

# *Resistencia a la aspirina*

---

*Curso de formación continua de Cardiología*

*06 de Julio 2010*

*1898-2010*

*Dra. Carla Giumelli*

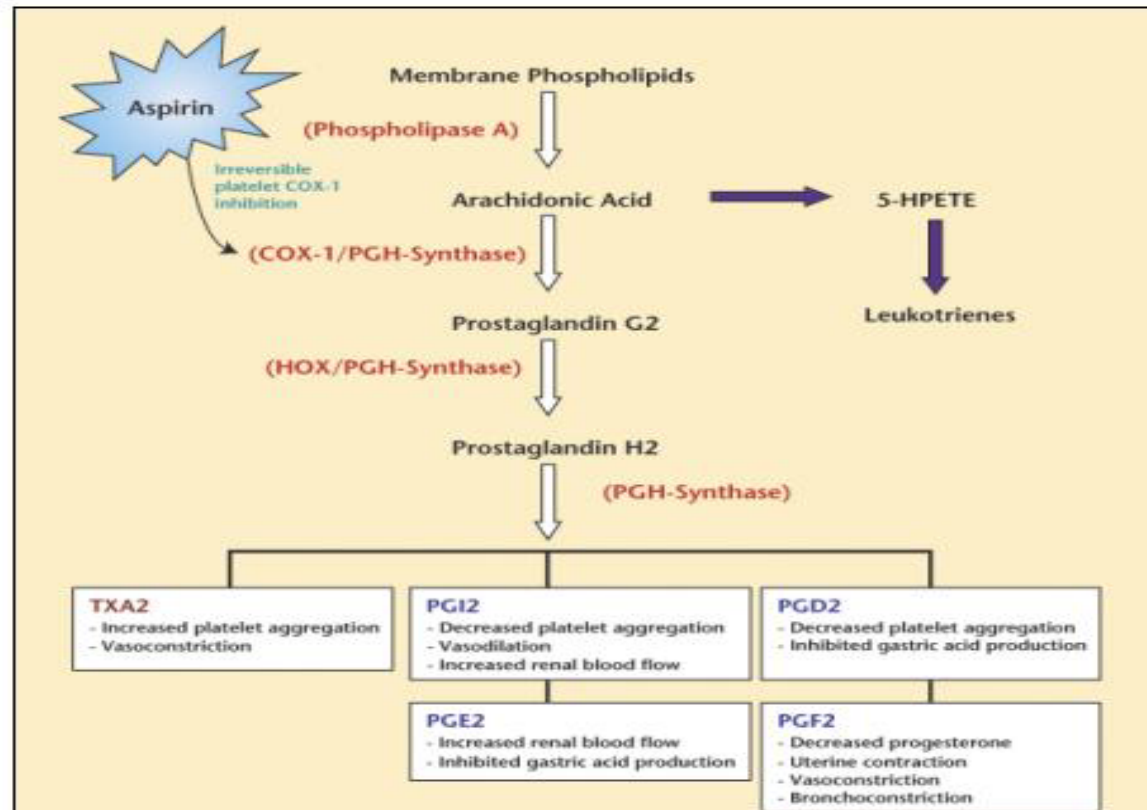
# INTRODUCCIÓN

---

La aspirina es la droga antiagregante de mayor utilización en la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica, su efectividad ha sido establecida en trabajos clínicos y meta-análisis con una reducción de muertes vasculares, IAM o stroke de 25%

A pesar de su uso los pacientes sufren recurrencias estimadas entre 6%-18% a 2 años o no logran adecuada antiagregación plaquetaria evaluado por distintos métodos de laboratorio, a este fenómeno se lo conoce como resistencia a la aspirina

