

# **Variabilidad de la respuesta terapéutica, falla terapéutica y resistencia al Ácido acetil salicílico. ¿Es la cronofarmacología una de las causas de resistencia?**

Revisión narrativa de la literatura

Ciclo Metodología Científica II-2017

Acherbo, Jessica

Berriel, Lorena

De María, Fabiana

De Santis, Agustina

Delgado, Laura

Novo, Solana

Orientadores: Gustavo Tamosiunas, Noelia Speranza y Camila Ramos.

Departamento de Farmacología y Terapéutica

Facultad de Medicina, UDELAR.

Grupo 60



## **Índice**

Resumen .....	2
Introducción.....	3
Definición y mecanismo de acción.....	3
Efectos farmacológicos.....	4
Farmacocinética del AAS.....	4
Reacciones adversas .....	5
Interacciones farmacológicas del AAS.....	6
Indicaciones del AAS .....	7
Eficacia y fallo terapéutico de los tratamientos .....	7
Métodos diagnósticos de resistencia al AAS.....	9
Objetivo general del trabajo .....	10
Metodología.....	10
Resultados.....	10
Información general:.....	11
Cronobiología: .....	12
Cronofarmacología: .....	12
Efectividad:.....	13
Laboratorio: .....	16
Referencias Bibliográficas:.....	19
Agradecimientos:.....	22
Anexos:.....	22

Variabilidad de la respuesta terapéutica, falla terapéutica, y resistencia al AAS. ¿Es la cronofarmacología una de las causas de resistencia? Revisión narrativa de la literatura.

*Acherbo J<sup>1</sup>, Berriel L<sup>1</sup>, De María F<sup>1</sup>, De Santis A<sup>1</sup>, Delgado L<sup>1</sup>, Novo S<sup>1</sup>, Ramos C<sup>2</sup>, Speranza N<sup>3</sup>, Tamosiunas G<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup> Estudiantes de pregrado del Ciclo Metodología científica II.

<sup>2</sup> Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

<sup>3</sup> Profesora Agregada del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

<sup>4</sup> Profesor Titular del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

## **Resumen**

El Ácido acetil salicílico (AAS) a bajas dosis (50-325 mg/día) es uno de los fármacos más prescrito para la prevención cardiovascular secundaria. A pesar de esto existen pacientes que no ven beneficiados con este tratamiento. La variabilidad en la respuesta y por tanto los casos de falta de respuesta terapéutica, podría deberse a diversos factores como la falta de adherencia al tratamiento, interacciones farmacológicas, factores genéticos entre otros. El objetivo del trabajo es describir la relación entre la resistencia al AAS y la influencia de los ritmos biológicos sobre la respuesta farmacoterapéutica a éste.

Para llevar a cabo el estudio se realizaron dos búsquedas bibliográficas en la base de datos PubMed que se agruparon según el área de conocimiento que desarrollaban en 5 categorías: cronobiología, cronofarmacología, información general sobre resistencia al AAS, efectividad del AAS y pruebas de laboratorio.

Se analizaron 28 trabajos en los que se estudian los conceptos de variabilidad, falla terapéutica y resistencia. Se describen los mecanismos posibles de esta última y también la evidencia sobre la relación entre la resistencia y la cronofarmacología.

Se concluye que no existe consenso en cuanto al concepto de resistencia y que aún no existen métodos paraclínicos universalmente aceptados para su diagnóstico. Todo esto dificulta el abordaje terapéutico de estas situaciones.

Es necesario continuar investigando sobre la resistencia al AAS y métodos paraclínicos que puedan cuantificarla para poder mejorar las estrategias terapéuticas en estos pacientes que no responden al tratamiento.

Palabras clave: resistencia, cronobiología, cronofarmacología, falla terapéutica, efectividad, eficacia.

## **Introducción**

### **Definición y mecanismo de acción**

El AAS es uno de los fármacos más antiguos conocidos en el mundo. Se utilizó primariamente por sus efectos analgésicos y antipiréticos y posteriormente se conocieron sus propiedades antiagregantes<sup>1</sup>.

