



REVISIÓN

Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa

L. Cañivano Petreñas^{a,*} y C. García Yubero^b

^aServicio de Farmacia, Guy's & St. Thomas Hospital NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

^bServicio de Farmacia, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Recibido el 16 de abril de 2009; aceptado el 7 de agosto de 2009

Disponible en Internet el 25 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Ácido acetilsalicílico;
Resistencia a
fármacos;
Epidemiología;
Mecanismo de acción;
Factores de riesgo;
Enfermedad
cardiovascular;
Revisión

Resumen

Objetivo: Revisar la prevalencia de resistencia a la aspirina en pacientes de alto riesgo cardiovascular y, de forma secundaria, investigar la epidemiología, los mecanismos de acción de este fenómeno y las consecuencias clínicas que se derivan de ello.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, EMBASE y Reviews Database de artículos publicados en inglés y en español hasta noviembre de 2008 referidos a resistencia a la aspirina. Se hizo también un seguimiento de las referencias para recuperar aquellas consideradas relevantes para los objetivos secundarios de esta revisión.

Resultados: La resistencia a la aspirina se describe entre un 0 y un 57%, lo que se traduce en una disminución de la eficacia protectora frente a eventos cerebrovasculares y cardiovasculares. Numerosos factores modificables, así como otros no modificables, influyen en la eficacia del efecto antiagregante. Las estrategias por seguir para contrarrestar esta antiagregación disminuida pueden dirigirse a un aumento de dosis de aspirina o a la terapia dual junto con otros agentes antiplaquetarios.

Conclusiones: La falta de respuesta a la aspirina disminuye su eficacia protectora. Sin embargo, la falta de una definición de resistencia a la aspirina universalmente consensuada y la inexistencia de un método diagnóstico de referencia que identifique con fiabilidad a pacientes resistentes, así como los diferentes mecanismos de acción implicados en la agregación plaquetaria, cuestionan la relevancia clínica de este fenómeno. Son necesarios más estudios clínicos adecuadamente diseñados para detectar pacientes con verdadera resistencia a la aspirina y así conseguir prevenir de manera más eficaz la morbilidad cardiovascular.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: leti-27@hotmail.com, leticia.canivano-petrenas@gstt.nhs.uk (L. Cañivano Petreñas).

KEYWORDS

Acetylsalicylic acid;
Drug resistance;
Epidemiology;
Mechanism of action;
Risk factors;
Cardiovascular
disease;
Review

Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review

Abstract

Objectives: The purpose of this study is to review the prevalence of aspirin resistance in patients with a high risk of cardiovascular events, and secondly, to investigate its epidemiology and mechanism of action, and the clinical consequences it can provoke.

Material and methods: A search was run on PubMed, EMBASE and Reviews Database for English or Spanish articles on aspirin resistance published up to November 2008. Additional studies were obtained by searching the reference lists in the selected articles for articles relevant to our secondary objectives.

Results: Aspirin resistance is described as affecting 0 to 57% of the population, and is related to a decreased protective effect against strokes and cardiovascular events. Many modifiable and unmodifiable factors can affect the efficacy of antiplatelet drugs. Possible strategies for overcoming this decreased antiaggregant effect include increasing the aspirin dosage or dual therapy with another antiplatelet agent.

Conclusions: Lack of response to aspirin decreases its protective effects. However, lack of a standard definition for aspirin resistance, the absence of diagnostic reference methods to identify resistant patients, and the different mechanisms of action involved in platelet aggregation call the clinical importance of this fact into question. Additional well-designed studies are needed to detect patients with real resistance in order to have more effective prevention of cardiovascular morbidity and mortality.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares están entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La aspirina o ácido acetilsalicílico (AAS) es el tratamiento antiagregante plaquetario más utilizado para la profilaxis de eventos tromboembólicos. En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular la terapia con AAS ha demostrado reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal, ictus no mortal o muerte por causas vasculares^{1,2}.

El efecto antiagregante del AAS se consigue a través de la inhibición permanente de la enzima prostaglandina (PG) sintetasa o ciclooxigenasa (COX)³. La enzima COX se presenta en 2 isoformas: por una parte, la COX-1, que es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células y, por otra parte, la COX-2, que se expresa únicamente en respuesta a estímulos inflamatorios. La inhibición irreversible de la COX-1 bloquea la conversión del ácido araquidónico (AA) a PG, como la PGH₂, precursora del tromboxano A₂ (TXA₂)³. Este mediador, junto a otros mediadores biológicos como la adenosinadifosfato (ADP) o el fibrinógeno, actúa favoreciendo un estado protrombótico.

El AAS es 170 veces más potente en inhibir la enzima COX-1 que la enzima COX-2, por lo que en dosis bajas (75–300 mg) sólo se inhibe la enzima COX-1 (efecto antiagregante). A pesar de que el AAS tiene una corta semivida (aproximadamente 30 min), como inactiva irreversiblemente la enzima COX-1 de plaquetas y únicamente un 10% de las plaquetas son renovadas diariamente, una única dosis diaria es suficiente para inhibir el 90% de la producción de TXA₂.

Sin embargo, se han observado casos en los que el tratamiento antiagregante es subóptimo, por lo que determinados pacientes experimentan eventos cardiovasculares a

pesar de la administración correcta del AAS⁴. Esto se denomina “resistencia o falta de respuesta al AAS”. Este término, aunque no tiene una definición aceptada universalmente, se puede orientar desde dos enfoques distintos. Desde el punto de vista clínico, la resistencia (o no respuesta) al AAS se define como la aparición de eventos cardiovasculares tromboembólicos a pesar del tratamiento continuado con AAS en dosis terapéuticas. Pero, debido a la naturaleza multifactorial de los procesos aterotrombóticos⁵, no es preciso hablar exclusivamente de resistencia al AAS en este contexto. Por tanto, se suele emplear más frecuentemente la definición bioquímica, en la que resistencia se define bien como fracaso del AAS, en dosis terapéuticas, en prolongar el tiempo de sangrado, que es una medida primaria de la función plaquetaria, o bien como fracaso en la reducción de la producción de TXA₂⁶.