# Efecto de la aspirina



Reviews in cardiology medicine 2004;5(3):156-63

# Efecto de la aspirina

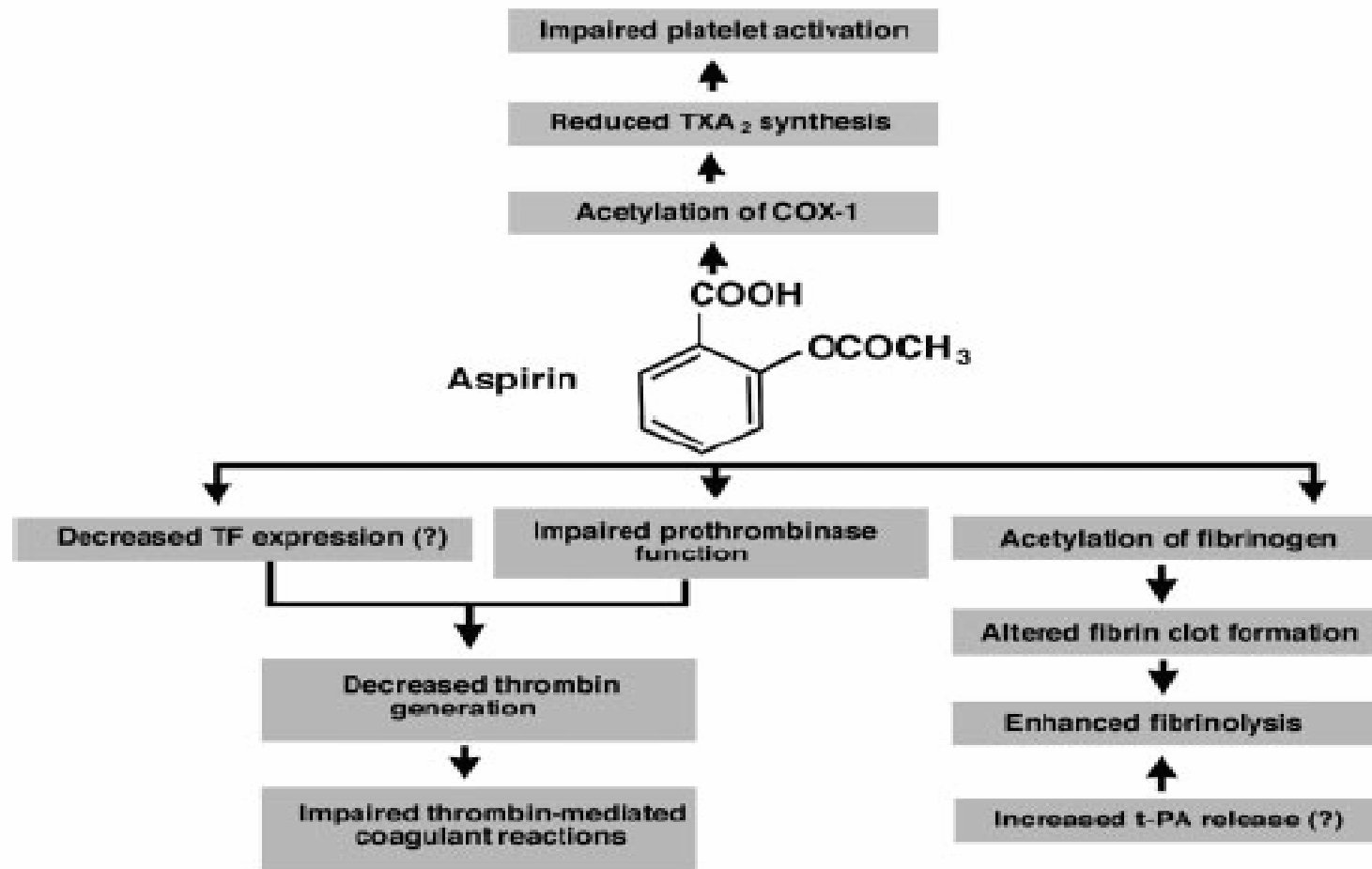
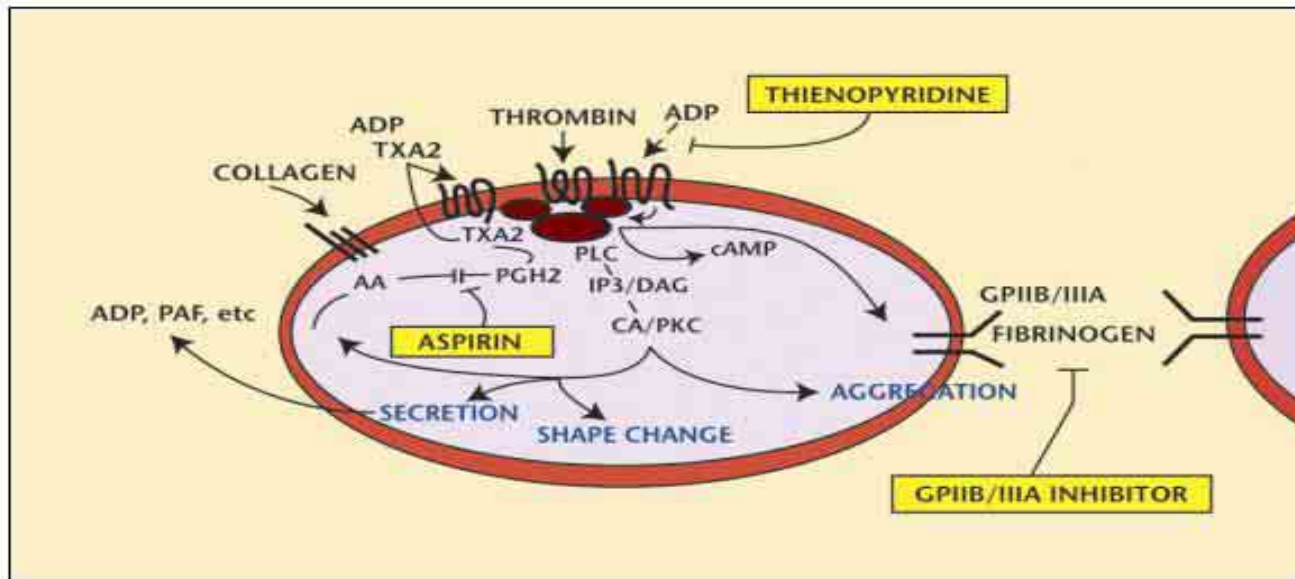


