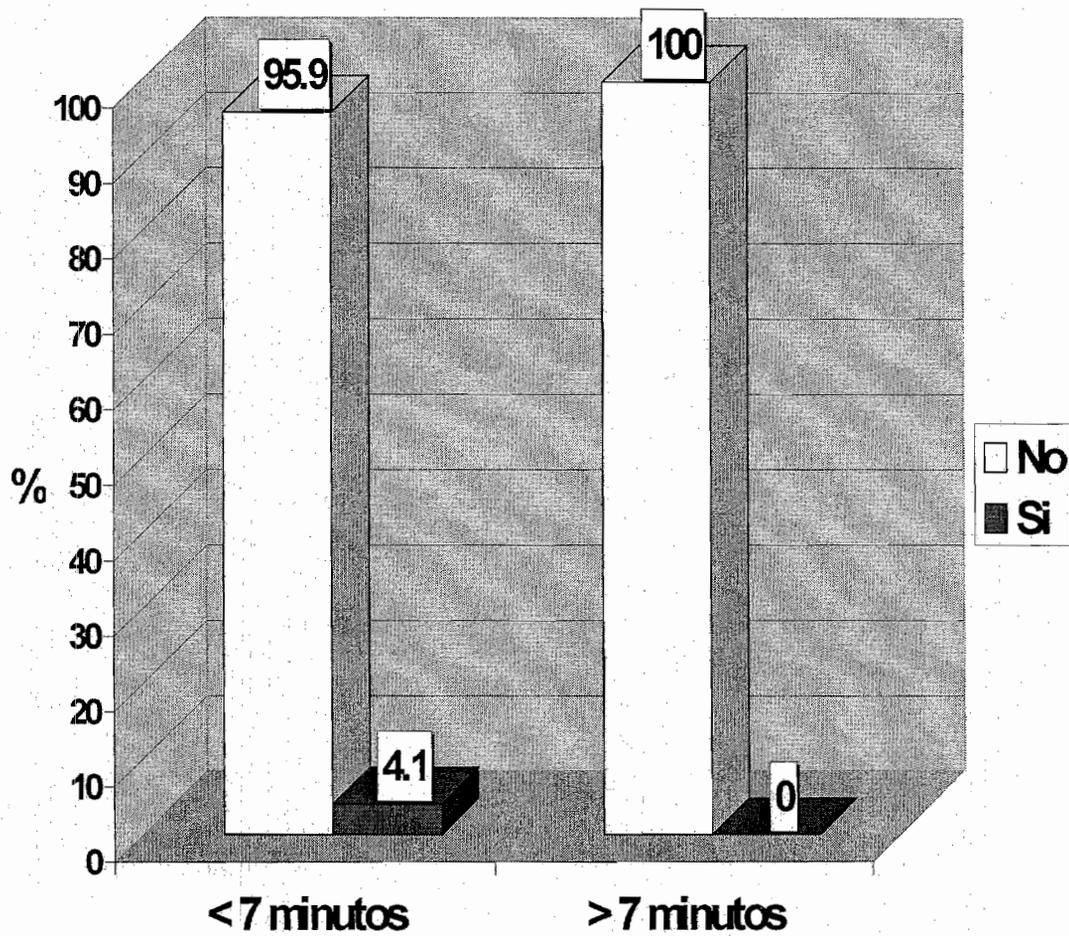
bioquímica a la aspirina por tiempo de hemorragia con método de Ivy < 7

minutos.

Dos pacientes de los 48 con resistencia bioquímica a la aspirina determinada por tiempo de hemorragia de Ivy < 7 minutos presentaron eventos tromboticos arteriales recurrentes a un año, resultando en una incidencia de 4.1%. En comparación, los pacientes sensibles a la aspirina no presentaron eventos tromboticos arteriales recurrentes, sólo 1 paciente presentó recurrencia de un evento trombotico venoso después de la suspensión del medicamento. La diferencia entre ambos grupos no fué significativa con un valor de $p = 1.0$ (Tabla 7) (Gráfica 5).