Los métodos más empleados que se utilizan para medir el grado de inhibición plaquetaria se describen a continuación⁷:

- Test in vivo:
 - *Concentración de tromboxano B₂ urinario*: el metabolito estable del TXA₂, el 11-dehidrotromboxano B₂, es medido en la orina como marcador de la activación plaquetaria y, por tanto, de la respuesta a fármacos antitrombóticos.
 - *Tiempo de sangrado*: se mide cuánto dura la hemorragia a consecuencia de una punción practicada sobre la piel. Se trata de una técnica muy poco empleada porque es escasamente reproducible.
- Test in vitro. Se han desarrollado múltiples técnicas de laboratorio para medir la activación plaquetaria. Sin embargo, hoy en día ninguna es considerada de referencia, ya que no valoran la agregación plaquetaria en su conjunto, puesto que existen diversas vías de activación

de las plaquetas. Sin embargo, son métodos mucho más empleados que los test in vivo.

- *Agregometría óptica*: se trata de una técnica espectrofotométrica que mide la transmisión de la luz a través de una muestra de plasma rico en plaquetas. La agregación se induce con un determinado agonista plaquetario (AA, ADP, epinefrina, etc.) en función del fármaco antiagregante que se valore y teniendo en cuenta el distinto mecanismo de acción entre ellos.
- *Verify Now (RPFA [Ultegra-Rapid Platelet Function Assay])*: turbidímetro que se basa en el mismo principio que el método anterior con la ventaja de ser más rápido y de requerir un pequeño volumen de muestra. El resultado se expresa en unidades arbitrarias de respuesta al agonista.
- *PFA-100 (Platelet Function Analyzer)*: analizador que valora automáticamente la agregación plaquetaria inducida por una alta velocidad de flujo y por una mezcla de activadores plaquetarios, colágeno/epinefrina o colágeno/ADP que están adheridos a una membrana capilar. Las plaquetas interactúan con la membrana y se ocluye la apertura. La respuesta hemostática se expresa como el tiempo necesario para obstruir el flujo en el interior de un capilar, el cual será de menor a mayor agregación plaquetaria.

El objetivo primario de esta revisión narrativa es revisar la prevalencia de resistencia al AAS en pacientes de alto riesgo cardiovascular en tratamiento con este antiagregante para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Secundariamente, se hace una descripción de los posibles mecanismos de acción que explican este fenómeno, las consecuencias clínicas que se derivan de ello y las posibles estrategias para mejorar la respuesta antiagregante en estos pacientes.

Material y métodos

Fuentes de información: estrategia de búsqueda.

Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed de todos los artículos publicados hasta noviembre de 2008, introduciendo en el MESH las palabras clave “*aspirin*” AND “*drug resistance*”. Se establecieron como límites de búsqueda publicaciones en humanos en inglés y en español. Tras recuperar un alto número de artículos se limitó la búsqueda a través de dos estrategias distintas, por una parte se limitó a “*clinical trial*”, “*meta-analysis*” y “*randomized controlled trial*”, y por la otra, se limitó a “*review*” y “*practice guidelines*”. Adicionalmente, se realizó otra búsqueda bibliográfica en EMBASE, combinando los términos “*aspirin*” AND “*drug resistance*” OR “*disease resistance*” OR “*resistance blood vessel*” OR “*therapy resistance*”.

Otras bases de datos revisadas fueron Reviews database—Cochrane Database of Systematic Reviews, American College of Physicians Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects y Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual de los artículos de interés citados en la bibliografía de los artículos anteriormente seleccionados.

De los artículos seleccionados, se excluyeron de la revisión para hallar la prevalencia aquellos que no cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años en tratamiento con AAS para prevención secundaria de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Definición de resistencia al AAS.
- Definición de los métodos de medida de función plaquetaria.

Muchos de los artículos excluidos se tuvieron en cuenta para la descripción de los objetivos secundarios de la presente revisión.

Resultados

En total se recuperaron de Pubmed y EMBASE 190 referencias, de las que se seleccionaron cuarenta y tres según el resumen y el título. De las otras bases de datos revisadas, eliminando los duplicados, aparecieron 110 referencias nuevas, de las que se seleccionaron sólo dos por su título y por su resumen. En la búsqueda manual posterior se añadieron 2 artículos en húngaro y en polaco, de los que sólo se obtuvo el resumen.

Para realizar la revisión de la prevalencia, se seleccionaron 33 artículos que cumplían los criterios de inclusión de los 47 artículos recuperados inicialmente.

Prevalencia de la resistencia

Se revisó la prevalencia de resistencia al AAS en pacientes en tratamiento antiagregante con diferentes situaciones clínicas en los ensayos clínicos seleccionados. La gran mayoría de estos estudios incluyeron al menos un test in vitro para determinar la agregación plaquetaria.

La prevalencia hallada muestra un rango de variación muy amplio, entre un 0,4–57%^{8–40} (tabla 1).

En el metaanálisis de Hovens et al⁴¹ se establece una prevalencia media de resistencia al AAS de un 24% (IC del 95%: 20–28), es decir, uno de cada cuatro pacientes es susceptible de ser resistente al tratamiento. Un resultado similar obtuvieron Crescente et al⁴², quienes determinaron una prevalencia del 27% cuando la agregación plaquetaria fue medida por PFA-100.

Asociación de resistencia al ácido acetilsalicílico con eventos protrombóticos

La relevancia clínica de este fenómeno se ha investigado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular estable^{23,39}, enfermedad arterial coronaria^{13,27,30,40,43,44}, accidentes cerebrovasculares^{10,12,13,44}, *by-pass* arteri coronario^{29,33,45}, enfermedad vascular periférica⁴⁶ e intervenciones coronarias percutáneas^{34,35} (tabla 2).

La gran mayoría de estos estudios hallan una correlación significativa entre la resistencia al AAS y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares respecto a los pacientes sensibles a su efecto: mayor frecuencia de accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular, IAM fatal o no fatal, reestenosis de angioplastia transluminal percutánea y *by-pass* arteri coronarios.