Figure 1. Antithrombotic effects of aspirin (acetylsalicylic acid) reported in the literature. The major well-documented antithrombotic action of aspirin is to acetylate

# Efecto de la aspirina



Reviews in cardiology medicine 2004;5(3):156-63

# Mecanismo de acción de la aspirina (aas)

---

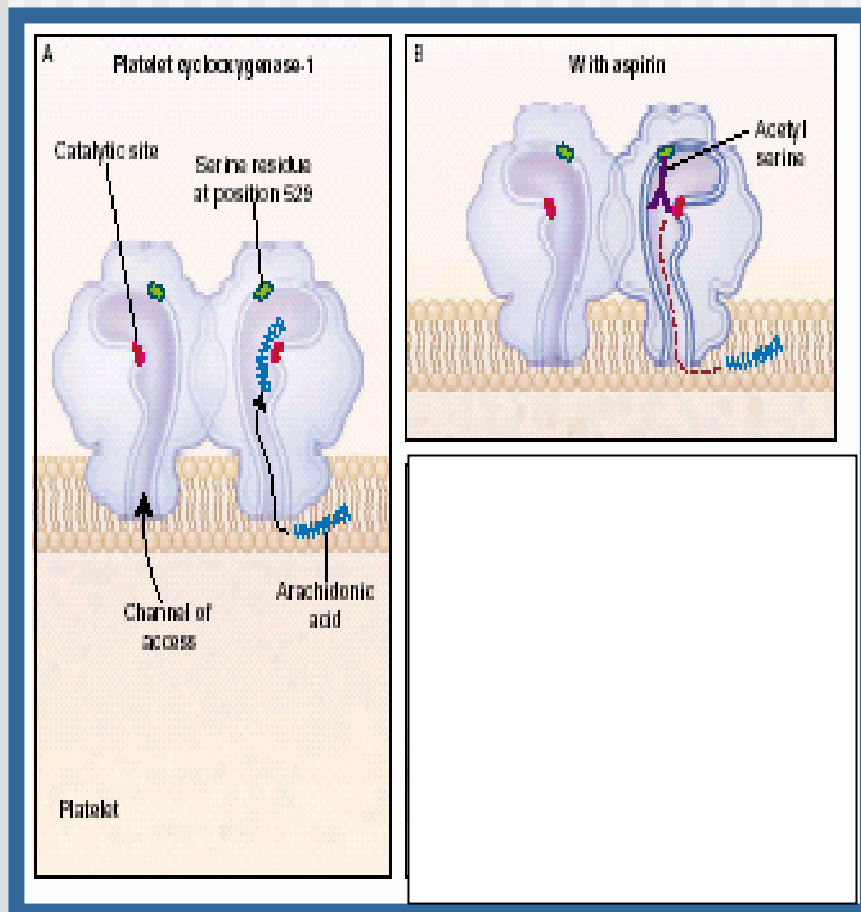
La COX tiene 2 isoformas, La COX-1 presente en casi todas las células y la COX-2 que solo se produce en respuesta a estímulos inflamatorios.