Resistencia a la aspirina por tiempo de hemorragia método de Ivy	Evento		Total (p)
	No	Si	
Tiempo Ivy < 7 min (sí)	46	2 (4.1%)	48
Tiempo Ivy > 7 min (no)	30	0 (0 %)	30
Total	76	2	78 (1.0)

Tabla 7. Eventos tromboticos arteriales recurrentes a 1 año en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por tiempo de hemorragia por método de Ivy < 7 minutos.



Gráfica 5. Eventos trombóticos arteriales recurrentes a 1 año en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por tiempo de hemorragia (método de Ivy < 7 minutos).

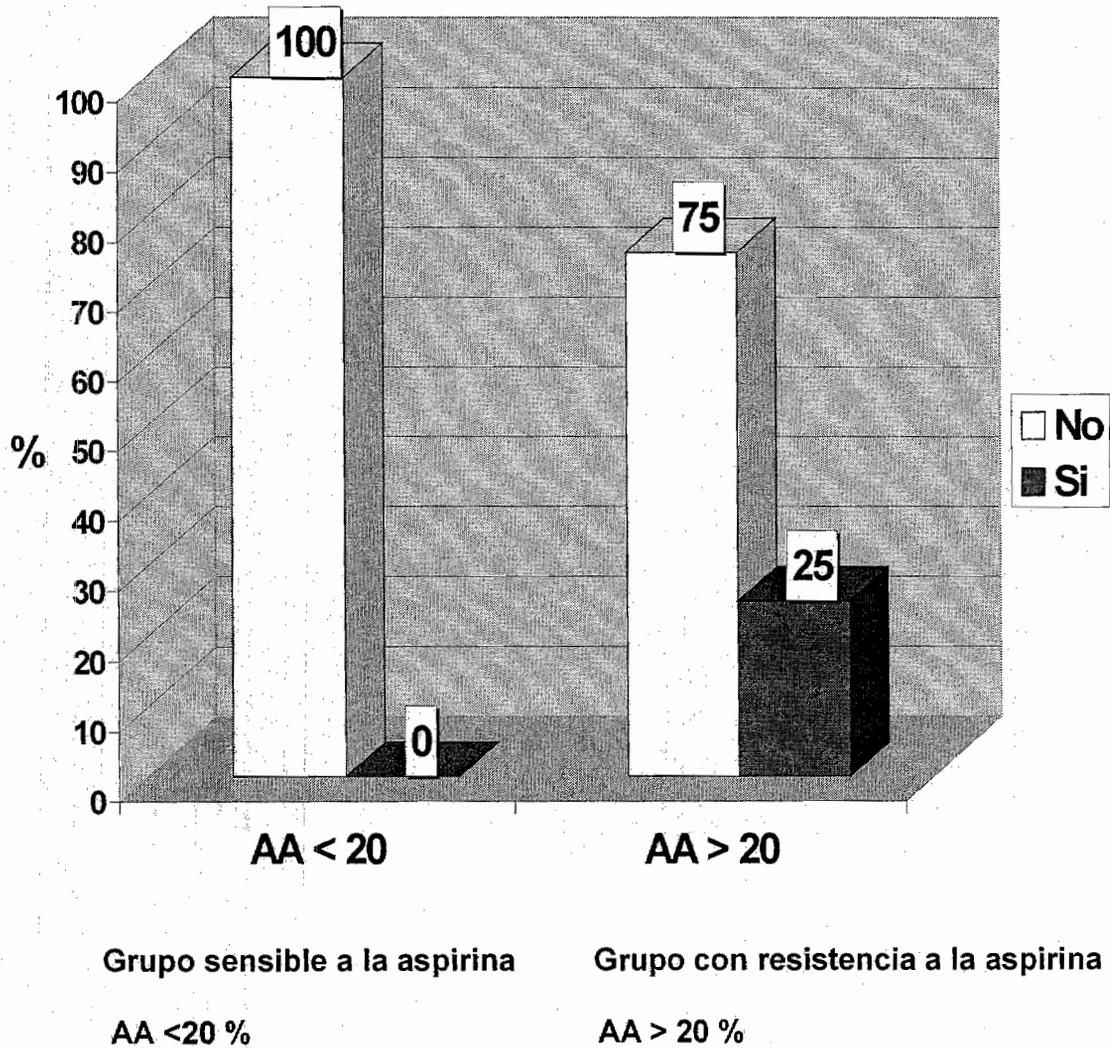
Mortalidad cardiovascular en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %.