El AAS es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que pertenece al grupo de los salicilatos. Los AINE son inhibidores de la actividad de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>). AAS inhibe a dichas enzimas de manera irreversible, provocando acetilación en el residuo serina. Éstas enzimas son las encargadas de metabolizar el ácido araquidónico, fosfolípido presente en todas las membranas celulares del organismo y precursor de eicosanoides, mediante un mecanismo de ciclooxidación y peroxidación generando como producto final prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Estos productos finales se unen a diferentes tipos receptoriales teniendo diversas funciones biológicas (tabla 1). Los principales efectos farmacológicos del AAS son antiagregante, antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Actualmente se utiliza más por su efecto antiagregante que por el resto de sus efectos.<sup>2</sup>

La síntesis de PG ocurre en diversos órganos y tejidos siempre y cuando estén presentes las enzimas encargadas de su producción.<sup>3</sup> Tienen funciones bien conocidas, participan en la inflamación, provocando vasodilatación aguda, aumento de la permeabilidad vascular, e infiltración de leucocitos y células fagocíticas. Los TX, fundamentalmente el TX A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), es un potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario.

A nivel vascular, en el endotelio se producen múltiples PG, principalmente la PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y 6-ceto-PGE<sub>1</sub>, cuya función es producir vasodilatación y antiagregación. La acción vasodilatadora de estas sustancias es de esencial importancia para mantener la permeabilidad de las arteriolas precapilares, esfínteres y vénulas poscapilares ante la acción de los distintos vasoconstrictores circulantes.

En el pulmón las principales prostaglandinas liberadas son la PGF<sub>2</sub> formada sobre todo en el parénquima pulmonar con efecto broncoconstrictor y aumento de la secreción bronquial. La PGE<sub>2</sub>, sintetizada en el árbol bronquial, posee un efecto broncodilatador y al parecer disminuye la secreción bronquial.

En el sistema vascular renal la PGE<sub>2</sub>, la PGI<sub>2</sub> y la PGD<sub>2</sub> son vasodilatadoras, aumentan el flujo sanguíneo promoviendo la diuresis y la eliminación de sodio (Na<sup>+</sup>) y potasio (K<sup>+</sup>), y provocan la liberación de renina mediante acción directa sobre las células yuxtaglomerulares. En general, la producción de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> aumenta al estar disminuido el flujo sanguíneo renal, como en situaciones de hipovolemia, deshidratación, o grandes quemados. La acción combinada de las diversas PG es regular la resistencia vascular renal. Por esta razón, la inhibición farmacológica de la ciclooxigenasa resulta perjudicial en las personas cuya función renal esté alterada debido a un bajo volumen circulante o a niveles altos de angiotensina II pudiendo ocasionar un insuficiencia renal aguda (IRA).

En el sistema nervioso las PG parecen desempeñar un papel importante en el control homeostático

de la temperatura, ya que la misma puede aumentar frente a la producción de pirógenos endógenos como las PG y diversas sustancias. Por otra parte, la PGI<sub>2</sub> mediante su unión a nociceptores, son importantes en la transmisión de información dolorosa vía ascendente responsable del dolor de diversos estímulos.

En el aparato reproductor femenino están a nivel del endometrio, en el líquido amniótico, en donde varía la concentración de éstas, según el estado hormonal. Los inhibidores de la ciclooxigenasa prolongan el tiempo de gestación, detienen el parto prematuro y aumenta la duración del parto a término. Esto ha permitido sugerir un posible papel de las PG como inductor fisiológico del parto o, al menos, como factor de ayuda en las contracciones provocadas por la oxitocina.

A nivel gastrointestinal las PG tipo E y F, actúan como vasodilatadores en la mucosa, incrementan la producción de moco y bicarbonato, ejerciendo así efectos protectores ante acciones lesivas de agentes ulcerativos.