Tabla 1 Prevalencia de resistencia al ácido acetilsalicílico en prevención secundaria

Estudio	Características de los pacientes (n)	mg de AAS/día	Test empleado para medir la R	Prevalencia de la R al AAS (%)
Harrison et al ⁸	Ictus (100)	75–150	Agregometría óptica PFA-100 RPFA	Agregometría: 5 PFA-100: 22 RPFA: 17 R en los 3 test: 2
Alberts et al ⁹ Berrouschot et al ¹⁰	Ictus (129) Ictus (291)	81–650 300	PFA-100 Agregometría óptica	37 R primaria (24 h tras inicio de tratamiento): 7,2 R secundaria (3, 6 o 12 meses tras inicio del tratamiento): 4,1
Grotemeyer ¹¹	Ictus (82)	50, 100 y 200 (en DU)	RP	R primarias (2 h tras ingesta de AAS): • 500 mg y 200 mg: 10 • 100 mg: 20 • 50 mg: 30
Grotemeyer et al ¹² Grundmann et al ¹³	Ictus (180) Ictus (53) (estudio caso-control)	1.500 100	RP PFA-100	33 R en el grupo de casos (ictus al menos 3 días antes): 34 R en el grupo de controles (ictus al menos 24 meses antes): 0
Helgason et al ¹⁴	Ictus (113)	325 (escalada gradual de dosis hasta 1.300 en no respondedores)	Agregometría óptica	≤ 325 mg: 20,5, semi-R 650 mg: 3,7, semi-R 950 mg: 0,9, semi-R 1.300 mg: 0, R
Helgason et al ¹⁵	Ictus (306)	325 (escalada gradual de dosis hasta 1.300 en no respondedores)	Agregometría óptica	≤ 325 mg: 25,4, semi-R 1.300 mg: 8,2
Macchi et al ¹⁶ Tarján et al ¹⁷ Coma-Canella et al ¹⁸	Ictus (37) EAC (75) ECV estable (113)	160 200–325 100–300	PFA-100 Agregometría óptica PFA-100	24,3 34 32
Christiaens et al ¹⁹	ECV estable (50)	75–300	PFA-100	20 (en reposo). Aquellos que respondieron en reposo, el 22% fue R después del ejercicio
Dussaillant et al ²⁰ Friend et al ²¹ Gum et al ²²	ECV estable (99) ECV estable (56) ECV estable (325)	100–325 325 325	Agregometría óptica Agregometría óptica Agregometría óptica PFA-100	11,1 25 Agregometría: 5,5-R 23, 8-semi-R PFA-100: 9,5
Gum et al ²³ Kuliczowski et al ²⁴ Lee et al ²⁵ Macchi et al ²⁶ Pamuku et al ²⁷ Wang et al ²⁸ Buchanan et al ²⁹ Andersen et al ³⁰ Schwartz et al ³¹	ECV estable (326) ECV estable (205) ECV estable (468) ECV estable (98) EAC (105) EAC (422) CABG (289) IAM (202) IAM (190)	325 160 100 160 100–300 81–325 325 160 81–325 (tratamiento habitual) Posteriormente, período de lavado y se administra AAS en dosis de 325 (DU)	Agregometría óptica Agregometría óptica RPFA PFA-100 PFA-100 RPFA Tiempo de sangrado PFA-100 Agregometría óptica	5,2 20 27,4 29,6 19 23 54,7 35 R durante el tratamiento habitual del AAS: 9 R 2 h después de la ingesta de 325 mg de AAS en DU: 0,52

Tabla 1 (continuación)

Estudio	Características de los pacientes (n)	mg de AAS/día	Test empleado para medir la R	Prevalencia de la R al AAS (%)
Golanski et al ³²	CABG (24)	325	Agregometría óptica PFA-100	10.º día poscirugía: <i>Respuesta incompleta</i> : 25 <i>Respuesta débil</i> : 46 <i>No respondedores</i> : 16,5 1 mes poscirugía: <i>Respuesta incompleta</i> : 21 <i>Respuesta débil</i> : 4 <i>No respondedores</i> : 0 R en grupo de casos: 50
Yilmaz et al ³³	CABG (28) - estudio caso-control	Grupo de casos: 189 ± 100 Grupo de controles: 214 ± 90	PFA-100	R en grupo de control: 7,1
Chen et al ³⁴	ICP (151)	80–325	RPFA	19,2
Chen et al ³⁵	ICP (117)	80–325	RPFA	18,8
Tantry et al ³⁶	ICP (203) y trombosis con <i>stent</i> (20)	325	Agregometría óptica	0,4
Roller et al ³⁷	EAP (31)	100	Tromboelastografía PFA-100	40
Sane et al ³⁸	ICC (88)	325	Agregometría óptica PFA-100 Citometría de flujo	56,8
Christiaens et al ³⁹	ECV (97)	160	PFA-100	29,9
Stejskal et al ⁴⁰	EAC (103)	100	Agregometría óptica	55

AAS: ácido acetilsalicílico; CABG: injerto de *by-pass* arteri coronario; DU: dosis única; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; ICP: intervención coronaria percutánea; PFA: Platelet Function Analyzer; R: resistencia; RP: *ratio* de agregación plaquetaria; semi-R: semirresistencia.

Se han llevado a cabo varios metaanálisis^{47–50} que incluyen tanto estudios prospectivos como retrospectivos, para demostrar la asociación de resistencia con el AAS y mayor riesgo de eventos vasculares. Todos confirmaron el incremento de riesgo de aparición de nuevos eventos cardiovasculares en los pacientes no respondedores al AAS. Se observa también que esta asociación es mayor en los estudios no prospectivos que en los prospectivos (OR: 3,12; IC del 95%: 2,40–4,06 frente a OR: 1,75; IC del 95%: 1,35–2,28; $p=0,005$)⁵⁰.

Mecanismos relacionados con el fenómeno de resistencia al ácido acetilsalicílico

Existen determinados factores que pueden modificar la respuesta al AAS. Se pueden clasificar en factores que provocan que se alcancen niveles insuficientes del AAS en sangre (mecanismos farmacocinéticos) y factores que inducen una modificación en las vías metabólicas o dianas farmacológicas a través de las cuales el AAS ejerce su efecto antiagregante (mecanismos farmacodinámicos).

El tipo de formulación farmacéutica puede influir en la distinta biodisponibilidad del AAS. Alberts et al⁹ relacionan

la “formulación galénica del AAS” con una menor respuesta al AAS. En los pacientes a los que se les administró la formulación entérica la resistencia hallada fue de un 65 frente un 25% en los que se les administró la formulación normal.

Las “interacciones” medicamentosas también son otro factor importante en la reducción de la efectividad del tratamiento. Se ha hallado un porcentaje mayor de resistencia entre pacientes que toman *estatinas*¹⁸. Feher et al⁵¹ observaron que los pacientes en los que se halló resistencia al AAS estaban en tratamiento con esta clase de fármacos hipolipemiantes en mayor porcentaje que los pacientes respondedores al AAS (el 52 frente al 38%; $p<0,05$). Establecieron, por tanto, que la toma de estatinas de forma concomitante con AAS se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de resistencia al AAS (OR: 5,9; IC del 95%: 1,83–16,9; $p<0,005$).