De los cuatro pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %, 1 murió por causas cardiovasculares (mortalidad 25 %). Mientras que en los pacientes sensibles a la aspirina no se documentaron muertes. La diferencia entre ambos grupos fué significativa con un valor de $p = 0.05$ (Tabla 8)(Gráfica 6).

Resistencia a la aspirina por AA > 20%	Muerte CV		Total (p)
	No	Si	
AA > 20% (sí)	3	1 (25%)	4
AA < 20% (no)	74	0	74
Total	77	1	78 (.05)

Tabla 8. Mortalidad cardiovascular a 1 año en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %.

MORTALIDAD POR CAUSA CARDIOVASCULAR



Gráfica 6. Mortalidad cardiovascular a 1 año en pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %.

Comparación del tiempo de sangrado por método de Ivy con la agregometría plaquetaria para identificar la resistencia bioquímica a la aspirina.

Cuando se compararon los resultados del tiempo de hemorragia por método de Ivy con los resultados obtenidos por agregometría plaquetaria por ácido araquidónico, se observó que la hemorragia por tiempo de Ivy mostró una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 40.5 % para identificar la resistencia bioquímica a la aspirina.

		Resistencia ASA por AA > 20 %		Total
		+	-	
Tiempo Ivy < 7 minutos	+	4	44	48
	-	0	30	30
Total		4	74	78

Tabla 9.

Sensibilidad = $\frac{4}{4} = 100 \%$

Especificidad $\frac{30}{74} = 40.5\%$

Valor predictivo positivo = $\frac{4}{48} = 8.3 \%$ Valor predictivo negativo = $\frac{30}{30} = 100 \%$

El valor predictivo positivo del tiempo de hemorragia de Ivy < 7 minutos fue del 8.3 % y su valor predictivo negativo fue 100 % (Tabla 10).

Evaluación de la resistencia bioquímica a la aspirina con otras variables.

Cuando se estudió la relación entre la sensibilidad o la resistencia a la aspirina determinada por agregometría plaquetaria con ácido araquidónico con otras variables, mediante un análisis multivariado se encontraron los hallazgos que se muestran en la tabla 10.

	Resistencia ASA (media)	Sensible a ASA (media)	(p)
Edad (años)	71.2	56.8	0.061
Hombres	3	48	1.0
Mujeres	1	26	1.0
Talla (mts)	1.63	1.62	0.916
Peso (kg)	61.5	74.1	0.140
IMC (kg/m2)	22.9	27.9	0.035
Perímetro cintura (cm)	86	96.7	0.081
Tabaquismo	0	74	0.124
Fibrinógeno (g/L)	4.0	3.5	0.249
VSG (mm/h)	30.5	18	0.065
Glucosa (mg/dl)	108.5	103.8	0.844
Colesterol total (mg/dl)	217.7	183	0.143
Triglicéridos (mg/dl)	175	180	0.889

Tabla 10

DISCUSIÓN.

Características demográficas de la población estudiada.

De acuerdo al sexo, los pacientes estudiados fueron en su mayoría hombres (65%) y las mujeres representaron el 35% restante. La edad promedio fue la sexta década de la vida con una media de 57 años. Las enfermedades comórbidas fueron hipertensión (55%), hipercolesterolemia (54%) e hipertrigliceridemia (28%), sólo el 18 % tuvo tabaquismo activo.

El predominio del sexo masculino, pertenecer a la 6° década de la vida y la alta prevalencia de hipertensión y dislipidemia pueden explicarse debido a los criterios de inclusión de la población. Es decir, se incluyeron pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, que usualmente tienen una prevalencia alta de los factores de riesgo cardiovascular previamente señalados.

Indicación del uso de antiagregantes plaquetarios.