La aas acetila en forma irreversible la COX-1 plaquetaria no permitiendo el ingreso del Ac. A a su sitio catalítico, produciendo una reducción en la síntesis de Pg en particular TxA<sup>2</sup> de aproximadamente 95%.

Ann Intern Med 2005;142(5):370-80

Thromb J. 2004;2:1

# Mecanismo de acción de la aspirina (aas)



La COX-1 se dispone como dímero  
el Ac.A ingresa al sitio catalítico por canales hidrofóbicos

La aas bloquea el acceso de ac. Araquidónico al sitio catalítico por acetilación irreversible.

# Definición

- **Resistencia a drogas**: incapacidad de la misma para cumplir su objetivo farmacológico ya sea por su incapacidad de alcanzarlo ( baja biodisponibilidad, interacciones in vivo.)o por modificaciones en dicho objetivo.
- **Resistencia a la aspirina**: tiene distintas definiciones de acuerdo a los distintos autores
  - resistencia clínica**: fallo en prevenir eventos clínicos debería llamarse fallo del tratamiento(\*) y es frecuente ya que la misma inhibe solo una vía de agregación plaquetaria y esta no es el único mecanismo en la formación de trombos.
  - resistencia funcional o bioquímica**: fallo en inhibir la función plaquetaria medida "in vivo" por el tiempo de sangría y dosaje de Tx e "in vitro" por distintos métodos de agregación.

(\*) J Thromb Haemost.2003;1:1710-13

# Métodos de medir la resistencia

---

## Test in vivo:

- Dosaje de TXB2 urinario, es el producto final del ac. Araquidónico. Bajo costo y simple
- Expresión de P-selectina de membrana plaquetaria. Alto costo.
- Expresión de P-Selectina soluble. Puede almacenarse.

## Test in vitro:

- Agregómetro: lumiagregómetro, PFA-100.

Table 1  
Selected Studies Reporting the Prevalence of Aspirin Resistance

Investigators	N	Aspirin Dose (mg/d)	Methodology	Prevalence of Aspirin Resistance (%)
Grotemeyer et al <sup>6</sup>	180 (post-stroke)	100	Platelet reactivity: aggregation induced by blood collection	36
Helgason et al <sup>20</sup>	306 (post-stroke)	325	Optical platelet aggregometry using ADP, arachidonic acid, epinephrine, and collagen	25
Pappas et al <sup>6</sup>	31 (healthy adults)	325	Whole blood aggregation using arachidonic acid	N/A
Buchanan and Brister <sup>7</sup>	40 (CABG)	325	Bleeding time	43
Macchi et al <sup>21</sup>	72 (stable CAD)	160	PFA-100: defined ASA resistance as epinephrine closure time < 186 seconds	29.2
Andersen et al <sup>22</sup>	129 (stable CAD)	1. Aspirin (160) alone 2. Aspirin (75) plus Coumadin	PFA-100: defined ASA resistance as epinephrine closure time < 196 seconds	1. 35 2. 40
Wang et al <sup>27</sup>	422 (stable CAD)	325	RPEA: defined ASA resistance as ARU > 550	23.0
Gum et al <sup>11</sup>	325 (stable CAD)	325	1. Optical platelet aggregation: ADP and arachidonic acid 2. PFA-100 (collagen/ADP and collagen/epinephrine)	1. 5.5 2. 9.5
Chen et al <sup>12</sup>	151 (elective PCI)	80-325	RPEA: defined ASA resistance as ARU > 550	19.2

ADP, adenosine diphosphate; ARU, aspirin resistance units; ASA, aspirin; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; PFA-100, platelet function analyzer; RPEA, rapid platelet function analyzer.