Otro grupos de fármacos como los *AINE*, compiten con el AAS y bloquean el acceso del AAS a su lugar de unión en la enzima COX-1, disminuyendo así su acción antiagregante. Esta interacción se ha demostrado con el ibuprofeno y no, en cambio, con el diclofenaco y ciertos inhibidores selectivos de la enzima COX-2, como el rofecoxib⁵². También se ha

Tabla 2 Asociación entre resistencia al ácido acetilsalicílico y aparición de eventos cardiovasculares

Estudio	Características de los pacientes (n), mg del AAS/d Tipo de estudio Duración	Variables clínicas medidas	Frecuencia de eventos clínicos en pacientes con R y respuesta demostrada al AAS	Asociación entre R al AAS y eventos cardiovasculares: OR (IC del 95%); valor p
Berrouschot et al ¹⁰	Ictus (240) 300 mg (+clopidogrel en R) Prospectivo 1 año	Ictus recurrente	R al AAS: 3,3% S al AAS: 3,8%	0,8 (0,1–7,2); ns
Grotemeyer et al ¹²	Ictus (180) 1.500 mg Prospectivo 2 años	EvCV	R al AAS: 40% S al AAS: 4,4%	14,5 (5,2–40,9); <0,001
Grundmann et al ¹³	Ictus (53) 100 mg Grupo de caso-control > 2 años	Ictus, AIT	R al AAS: 100% S al AAS: 56,1%	19,7 (1,1–354,7); <0,05
Andersen et al ³⁰	IAM (71) 160 mg Prospectivo 4 años	EvCV	R al AAS: 36% S al AAS: 24%	1,8 (0,6–5,2); ns
Christiaens et al ³⁹	ECV estable (97) 160 mg Prospectivo 2,5 años	EvCV	R: 17% S: 13%	1,6 (0,8–1,7); ns
Pamukcu et al ²⁷	EAC (105) 100–300 mg Prospectivo 1 año	EvCV	R al AAS: 45% S al AAS: 11,7%	6,1 (2,0–18,5); <0,001
Pamucku et al ⁴³	EAC (234) 100–300 mg Prospectivo 2 años	EvCVM	R al AAS : 15,4% S al AAS: 11%	1,4 (0,6–3,6)
Gum et al ²³	ECV estable (326) 325 mg Prospectivo 679 ± 137 d	EvCV	Pacientes R: 24% Pacientes S: 10%	2,9 (0,9–9,3)
Stejskal et al ⁴⁰	EAC (103) 100 mg Prospectivo 4 años	EvCV	R al AAS: 88% S al AAS: 46%	8,5 (3,2–22,7)

Tabla 2 (continuación)

Estudio	Características de los pacientes (n), mg del AAS/d Tipo de estudio Duración	Variables clínicas medidas	Frecuencia de eventos clínicos en pacientes con R y respuesta demostrada al AAS	Asociación entre R al AAS y eventos cardiovasculares: OR (IC del 95%); valor p
Buchanan et al ²⁹	CABG (289) 325 mg Prospectivo 2 años	Eventos trombóticos o reoclusión de injerto	R al AAS 9,5% S al AAS: 6,9%	1,4 (0,6–3,4)
Poston et al ⁴⁵	CABG (225) 325 mg Prospectivo 1 mes	Reoclusión de injerto	R al AAS: 14,3% S al AAS: 6,2%	2,5 (0,9–7,2)
Yilmaz et al ³³	CABG (36) Grupo de casos: 189 ± 100 mg; Grupo de control: 214 ± 90 mg Grupo de caso-control Grupo de casos: 7,5 ± 3,9 años; grupo de control: 6,2 ± 2,5 años	Reoclusión de injerto	R al AAS: 87% S al AAS: 35%	9,0 (1,3–64,4)
Chen et al ³⁴	ICP (151) 80–325 mg (+clopidogrel) Prospectivo 6–8 h después de la ICP	Incidencia de mionecrosis miocárdica: elevaciones de CK-MB después de la ICP	R al AAS: 51,7% S al AAS: 24,6%	3,3 (1,4–7,6)
Chen et al ³⁵	ICP (117) 80–325 mg (+clopidogrel) Prospectivo 6–8 h después de ICP	Incidencia de mionecrosis miocárdica: elevaciones de CK-MB después de la ICP	R al AAS: 45,5% S al AAS: 17,9%	3,8 (1,4–10,3)
Mueller et al ⁴⁶	EAP con angioplastia (100) 100 mg Prospectivo 1,5 años	Reoclusión en angioplastia	R al AAS: 12,3% S al AAS: 0%	10,5 (0,6–187,5)
Eikelboom et al ⁴⁴	EvCV (976) Rango de dosis del AAS desconocido Grupo de caso-control 5 años	EvCV	NR	1,8 (1,2–2,7) ^a

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; CABG: injerto de *by-pass* arteri coronario; CK-MB: creatinin-kinasa subtipo MB; d: días; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; EvCV: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares (fatales y/o no fatales); IC: intervalo de confianza; ICP: intervención coronaria percutánea; NR: no revelado; OR: *odds ratio*; R: resistencia; S: sensibilidad.

^aOR del cuartil mayor y menor de los valores de 11 dehidro-TXB2 urinarios.

demostrado que la ingesta de *inhibidores de la bomba de protones* reduce la biodisponibilidad del AAS por una mayor acción de las esterasas de la mucosa gastrointestinal sobre el AAS, lo que produce una menor absorción de éste⁵³. Sin embargo, en otro estudio⁵⁴ realizado posteriormente se observó que el omeprazol no afectaba de forma significativa a la biodisponibilidad del AAS, así como al efecto antiagregante plaquetario. Por tanto, parece ser que se trata de una interacción de escasa relevancia clínica a pesar del uso conjunto muy frecuente de ambos fármacos en la práctica clínica.