La indicación más frecuente del uso de antiagregantes plaquetarios fue después de un infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en el 81%, seguido de angina estable crónica y angina inestable, ambas con un 8% respectivamente. El síndrome coronario agudo con menor frecuencia fue el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST que correspondió a un 3 %.

Prevalencia de resistencia a la aspirina por AA > 20 %.

Cuando se utilizó la agregometría plaquetaria por ácido araquidónico mayor al 20 % para el diagnóstico de resistencia a la aspirina, se encontró una prevalencia del 5% de resistencia bioquímica a la aspirina en la población de pacientes con cardiopatía isquémica de nuestro instituto. Esta prevalencia es similar a la reportada por Gum y colaboradores ⁶¹, quienes encontraron una prevalencia del 5.5% con el uso de agregometría plaquetaria con ácido araquidónico $\geq 20\%$ en una población de 325 pacientes. Sin embargo, con el uso de la misma técnica Helgason y colaboradores ⁶⁰ encontraron una prevalencia más alta hasta del 75 %.

Estas diferencias pueden explicarse por lo siguiente: en el estudio de Gum y colaboradores ⁶¹ y en nuestro estudio, los pacientes estudiados fueron sujetos con enfermedad cardiovascular y se usó el mismo criterio para identificar la resistencia bioquímica a la aspirina, es decir una agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico > 20 %. Mientras que Helgason y colaboradores ⁶⁰ estudiaron pacientes con historia de eventos vasculares cerebrales y se usó un criterio diferente para definir la resistencia bioquímica a la aspirina.

Eventos aterotrombóticos recurrentes en un año en pacientes con resistencia a la aspirina por AA > 20 % .

De los 4 pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por AA > 20 %, 2 pacientes presentaron eventos aterotrombóticos recurrentes. Esto representa una incidencia del 50 % en esta población. En comparación, de los 74 pacientes

sensibles a la aspirina por AA < 20%, ninguno presentó eventos aterotrombóticos recurrentes, sólo 1 paciente presentó un evento trombótico venoso recurrente después de la suspensión de la aspirina. Cuando se compararon ambos grupos la diferencia fue estadísticamente significativa con una $p = 0.006$.

La asociación entre la resistencia bioquímica a la aspirina y el riesgo de eventos trombóticos recurrentes ya se ha documentado previamente. Gum y colaboradores²⁸ encontraron una incidencia del 24 % de eventos trombóticos recurrentes en un periodo de 2 años de seguimiento en pacientes con resistencia a la aspirina por AA > 20 %, con un razón de riesgo de 4.1 en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina AA < 20 %. Aunque otros autores como Andersen y colaboradores⁵¹ han encontrado diferencias mínimas en la incidencia de eventos trombóticos recurrentes entre pacientes con resistencia a la aspirina 36% y pacientes sensibles a la aspirina 24% en un periodo de seguimiento de 4 años.

En nuestro estudio hubo diferencias en el tipo de eventos trombóticos recurrentes entre ambas poblaciones. En los pacientes con resistencia a la aspirina un paciente presentó un infarto del miocardio con elevación del segmento ST y otro paciente presentó trombosis aguda del stent. Por otra parte, en los pacientes sensibles a la aspirina, un paciente presentó trombosis venosa profunda en miembro pélvico y éste paciente había suspendido el consumo de aspirina previamente.

La incidencia de trombosis aguda del stent se ha reportado con una tasa del 0.5 a 2 % en la población general^{78 79}. Sin embargo, Wenaweser y colaboradores⁸¹ encontraron una prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina igual al 48 % en 23 pacientes con historia de trombosis aguda del stent, en comparación con

una prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina de 32 % en 50 pacientes con stent sin trombosis, aunque no hubo una diferencia estadística significativa. En nuestro estudio la incidencia de trombosis aguda del stent fue del 25 %. Estas incidencias elevadas contrastan con la mencionada previamente en la población general.