# Resistencia Real

---

- Se definiría cuando el objetivo, la ciclooxigenasa es menos sensible a la inhibición por la aspirina.
- La asociación entre el dosaje de TXB2 sérico y agregación plaquetaria en pacientes con SCA y su correlación con los polimorfismos del gen COX-1 no tiene una explicación clara.

# Mecanismos de resistencia a aspirina

Disminución de la bio-disponibilidad:

- Cumplimiento inadecuado(> causa de “resistencia”) existe 1 solo reporte que informa no cumplimiento en el 11% medido por metabolitos salicilato urinario
- Dosis inadecuada.
- Competición de la aas con DAINES(\*)
- Absorción inadecuada.
- Mayor hidrólisis de la aas por las esterasas ej. Uso con IBP
- Existencia de co-morbididades como el tabaquismo, diabetes, dislipidemias.

# Variables que afectan a agregación plaquetaria

---

Existen variables individuales que aumentarían la agregación plaquetaria:

- Fumar
- hiperlipidemias
- Diabetes

Estas interfieren incrementando la producción de  $\text{P}_g\text{F}_2$  conocidas como isoprostanos que se producen a través del Ac. A por peroxidación lipídica catalizada por radicales libres no dependiente de COX.

J Thromb Thrombolysis 2002;13:49-56

J Thromb Haemost. 2003;1:1710-3

# Mecanismos de resistencia a aspirina

---

- Aumento de la producción plaquetaria(\*\*)
- Formación de TxA<sup>2</sup> trans-celular a partir de PGH<sup>2</sup> liberada de otras células sanguíneas o vasculares(°)
- Presencia de una variante COX-1 con < respuesta(°)
- Polimorfismos genéticos COX-1(50T) o COX2 (765C)

(\*\*)Jthromb Haemost.2003;1:1710-13 (°)Circulation 2002;105:1620-22

Blood 2007;108,(6):2285-92

# Dosis de aas requeridas

---

No existen datos convincentes que la inhibición independiente de COX-1 sea dosis dependiente evaluado a través de trials randomizados comparando de 30-1300mg/día

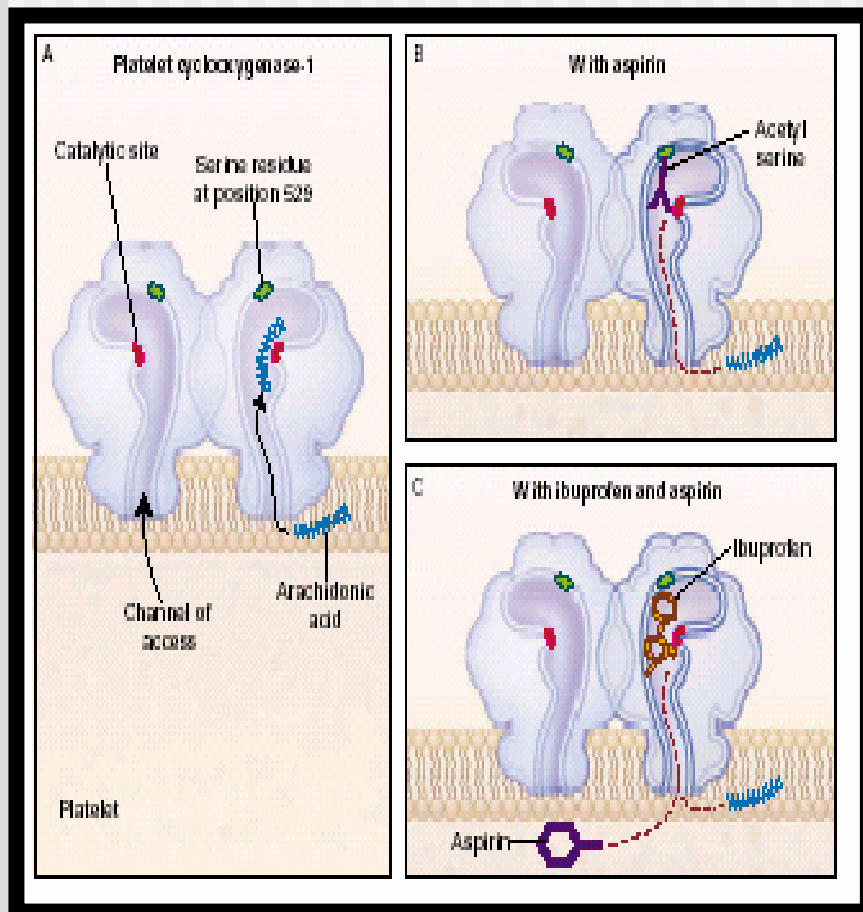
La dosis óptima sugerida es 75-150mg/d (32%odds red)  
160-325mg/d (26% odds red)  
>325mg/d (19% odds red)