Las COX tienen localización y funciones diferentes. La isoforma COX<sub>1</sub> se expresa de manera constitutiva, ya que su gen se transcribe de forma estable y continua, y es responsable de la síntesis de eicosanoides implicados en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas. Por otra parte, la isoforma COX<sub>2</sub> es producto de un gen con alta regulación que cataliza la producción local de PG en condiciones fisiológicas y patológicas. Su producción es inducida por mediadores asociados con la inflamación y crecimiento celular y tiene un papel esencial en la inflamación, el dolor y la fiebre. En condiciones basales es muy restringida su producción excepto en sistema nervioso central (SNC), conducto deferente, los túbulos renales y en el endotelio, sitio en el cual sintetiza prostaciclina vasodilatadora.

El AAS tiene gran selectividad por la isoforma COX<sub>1</sub>. A nivel plaquetario, esta enzima es la encargada de la síntesis de TxA<sub>2</sub>, lo que determina que AAS produzca un efecto antiagregante. Este efecto se logra con dosis bajas de AAS (50-325 mg), ya que a dosis mayores (500-1500 mg diarios) se pierde la selectividad y se produce también inhibición de la isoforma COX<sub>2</sub> endotelial, la cual produce PGI<sub>2</sub>, que como fue mencionado, tiene acciones antiagregantes y vasodilatadoras. Es importante el balance entre los derivados de las COX para el mantenimiento de la fisiología sanguínea, y por tanto cualquier trastorno del equilibrio PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub> desencadena el comienzo de la formación de trombos.

### **Efectos farmacológicos**

Como se mencionó, los principales efectos farmacológicos del AAS son antiagregante, antiinflamatorio, analgésico y antipirético y aparecen en forma dosis dependiente: a dosis bajas (50-350 mg) AAS tiene una importante acción antiagregante plaquetaria, a dosis intermedias (500-1000 mg), al acetilar de forma irreversible las COX es útil para el alivio sintomático de algunos tipos de dolor y tiene efecto antipirético y a dosis altas (1000-1500 mg diarios) tiene acción antiinflamatoria debido fundamentalmente a la inhibición de la isoforma COX<sub>2</sub>.<sup>2</sup>

### **Farmacocinética del AAS**

El AAS se administra por vía oral, se absorbe fundamentalmente en la porción alta del duodeno y también en el estómago, mediante difusión pasiva por tener un pH de 3,5 y estar no ionizado a ese pH, lo cual le permite atravesar fácilmente las membranas plasmáticas.

Los alimentos disminuyen la velocidad de absorción.

Existen preparados con o sin cubierta entérica que difieren fundamentalmente en el tiempo que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ).

El efecto antiagregante se produce a nivel presistémico en la circulación portal, ya que en su primer paso hepático la mayor parte del fármaco se desacetila a ácido salicílico, esto determina que su efecto antiagregante sea independiente de la biodisponibilidad sistémica.

Se distribuye en todos los tejidos corporales y líquidos celulares por procesos pasivos dependientes del pH, incluida la leche materna, líquido sinovial y barrera feto-placentaria. Su volumen de distribución es promedialmente de 170 ml/kg a dosis terapéuticas, y se fija fuertemente a proteínas plasmáticas.

Su vida media es corta, de 15 a 20 minutos, llegando a 2 horas en dosis única. Por la inhibición irreversible de la  $COX_1$ , su efecto antiplaquetario persiste durante toda la vida media de la plaqueta (7 a 10 días), debido a que ésta es anucleada y una vez inhibida la  $COX_1$ , la plaqueta es incapaz de generar nuevas enzimas. Este es un claro ejemplo de que la duración del efecto farmacológico no se correlaciona con la vida media del fármaco. Es importante tener en cuenta ésto ya que independientemente de la interrupción del tratamiento con este fármaco el tiempo de sangría permanecerá prolongado por una semana.

Por otro lado, la administración de una dosis diaria mantiene una inhibición completa de la producción de  $TXA_2$ .