Estos hechos reflejan importancia que juegan las plaquetas en la patogénesis de los eventos trombóticos en la circulación arterial y los antiagregantes plaquetarios en su tratamiento. Mientras que en los eventos trombóticos de la circulación venosa, el sistema de la coagulación tiene un papel mayor que el de las plaquetas¹.

Mortalidad cardiovascular en un año en pacientes con resistencia a la aspirina por AA > 20 %.

En los pacientes con resistencia a la aspirina por AA > 20 % hubo una incidencia del 25% de muerte por causas cardiovasculares. 1 paciente murió por complicaciones de trombosis aguda del stent. Mientras que en los pacientes sensibles a la aspirina por AA < 20 % no hubo muertes. La diferencia estadística entre ambos grupos también fue significativa con una $p = 0.05$.

El incremento en la mortalidad por causas cardiovasculares asociado a la resistencia bioquímica a la aspirina se observó en el estudio de Gum y colaboradores²⁸, con una incidencia del 24% y razón de riesgo de 4.1. También se demostró un riesgo 3.5 veces mayor de mortalidad cardiovascular en pacientes con resistencia a la aspirina determinada por metabolitos de TXA2 en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina.

Prevalencia de resistencia a la aspirina por tiempo de hemorragia con método de Ivy < 7 minutos.

Con el uso de tiempo de hemorragia por método de Ivy < minutos la prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina fue del 61.5%. Esta prevalencia contrasta con la prevalencia del 5% identificada por agregometría con ácido araquidónico > 20 %.

Eventos aterotrombóticos recurrentes en un año en pacientes con resistencia a la aspirina por tiempo de hemorragia por método de Ivy < 7 minutos.

En pacientes con resistencia a la aspirina por tiempo de hemorragia < 7 minutos por método de Ivy, la incidencia de eventos aterotrombóticos fue del 4.1% a un año; en comparación los pacientes sensibles a la aspirina por tiempo de hemorragia > 7 minutos por método de Ivy no presentaron eventos aterotrombóticos recurrentes. No hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos, $p = 1.0$.

Sensibilidad, especificidad , valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del tiempo de hemorragia por método de Ivy menor a 7 minutos.

Cuando se compararon los resultados del tiempo de hemorragia por método de Ivy menor a 7 minutos, con los resultados de la agregometría por ácido araquidónico > 20 %, el tiempo de hemorragia por método de Ivy tuvo una alta sensibilidad (100%), pero baja especificidad (48.5%) para identificar la resistencia bioquímica a

la aspirina. Además, su valor predictivo positivo fue sólo del 8.5 %, mientras que el valor predictivo negativo fue del 100 % para la resistencia bioquímica a la aspirina. Los hallazgos en relación al tiempo de hemorragia por método de Ivy < 7 minutos pueden ser debido a que esta prueba depende de muchas variables como: función plaquetaria, cuenta plaquetaria, eritrocitos, pared vascular y factores plasmáticos, que hacen a esta prueba poco reproducible y muy inexacta para medir la inhibición plaquetaria por la aspirina ³¹.

Asociación entre la resistencia bioquímica a la aspirina y otras variables

En el análisis multivariado, el índice de masa corporal fue la única variable con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con resistencia bioquímica a la aspirina por $AA > 20\%$ y los pacientes sensibles a la aspirina por $AA < 20\%$. Los pacientes con resistencia a la aspirina tuvieron un índice de masa corporal menor (22.9 Kg/m²) en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina (27.9 Kg/m²) ($p= 0.03$) un hallazgo que no se ha documentado en estudios previos. Otras variables que tuvieron una tendencia a ser diferentes pero no estadísticamente significativas entre ambos grupos fueron: edad mayor en los pacientes con resistencia a la aspirina y velocidad de sedimentación globular mayor en los pacientes con resistencia a la aspirina en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación al sexo, el fibrinógeno, el tabaquismo, el perfil de lípidos y la glucosa, mientras que en otros estudios⁶¹ se ha asociado una edad mayor y sexo femenino con la resistencia a la aspirina. También es interesante señalar que aunque se ha mostrado que el tabaquismo incrementa el fibrinógeno

plasmático y la agregación plaquetaria ²⁹, en nuestro estudio ninguno de los pacientes con resistencia a la aspirina fueron fumadores. Hay que señalar que tampoco se ha encontrado una asociación entre el tabaquismo y la resistencia a la aspirina.