Se han descrito “rutas alternativas de formación de TXA₂” a través de la enzima COX-2, además de la vía plaquetaria en la que interviene la enzima COX-1^{56,57}. La enzima COX-2 es sintetizada principalmente en células nucleadas, como los monocitos, los macrófagos y nuevas plaquetas formadas en respuesta a estímulos inflamatorios, las cuales son capaces de sintetizar rápidamente esta enzima⁴⁴. Se requieren dosis mayores del AAS y mayor frecuencia de administración para inhibir esta isoenzima y así producir un efecto antiinflamatorio, analgésico y anti-pirético. Se cree que en determinadas situaciones inflamatorias las células nucleadas podrían sintetizar determinadas cantidades de PGH₂, precursora del TXA₂, a través de la enzima COX-2, la cual no es inhibida en las dosis de AAS empleadas habitualmente para conseguir un efecto antiagregante^{44,55}. Esta misma síntesis podría suceder a partir de la enzima COX-2 expresada en las plaquetas⁵⁶.

Por otra parte, la PGH₂ es precursora de PGD₂, PGF₂α y PGI₂³. La PGI₂ presenta una acción vasodilatadora y antiagregante. Se ha postulado que dosis elevadas de AAS podrían inhibir suficientemente la producción de PGI₂ como para atenuar su efecto antiagregante, aunque no ha podido demostrarse todavía de una forma convincente⁵⁸.

Zimmermann et al⁵⁹ también demuestran una inducción de la isoforma de la enzima COX-2 plaquetaria inmunorreactiva en pacientes que han sido sometidos a un *by-pass* arteri coronario y son tratados con 100 mg de AAS. En otro ensayo anterior se demuestra que un “aumento del *turnover* plaquetario”⁶⁰ después del *by-pass* arteri coronario puede explicar la ineffectividad de bajas dosis de AAS, ya que la síntesis de TXA₂ plaquetario debe ser bloqueada al menos en un 10% para una inhibición plaquetaria de forma eficiente. Por tanto, el AAS, de corta semivida plasmática, no sería capaz de inhibir esta síntesis en las nuevas plaquetas formadas.

De la misma forma, se postula la existencia de mutaciones genéticas que pueden explicar el fenómeno de resistencia al AAS. Se han descrito “polimorfismos o mutaciones en el gen de la enzima COX-1” que puedan favorecer la resistencia al AAS⁶¹.

Asimismo, se han descrito diferencias en la actividad del “receptor de fibrinógeno GPIIb/IIIa en relación con el polimorfismo del alelo P1^{A1,A2}”⁶² que codifica la subunidad GPIIb de dicho receptor. De esta forma, aquellas plaquetas homocigotas para el alelo P1^{A1} se han relacionado con una mayor resistencia al AAS^{62,63} a diferencia de las plaquetas que presentan al menos un alelo P1^{A2}. Sin embargo, otros autores discuten estas conclusiones, encontrando una mayor resistencia al efecto del AAS en los pacientes portadores de al menos un alelo P1^{A2}, así como un mayor riesgo de eventos trombóticos⁶⁴⁻⁶⁷.

Otros estudios relacionan niveles elevados en sangre del “factor de Von Willebrand”⁶⁸, de “P-selectina”³⁰ o de

“ADP”⁶⁹ con mayor resistencia al AAS. Una mayor sensibilidad de las plaquetas al “colágeno”⁷⁰ también puede estar relacionada con la resistencia al AAS.

Por otra parte, se han encontrado niveles elevados del isoprostano “8-iso-PGF₂α” en pacientes con angina inestable⁷¹ y fumadores^{72,73}. Estos compuestos, similares a la PGF₂, se originan a partir del AA a través de la peroxidación lipídica catalizada por radicales libres de oxígeno. Se trata de potentes vasoconstrictores que amplifican la respuesta de las plaquetas y, por tanto, podrían estar implicados en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. De esta forma, muchos estudios demuestran una asociación significativa^{18,20,40,74-76}, o una tendencia, pero no significativa³⁷ entre la resistencia al AAS y el “hábito de fumar”. Sin embargo, se han encontrado resultados contradictorios. Davis et al⁷⁴ llevan a cabo un ensayo aleatorizado doble ciego en 30 fumadores con enfermedad arteri coronaria en el que se compara el efecto de 150 mg, 300 mg de AAS o placebo sobre el *ratio* de agregación plaquetaria antes y después de fumar. En el grupo de placebo el *ratio* de agregación plaquetaria hallado fue de 0,77 y de 0,72 antes y después de fumar, valores que no se alteraron tras la administración de ambas dosis de AAS.

Dentro de los posibles factores de riesgo no modificables, se ha relacionado el “sexo femenino” con la resistencia al AAS^{9,21,25,35,39}. Otros autores han encontrado una posible relación con la “edad”^{9,22,25}.

Se han descrito determinadas situaciones clínicas en las que existe un mayor nivel de reactividad plaquetaria. De esta forma, la “dislipemia y obesidad”^{18,21,37,38,40}, así como la “diabetes” de tipo I y II^{37,38,40,77-80}, se pueden acompañar de una menor respuesta al efecto antiagregante. En algunos de estos estudios esta tendencia no es estadísticamente significativa, quizás por el pequeño tamaño muestral, con lo que resulta difícil llegar a resultados concluyentes. Estos datos sugieren que puede existir asociación entre el síndrome metabólico y la resistencia al tratamiento antiplaquetario.

También se ha asociado la “hipertensión arterial”^{16,38} como factor de riesgo y se ha descrito casi el doble de resistencia al AAS en pacientes con síndromes coronarios agudos complicados con neumonía respecto a aquéllos sin “complicaciones respiratorias”⁸¹.

Asimismo, la liberación de catecolaminas en ciertas situaciones, como el “estrés” o el “ejercicio”^{19,82,83}, produce una activación plaquetaria y disminuye la efectividad del AAS.

Se observa también una mayor resistencia al AAS en pacientes con “enfermedad cardíaca isquémica”^{18,40} e “insuficiencia cardíaca congestiva”³⁸.

Manejo de pacientes con resistencia al ácido acetilsalicílico

El manejo clínico de este fenómeno está aún en investigación. Aunque la medida de la agregación plaquetaria por test bioquímicos es una opción para detectar inicialmente a los pacientes no respondedores al AAS, no se ha estandarizado hoy en día cuál es el método más adecuado para identificar a estos pacientes, así como la correlación de los

resultados obtenidos con la aparición de eventos cardiovasculares y su relación coste-efectividad. Por tanto, hoy en día no se recomienda su empleo como estrategia diagnóstica en la práctica clínica habitual.