NEJM2001;345;(25):1809-17

Chest;2001:S39-62

NEJM1999,340:115-26

# Resistencia a aas por ibuprofeno



La COX-1 se dispone como dímero

el Ac.A ingresa al sitio catalítico por canales hidrofóbicos

La aas bloquea el acceso de ac. Araquidónico al sitio catalítico por acetilación irreversible.

El ibuprofeno bloquea el sitio en forma reversible

(\* )NEJM2001;345;(25):1809-17

# Asociación entre los hallazgos bioquímicos y la clínica

---

- Stroke isquémico recurrente se vio en 35% de los pacientes con resistencia a aas en relación a 0% en los no resistentes.
- Eikelboom: dosaje de TXB2 urinario, se dividió en 4 cuartiles, los de cuartiles superiores tenían 3.5% (IC 1.7-7.4) de muerte cardiovascular que los de los cuartiles inferiores.
- Gottemeyer mostró 40% eventos vs 4.4% en los sensibles. Uso 1.5gr aas y 20% abandonó por efectos colaterales. No tuvieron seguimiento adecuado.

# Análisis objetivo de la resistencia a aas?

## ■ Críticas:

1-Subgrupo de análisis de un trial diseñado para otro propósito

2-No muestra cumplimiento a la aas

3-No muestra dosis de aas utilizada

4-Utiliza 1 sola muestra basal de TxB<sup>2</sup>

5-muestra aumento en riesgo para eventos combinados pero no para stroke

6-No se pueden sacar conclusiones cuando varían las definiciones, métodos de estudio, distintos agonistas a distintas dosis.

# Utilidad clínica

- Para que una alteración de laboratorio tenga utilidad clínica debe asociarse independientemente y persistentemente con eventos vasculares recurrentes
- Las prácticas deben estar estandarizadas y validadas.
- El tratamiento médico debe alterarse en base a los resultados bioquímicos esto implica que con el tratamiento los eventos deben disminuir.
- Los beneficios de la terapéutica deben sobrepasar los efectos colaterales y el costo.
- Los 2 trabajos cumplen el primer ítem pero ninguno cumple los otros 3

# Conclusiones

---

- La aspirina solo bloquea uno de los mecanismos de agregación plaquetaria, dejando el resto de las vías sin inhibir.
- No existe unanimidad en la definición de resistencia a la aspirina.
- Los análisis bioquímicos no pueden ser recomendados como estrategia diagnóstica ya que existen múltiples mediciones, dificultades en la estandarización de los métodos de agregación e interpretación.

# Conclusiones

---

- Desde el punto de vista bioquímico/biológico se podría definir a la resistencia a la aas como la falla de la aas a producir una determinada inhibición plaquetaria o una inhibición de la producción del TXA2 o prolongación del tiempo de sangría.
- Esto se vería en un 5-36% de los pacientes que reciben aas y esto depende del método que se utilice para su definición.
- No sabemos con precisión si la resistencia funcional tenga relevancia clínica.