La ausencia de diferencias entre las variables y la resistencia ó sensibilidad a la aspirina pueden explicarse por el tamaño pequeño de la muestra.

CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de resistencia bioquímica a la aspirina identificada por agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico mayor al 20% en los pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" es similar a la informada en la literatura (5%).

2.- Los pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con resistencia bioquímica a la aspirina por agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico mayor al 20% tienen más riesgo de eventos aterotrombóticos recurrentes, como se ha informado en la literatura.

3.- Los pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y resistencia bioquímica a la aspirina por agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico mayor al 20% tienen mayor incidencia de muerte cardiovascular, en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina por agregometría plaquetaria inducida con ácido araquidónico menor al 20%.

4.- El tiempo de hemorragia por método de Ivy no es útil para diagnosticar la resistencia bioquímica a la aspirina, debido a que tiene un valor predictivo positivo muy bajo (< 25%) y una especificidad menor al 50 %.

5.- El índice de masa corporal < 25 kg/m² se asoció en nuestra población a la resistencia bioquímica a la aspirina.

6.- En los pacientes con cardiopatía isquémica del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y resistencia bioquímica a la aspirina identificada por $AA > 20 \%$, hubo una tendencia a que fueran de mayor edad y con mayor velocidad de sedimentación globular en comparación con los pacientes sensibles a la aspirina $< 20 \%$, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

7.- No se encontraron diferencias en relación al sexo, el fibrinógeno, el perfil de lípidos, la glucosa y el hábito de tabaquismo entre los pacientes con resistencia a la aspirina bioquímica $> 20 \%$ y los pacientes sensibles a la aspirina $AA < 20 \%$ en la población estudiada del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

8.- Se necesitan estudios prospectivos con mayor población y mayor seguimiento para tratar de identificar diferencias entre la sensibilidad ó resistencia a la aspirina y la edad, sexo, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, perfil de lípidos, y glucosa.

BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Kenneth K, Gerard J. Megakaryocytes and platelets. En Green J, Foerster J, Lukens J, Rodgers G eds. WINTROBE'S CLINICAL HEMATOLOGY, Philadelphia: Lippincott – Williams and Wilkins, 2004, 11° EDITION, Vol I: 619-633.
- ² Woulfe D, Yang J, Prevost N, et al: Signal transduction during the initiation, extension, and perpetuation of platelet plug formation. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. San Diego, Calif: Academic Press; 2002:197 -213.
- ³ Fitzpatrick FA, Soberman R et al: Regulated formation of eicosanoids. *J Clin Invest* 2001; 107: 1347 - 51.
- ⁴ Narumiya S, FitzGerald GA et al: Genetic and pharmacological analysis of prostanoid receptor function. *J Clin Invest* 2001; 108: 25-30.
- ⁵ Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA et al: Isoprostanos: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274 : 24441 - 4.
- ⁶ Patrignani P, Sciulli MG, Manarini S, Santini G, Cerletti C, Evangelista V et al: COX - 2 is not involved in thromboxane biosynthesis by activated human platelets. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50:661- 7.
- ⁷ Cipollone F, Prontera C, pinin B, Marini M, Fazia M, De Cesare D, et al: Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase -2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E2-dependent plaque instability. *Circulation* 2001; 104:921 - 7.

-
- ⁸ Patrignani P, Sciulli MG. Amplification loops: thromboxane generation. In: Gresele P, Page CP, Fuster V, Vermylen J, editors. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press; 2002. p. 369- 80.
- ⁹ Patrignani P, Panara MR, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S, et al: Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J Pharmacol Exp Ther* 1994 ;271:1705 - 12.
- ¹⁰ Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 1995; 2: 637 -43.
- ¹¹ Cipollone F, Patrignani P, Greco A, Panara MR, Padovano R, Cucurullo F, et al: Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;96; 1109 - 16.
- ¹² Patrignani 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.
- ¹³ Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, Gent M, et al: Platelet -active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119 (Suppl. 1) : 39S- 63 S.
- ¹⁴ Cairns JA, Theroux P, Lewis HD, Ezckowitz M, Mcade TW et al: Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001; 119: 228S -52 S
- ¹⁵ Mehta P. Aspirin in the prophylaxis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 552-8.