Sin embargo, ante una sospecha de ineffectividad al tratamiento con AAS, el primer paso es descartar una falta de “adherencia” antes que diagnosticar a un paciente como resistente, aun con resultados indicativos de ello según las pruebas de agregación plaquetaria^{17,31,84}. Si, por el contrario, el paciente es un buen cumplidor, y se descartan otros motivos de ineffectividad del tratamiento (como por ejemplo la presencia de interacciones medicamentosas), se podrían contemplar las siguientes opciones para contrarrestar este fenómeno, así como las consecuencias clínicas que se derivan de ello.

Aumento de dosis del ácido acetilsalicílico

Existe evidencia de que dosis de 75 a 150 mg son tan eficaces en inhibir la agregación plaquetaria y disminuir eventos cardiovasculares² como dosis mayores, con la ventaja de producir menos efectos adversos gastrointestinales ya que estos son dosis-dependiente.

Sin embargo, varios estudios sugieren que un aumento de dosis^{5,9,11,14,15,25,40,85} podría ser suficiente para el manejo clínico de aquellos pacientes resistentes al tratamiento o con presencia de factores de riesgo que pueden hacer sospechar una posible resistencia.

Un aspecto importante para tener en cuenta es que un aumento de dosis conlleva una mayor tasa de efectos adversos, en especial gastrointestinales y, por consecuencia, de posibles abandonos del régimen terapéutico. Se recomienda, por tanto, prescribir siempre la dosis mínima que sea efectiva².

Adición de otros fármacos antiagregantes

La adición de una tienopiridina, como clopidogrel, ticlopidina (actualmente en desuso por producir mayor incidencia de neutropenia y supresión de médula ósea) o los nuevos antagonistas orales del receptor GPIIb/IIIa, actúa bloqueando otras rutas alternativas de agregación plaquetaria diferentes al AAS.

Las tienopiridinas inhiben la unión del ADP a su receptor plaquetario y, por tanto, la activación del complejo GPIIb/IIIa mediada por ADP, quedando inhibida de esta forma la agregación plaquetaria por otra vía distinta a la empleada por el AAS. La adición de clopidogrel al AAS ha demostrado ser superior al tratamiento en monoterapia con AAS en las indicaciones de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST⁸⁶, incluyendo pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea con colocación de *stent*⁸⁷ y síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST⁸⁸. Por tanto, la adición de otro antiagregante plaquetario al tratamiento con AAS podría constituir una estrategia de tratamiento en pacientes resistentes al AAS.

Sin embargo, esta opción de doble antiagregación no ha sido específicamente evaluada en ningún ensayo clínico. Por otra parte, no hay que olvidar que también se ha observado el desarrollo de resistencia al clopidogrel, asociada con un

mayor riesgo de eventos aterotrombóticos⁸⁹⁻⁹¹ y que además puede ser a ambos fármacos (clopidogrel y AAS)⁹².

Discusión

Se ha encontrado una gran variabilidad en la prevalencia de resistencia al AAS en los estudios revisados. Esta dispersión se puede explicar, entre otros motivos, por la falta de uniformidad encontrada en el método para definir la resistencia al AAS, la cual se mide a través de diferentes pruebas de agregación plaquetaria. Asimismo, aun empleando la misma técnica, no existe uniformidad en el valor de referencia empleado a partir del cual clasifican a los pacientes como resistentes o no respondedores al AAS.

Los métodos que se emplean para medir la agregación *in vitro* son mayoritariamente los siguientes: agregometría óptica, PFA-100 y RPFA. Harrison et al⁸ observaron una mayor sensibilidad para detectar pacientes resistentes con los métodos PFA-100 y RPFA. Sin embargo, resaltó la falta de correlación hallada entre estas pruebas frente a agregometría óptica ($\kappa=0,16$; IC del 95%: $-0,08$ a $0,39$; $p=0,11$ y $\kappa=0,09$; IC del 95%: $-0,12$ a $0,30$; $p=0,32$, respectivamente), así como entre ambas ($\kappa=0,14$; IC del 95%: $-0,08$ a $0,36$; $p=0,15$). Otros estudios confirman también la escasa concordancia entre los resultados de distintos métodos y la capacidad diagnóstica del fenómeno denominado resistencia al AAS^{93,94}.

Hay que considerar también que el diagnóstico de un paciente como resistente al AAS según una técnica que mide los efectos de ésta sobre el AA no es del todo preciso, puesto que ha postulado la existencia de otros mecanismos cardioprotectores del AAS independientes de esta vía de activación plaquetaria⁵.

Pero a pesar de que se hayan encontrado muchas dificultades para definir que un paciente es resistente al AAS desde un punto de vista bioquímico, según la mayoría los estudios, esta falta de respuesta se traduce en la disminución de su eficacia protectora frente a eventos cerebrovasculares y cardiovasculares.

Sin embargo, aunque parece lógica esta asociación, no está del todo establecida la relevancia clínica de este fenómeno. Hay que tener en cuenta también las siguientes limitaciones de los ensayos clínicos: pequeño tamaño muestral, diferente tiempo transcurrido desde la ingesta del AAS y toma de muestra para realizar el estudio de resistencia y heterogeneidad de la población incluida quienes pueden requerir un grado distinto de agregación plaquetaria para conseguir el efecto protector del AAS. En este contexto, es conocido el estado protrombótico que se puede dar en diferentes situaciones clínicas, como síndrome coronario agudo, en el que es necesaria una mayor antiagregación para contrarrestar esta situación clínica.

Otro factor para tener en cuenta es el cumplimiento terapéutico en los ensayos clínicos. En los estudios en los que no se haya controlado esta variable^{13,23,27,40,43-45} la asociación entre una actividad antiagregante disminuida con el fenómeno de resistencia al AAS y aparición de eventos clínicos puede quedar sobredimensionada en muchos de los casos.

Adicionalmente, nos cuestionamos si la resistencia al AAS es variable o es un valor absoluto en el tiempo.

Por último, hay que considerar que la trombosis inducida por las plaquetas no es el único mecanismo implicado en los

procesos aterotrombóticos. Se ha demostrado que el tratamiento crónico con AAS se asocia con una reducción progresiva de la sensibilidad plaquetaria a ésta y, por tanto, una menor eficacia del tratamiento⁹⁵.