-
- ¹⁶ Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206 - 18.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Peto, R, Gray, R, Collins, R, et al: Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296,313-316.
- ¹⁹ Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321,129-135.
- ²⁰ The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis Prevention Trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351,233-241.
- ²¹ Hansson, L, Zanchetti, A, Carruthers, SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351,1755-1762.
- ²² Juul-Moller, S, Edvardsson, N, Jahnmatz, B, et al: Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet* 1992;340,1421-1425.
- ²³ Lauer M. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002;346:1468-74.

-
- ²⁴ Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond Aspirin and Insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 652 –61.
- ²⁵ Bhatt DL, Topol E et al: Need to test the inflammation hypothesis. *Circulation* 2002;106: 136-40.
- ²⁶ Alexander JH 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 - 1151.
- ²⁷ Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003;2:15-28.
- ²⁸ Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ et al: 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.
- ²⁹ Eikelboom JW et al. 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 - 1655.
- ³⁰ Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K et al: Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13:37-40.
- ³¹ 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 – 227.

-
- ³² Pappas JM, Westengard 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 – 804.
- ³³ Grotemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991; 63:587-593.
- ³⁴ Leng GC, Fowkes FGR. The epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasc Med Rev* 1993; 4: 5-18.
- ³⁵ Hung J, Lam JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-2436.
- ³⁶ Undas A, Brummel K, Musial J, Man KG, Szczeklik A. PI A2 polymorphism of B3 integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104:2666 - 72.
- ³⁷ Ross R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115 -126.
- ³⁸ Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation* 2000. 102: 840-845.
- ³⁹ Vane JR, Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97 -120.

-
- ⁴⁰ Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin ? Could it be thromboxane A₂? *Circulation* 2002; 105: 1620 – 1622.
- ⁴¹ Valles J et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen -induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood* 1991; 78: 154 -162.
- ⁴² Santos MT et al. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Reduction by aspirin. *Circulation* 1997; 95: 63 –68.
- ⁴³ Cipollone F et al. Oxidant stress and aspirin -insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007-1013.
- ⁴⁴ Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low -dose aspirin. *Stroke* 2000; 31: 591 -595.
- ⁴⁵ Zimmerman N et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 982-984.
- ⁴⁶ Antiplatelet Trialist Collaboration, Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy -I- prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81- 106.
- ⁴⁷ -UK-TIA Study Group, United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 316-320.
- ⁴⁸ Farrel B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1991); 54: 1044-1054.

-
- ⁴⁹ Feng D et al. Effect of aspirin dosage and enteric coating on platelet reactivity. Am J Cardiol 1997;80:189-193.
- ⁵⁰ Hart RG et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular disease. Pharmacotherapy 2003; 23: 579 -584.
- ⁵¹ Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA -100 in patients with coronary artery disease. Throm Res 2003; 108: 37-42.
- ⁵² Hurlen M, Seljeflot I, Arnesen H. The effect of different antithrombotic regimens on platelet aggregation after myocardial infarction. Scand Cardiovasc J 1998; 32:233 -237.
- ⁵³ Mueller MR, 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; 78:1003-1007.
- ⁵⁴ Zhao L, Bath P, Heptinstall S. Effects of combining three different antiplatelet agents on platelets and leukocytes in whole blood *in vitro* . Br J Pharmacol 2001; 134: 353-358.
- ⁵⁵ Mammen EF, et al. PFA -100 system: a new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Throm Hemost 1998;24:195-202.
- ⁵⁶ Vane J. Control of the circulation by endothelial mediators. Inaugural G. B. West Memorial Lecture. Int Arch Allergy Immunol 1993; 101:333-345.
- ⁵⁷ Hézard N et al. PFA -100 and flow cytometry: can they challenge aggregometry to assess antiplatelet agents, other than GPIIb/IIIa blockers, in coronary angioplasty? Thromb Res 2003; 108:43-47.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-
- ⁵⁸ Malinin AI, Atar D, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL et al: Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2003; 462:139-143.
- ⁵⁹ Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. Value of thromboelastography in the assessment of platelet function. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:137-142.
- ⁶⁰ Helgason CM et al: Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-2336.
- ⁶¹ Gum PA et al: Profile an prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230 - 235.
- ⁶² Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nature Med.* 2002;8:1227-1234.
- ⁶³ Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, et al. Flow cytometry. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. San Diego, Calif: Academic Press; 2002:297-315.
- ⁶⁴ Minamino T, Kitakase M, Sanada S, et al: Increased expression of P-selectin on platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation: role of nitric oxide. *Circulation.* 1998;98:1721-1727.
- ⁶⁵ Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al: Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:352-358.
- ⁶⁶ Michelson AD, Barnard MR, Krueger LA, et al: Circulating monocyte-platelet aggregates are a more sensitive marker of in vivo platelet activation than platelet surface P-selectin: studies in baboons, human coronary intervention, and human acute myocardial infarction. *Circulation.* 2001;104:1533-1537.