La identificación de pacientes resistentes al tratamiento antiagregante sería recomendable en la práctica clínica. Sin embargo, al no existir un método de diagnóstico de referencia, todavía no se puede recomendar el empleo de rutina de estas técnicas.

Asimismo, la identificación de los factores que pueden influir en una disminución de la efectividad del tratamiento es importante para ayudar a optimizarlo de una forma individual. Las estrategias por seguir para contrarrestar esta antiagregación disminuida pueden ser las siguientes: aumento de dosis del AAS, terapia dual junto con otros agentes antiplaquetarios o modificación de determinados factores de riesgo, tales como la obesidad, la diabetes y el hábito de fumar. Sin embargo, estas medidas no han sido ampliamente investigadas en esta población de pacientes resistentes.

Es necesario el desarrollo de más estudios que aclaren todos los supuestos anteriores para establecer recomendaciones más claras para el manejo clínico de la resistencia al AAS de forma que se pueda conseguir el objetivo terapéutico del tratamiento con este antiagregante plaquetario en todos los pacientes de riesgo cardiovascular elevado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308:81-6.
2. 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;324:71-6.
3. Vane JR, Bakhle YS, Botting M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1998;38:97-120. *Health & Medical Complete*. p.97.
4. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio E, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:230-5.
5. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: The relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2004;126:234S-64S.
6. Pamuckcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23:213-22.
7. Michelson AD. Methods for the measurement of platelet function. *Am J Cardiol*. 2009;103:20A-6A.
8. Harrison P, Segal H, Blasbery K, Furtado CH, Silver L, Rothwell PM. Screening for aspirin responsiveness after transient isquemic attack and stroke: Comparison of 2 point-of-care platelet function test with optical aggregometry. *Stroke*. 2005;36:1001-5.
9. Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BJ, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet effect of aspirin in patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2004;35:175-8.
10. Berrouschot J, Schwetlick B, Von Twickel G, Fisher C, Uhlemann H, Siegemund T, et al. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:31-5.
11. Grotemeyer KH. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res*. 1991;63:587-93.
12. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-year follow-up of aspirin responder and aspirin non-responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res*. 1993;71:397-403.
13. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol*. 2003;250:63-6.
14. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke*. 1993;24:345-50.
15. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke*. 1994;25:2331-6.
16. Macchi L, Petit E, Brizard A, Gil R, Neau P. Aspirin resistance in vitro and hypertension in stroke patients. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1710-3.
17. Tarján J, Salamon A, Jáger R, Poór F, Barczy V, Dinnyés J, et al. The rate of acetylsalicylic acid non-respondents among patients hospitalized for acute coronary disease, previously undergoing secondary salicylic acid prophylaxis. *Orv Hetil*. 1999;140:2339-43 [Artículo en húngaro] Resumen.
18. Coma-Canella I, Velasco A, Castano S. Prevalence of aspirin resistance measured by PFA-100. *Int J Cardiol*. 2005 71-6.
19. Christiaens L, Macchi L, Herpin D, Coisne D, Duplantier C, Allal J, et al. Resistance to aspirin in vitro at rest and during exercise in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Thromb Res*. 2003;108:115-9.
20. Dussallant G, Zapata M, Fardella P, Conte G, Cuneo MV. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients. *Rev Med Chile*. 2005;133:409-17.
21. Friend M, Vucenik I, Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia. *BMJ*. 2003;326:82-3.
22. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio E, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:230-5.
23. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:961-5.
24. Kulickowski W, Halawa B, Korolko B, Mazurek W. Aspirin resistance in ischaemic heart disease. *Kardiol Pol*. 2005;62:14-25 [Artículo en polaco]. Resumen.
25. Lee P-Y, Chen W-H, Ng W, Cheng X, Kwok J Y-Y, Tse H-F, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2005 723-7.
26. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, Sorel N, Ragot S, Allal J, et al. Resistance in vitro to low dose aspirin is associated with platelet P1A1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/Ila) and C-5T Kozak (GP Iba) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1115-9.
27. Pamucku B, Oflaz H, Oncul A, Umman B, Mercanoglu F, Ozcan M, et al. The role of aspirin resistance on outcome in patients with acute coronary syndrome and the effect of clopidogrel therapy in the prevention of major cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:103-10.
28. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monbouquette R, Reisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra Rapid Platelet Function Assay-ASA. *Am J Cardiol*. 2003;92:1492-4.