-
- ⁶⁷ Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, et al: Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1002-1006.
- ⁶⁸ Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al: Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2003; 348:1104-1111.
- ⁶⁹ Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al: Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation*. 2001; 104:2266-2268.
- ⁷⁰ Lanza GA, Sestito A, Iacovella S, et al: Relation between platelet response to exercise and coronary angiographic findings in patients with effort angina. *Circulation*. 2003;107:1378-1382.
- ⁷¹ Frossard M, Fuchs I, Leitner JM, et al: Platelet function predicts myocardial damage in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:1392-1397.
- ⁷² Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H et al: Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003; 250:63 -66.
- ⁷³ Buchanan MR et al. Results of the BRAT study -a pilot study investigating the possible significance of ASA non-responsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol* 2000; 16:1385-1390.
- ⁷⁴ Popma JJ, Weitz J, Bitt JA, et al: Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114:728S-41S.

⁷⁵ Steinhubl SR, Lauer MS, Mukherjee DP, et al: The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure -related non-Q-wave myocardial infarctions. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1366-70.

⁷⁶ Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, et al: Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1188-95.

⁷⁷ Chen Wai-Hong, Lee Pui-Yin, William Ng, Tse Hung-Fat , Lau Chu-Pak. 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.

⁷⁸ Cutlip DE, Baim DS, Ho KK, et al: Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001;103:1967.

⁷⁹ Orford JL, Lennon R, Melby S, et al: Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1567-72.

⁸⁰ Gurbel PA, Samara WM, Bliden KP. Failure of clopidogrel to reduce platelet reactivity and activation following standard dosing in elective stenting: implications for thrombotic events and restenosis. *Platelets* 2004; 15:95-9.

⁸¹ Wenaweser Peter, Dorffler-Melly Janine, Imboden Katja et al. Stent Thrombosis Is Associated With an Impaired Response to Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1748-52.

-
- ⁸² Garret HE, Dennis EW, DeBakey ME et al: Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 1973; 223:792-4.
- ⁸³ Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al: Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10 year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563 -70.
- ⁸⁴ Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1995;1:1081-3.
- ⁸⁵ Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper D, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:616-26.
- ⁸⁶ Fuster V, Chesebro JH et al: Role of platelets and platelet inhibitors in aortocoronary artery vein-graft disease. *Circulation* 1986; 73(2):227-32.
- ⁸⁷ Walts AE, Fishbein MC, Matloff JM. Thrombosed, ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: ten years' experience. *Am Heart J* 1987; 114:718-23.
- ⁸⁸ Gavaghan TP, GebSKI V, Baron DW et al: Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery: a placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83:1526-33.
- ⁸⁹ Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery: effects of aspirin-results of a VA Cooperative study. *Circulation* 1994;89:1138-43.

⁹⁰ Yilmaz M, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S et al: Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: possible role of aspirin resistance. *Thrombosis Research* 2005;115:25-29.