29. Buchanan MR, Schwartz L, Bourassa M, Brister SJ, Peniston CM, BRAT investigators. Results of the BRAT study: A pilot study investigating the possible significance of ASA nonresponsiveness on the benefits and risks of ASA on thrombosis in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Can J Cardiol*. 2000;16:1385–90.
30. Andersen K, Hurlen M, Arnesen H, Seljeflot I. Aspirin non-responsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2003;108:37–42.
31. Schwartz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K, De Franco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95:973–5.
32. Golanski J, Chlopicki S, Golanski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Watala C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient. *Ther Drug Monit*. 2005;27:484–490.
33. Yilmaz MB, Balbay Y, Caldir V, Ayaz S, Guray Y, Guray U, et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary bypass: Possible role of aspirin resistance. *Thromb Res*. 2005;115:25–9.
34. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, Tse H-F, Lau Ch-P. 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.
35. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, Kwok Y-T, Cheng X, Lee S W-L, et al. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96:760–3.
36. Tantry US, Bliden KP, Gurbel PA. Overestimation of platelet aspirin resistance detection by thrombelastograph platelet mapping and validation by conventional aggregometry using arachidonic acid stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1705–9.
37. Roller RE, Dorr A, Ulrich S, Pilger E. Effect of aspirin treatment in patients with peripheral arterial disease monitored with the platelet function analyzer PFA-100. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002;13:277–81.
38. Sane DC, McKee SA, Malinin AI, Serebruany VL. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Am J Cardiol*. 2002;90:893–5.
39. Christiaens L, Ragot S, Mergy J, Allal J, Macchi L. Major clinical vascular events and aspirin-resistance status as determined by the PFA-100 method among patients with stable coronary artery disease: A prospective study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:235–9.
40. Stejskal D, Václavík J, Lacnáč B, Proskova J. Aspirin resistance measured by cationic propyl gallate platelet aggregometry and recurrent cardiovascular events during 4 years of follow-up. *Eur J Intern Med*. 2006;17:349–54.
41. Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, Van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J*. 2007;153:175–81.
42. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, Vermeylen J, Cerletti C, De Gaetano G. Response variability to aspirin as assessed by the platelet function analyzer (PFA)-100. *Thromb Haemost*. 2008;99:14–26.
43. Pamucku B, Oflaz H, Onur I, Oncul A, Ozcan M, Umman B, et al. Clinical relevance of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease: A prospective follow-up study (PRO-SPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:187–92.
44. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation*. 2002;105:1650–5.
45. Poston RS, Gu J, Brown JM, Gammie JS, White C, Nie L, et al. Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:122–30.
46. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost*. 1997;78:1003–7.
47. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, Van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med*. 2007;167:1593–9.
48. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:195–8.
49. Reny JL, De Moerloose P, Dauzat M, Fontana P. Use of the PFA-100 closure time to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008;6:444–50.
50. Crescente M, Di Castelnuovo A, Iacovello L, De Gaetano G, Cerletti CH. PFA-110 closure to predict cardiovascular events in aspirin-treated cardiovascular patients: A meta-analysis of 19 studies comprising 3,003 patients. *Thromb Haemost*. 2008;99:1129–31.
51. Feher G, Koltai K, Papp E, Alkonyi B, Solyom A, Kenyeres P, et al. Aspirin resistance: Possible roles of cardiovascular risk factors, previous disease history, concomitant medications and haemorrhological variables. *Drugs Aging*. 2006;23:559–67.
52. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor SC, Cucchiara AJ, De Marco S, Tournier B, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Eng J Med*. 2001;345:1809–17.
53. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367:606–617.
54. Iñarraea P, Esteve F, Cornudella R, Lanás A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:242–6.
55. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin?: Could it be thromboxane A₂? *Circulation*. 2002;105:1620–2.
56. Weber AA, Zimmermann KC, Meyer-Kirchrath J, Schör K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *The Lancet*. 1999;353:9156.
57. Cipollone F, Patrignani P, Greco A, Panara MR, Padovano R, Cuccurullo F, et al. Differential suppression of thromboxane biosynthesis by indobufen and aspirin in patients with unstable angina. *Circulation*. 1997;96:1109–16.
58. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode Ch, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:963–80.
59. Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber A-A, Gams E, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2003;108:542–7.
60. Zimmermann N, Kienzle P, Weber A-A, Winter J, Gams E, Schör K, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:982–4.
61. Halushka MK, Walker LP, Halushka PV. Genetic variation in cyclooxygenase 1: Effects on response to aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:122–30.
62. Cooke GE, Bray PF, Hamlington JD, Pham DM, Goldschmidt-Clermont PJ. P1^{A2} polymorphism and efficacy of aspirin. *The Lancet*. 1998;351:1253.
63. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, Mascelli MA, Hendrix C, Coleman L, et al. Platelet GP IIIa P1(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*. 2000;101:1013–8.

64. Undas A, Sanak M, Musial J, Szczeklik A. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphism, aspirin, and thrombin generation. *The Lancet*. 1999;353:982–3.
65. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman S, Kickler T, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334:1090–4.
66. Bray PF. Platelet glycoprotein polymorphisms as a risk factors for thrombosis. *Curr Opin Hematol*. 2000;7:284–9.
67. Szczeklik A, Sanak M, Undas A. Platelet glycoprotein IIb/IIIa P1A polymorphism and effects of aspirin on thrombin generation. *Circulation*. 2001;103:E33–4.
68. Chakroun T, Gerotziafas G, Robert F, Lecrubier CH, Samama MM, Hatmi M, et al. In vitro aspirin resistance detected by PFA-100™ closure time: Pivotal role of plasma Von Willebrand factor. *Br J Hematol*. 2004;124:80–5.
69. Borna C, Lazarowski E, Van Heusden C, Öhlin H, Erlinge D. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. *Thrombosis Journal*. 2005;3:10.
70. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, Kambayashi J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke*. 2000;31:591–5.
71. Cipollone F, Ciabattini G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, et al. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation*. 2000;102:1007–13.
72. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano M, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F_2 -isoprostanes) in smokers. *N Engl J Med*. 1995;332:1198–1203.
73. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*. 1996;94:19–25.
74. Davis JW, Hartman CR, Lewis Jr HD, Shelton L, Eigenberg DA, Hassanein KM, et al. Cigarette smoking: Induced enhancement of platelet function: Lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med*. 1985;105:479–483.
75. Hung J, Lam J, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92:2432–2436.
76. Weber AA, Liesener S, Schanz A, Hohlfield T, Schrör K. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin resistance. *Platelets*. 2000;11:177–82.
77. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin): Its relation to metabolic control. *Thromb Res*. 2004;113:101–13.
78. Fateh-Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2005;42:99–103.
79. Mori TA, Vandongen R, Douglas AJ, McCulloch RK, Burke V. Differential effect of aspirin on platelet aggregation in IDDM. *Diabetes*. 1992;41:261–6.
80. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:907–11.
81. Modica A, Karlsson F, Moos T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *J Thromb Haemost*. 2007;5:507–11.
82. Larsson PT, Wallén NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation*. 1994;89:1951–7.
83. Pamukcu B, Oflaz H, Acar RD, Umman S, Koylan N, Umman B, et al. The role of exercise on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease: Exercise induces aspirin platelet activation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005;20:17–22.
84. Cotter G, Shemesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A, Milo O, et al. Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J*. 2004;147:293–300.
85. Tohgi H, Konno S, Tamura K, Kimura B, Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke*. 1992;23:1400–1403.
86. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494–502.
87. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–33.
88. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352:1179–89.
89. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CHM. Response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107:2908–13.
90. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Schechter M, Bienart R, Goldenberg I, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:3171–5.
91. Müller I, Besta F, Schulz CH, Massberg S, Schöning A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost*. 2003;89:783–7.
92. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, De Lao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The role of dual drug resistance. *Am Coll Cardiol*. 2006;47:27–33.
93. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisaitis DA, Diodati JG. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28:1702–8.
94. Frelinger AL, Li Y, Linden MD, Tarnow I, Barnard MR, Fox ML, et al. Aspirin 'resistance': Role of pre-existent platelet reactivity and correlation between tests. *J Thromb Haemost*. 2008;6:2035–44.
95. Pulcinelli FM, Pignatelli P, Celestini A, Riondino S, Gazzaniga PP, Violi F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:979–84.