El 10% se elimina sin metabolizar en la orina tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Su cinética de eliminación es de orden cero, saturable, por lo que su semivida de eliminación varía según la dosis.<sup>2</sup>

### **Reacciones adversas**

Se entiende por reacción adversa (RA) cualquier reacción nociva no deseada que se presenta a las dosis habituales para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.<sup>2,4</sup>

Se define como efecto adverso muy frecuente a aquel que sucede en más de 10% de población, frecuente entre 1-10%, poco frecuente menor a 1% y raro aquel que se da 1 entre 1000 y 10.000.

Para el AAS las RA más frecuentes son las dosis dependientes (tipo A) entre las que se destacan por su potencial severidad las hemorragias. Éstas pueden aumentar en pacientes con factores de riesgo para sangrado como hemofilia, enfermedad hepática, déficit de vitamina K, uso de anticoagulantes. Las hemorragias más frecuentes son las de origen gastrointestinal. A bajas dosis este efecto adverso es poco frecuente, en cambio a altas dosis se puede ver alteración en los valores de hierro y disminución de la vida media eritrocitaria. Aún a dosis antiagregante pueden verse RA gastrointestinales: leves como pirosis, gastritis, dispepsia, diarrea o estreñimiento, o graves como úlceras gástricas o duodenales, que a su vez pueden complicarse con hemorragias o perforaciones. Este mecanismo de lesión en la mucosa gastrointestinal no depende de la vía de administración ni de la presentación del comprimido, sino que se debe a la inhibición sistémica de la  $COX_1$ . El efecto sistémico es el más importante y el que más frecuentemente se asocia a complicaciones ya que la producción de prostaglandinas protectoras por la  $COX_1$  a nivel de la mucosa se ve inhibida, generando un desbalance entre los factores protectores y agresores de la mucosa gastrointestinal. El AAS también produce un daño directo ya que es un ácido débil y a nivel estomacal (donde el medio

es ácido), se encuentra no ionizado lo que le permite penetrar en las células epiteliales, ionizarse en su interior, quedar atrapado y producir así daño celular directo por alteración en la fosforilación oxidativa.

A dosis bajas y en sujetos sin patología renal previa, no se han reportado alteraciones de la función renal, esto se debe a que a estas dosis no hay inhibición de la COX<sub>2</sub> renal. El daño renal puede ser agudo por reducción de la función renal y retención de agua y electrolitos producto de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales, o crónicos, que dependen no solo de la dosis sino del tiempo (tipo C) (nefropatía causada por AINE)

Con dosis más altas, pueden producir descompensación de insuficiencia cardíaca porque los AINE causan hipervolemia, vasodilatación periférica y edema de pulmón; y hepatotoxicidad.

El AAS puede causar ototoxicidad, y puede manifestarse clínicamente por pérdida de la audición y tinnitus. Frente a estos síntomas el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.<sup>5</sup>

Entre las RA tipo B (dosis independientes, que no guardan relación con los efectos farmacológicos esperables) se destacan las reacciones de hipersensibilidad que se producen a nivel respiratorio en pacientes predispuestos (asma, alergia y pólipos nasales), reacciones de tipo broncoespasmo y a nivel dermatológico urticaria y erupciones dérmicas. El Síndrome de Reye es otro ejemplo, poco frecuente pero grave, que consiste en una encefalopatía hepática que se ha descrito en niños que consumen AAS durante el curso de infecciones virales como la varicela (Tabla 2).

La ingesta de altas dosis de AAS de manera crónica produce un fenómeno denominado salicilismo, que es la intoxicación crónica que cursa con cefalea, mareos, tinnitus, pérdida de audición, confusión mental, somnolencia y sudoración. También puede producirse una intoxicación aguda potencialmente letal si se utilizan dosis entre 10-30 gramos en el adulto. La sintomatología de este cuadro dependerá del tiempo que transcurre luego de la ingesta, y ésta se centra en el SNC, aparato respiratorio, en el equilibrio ácido base y en la coagulación.<sup>2</sup>

Existen contraindicaciones para el uso de AAS<sup>5</sup> son las que se enumeran en la tabla 3.

### **Interacciones farmacológicas del AAS**

El uso de más de dos medicamentos de manera concomitante o sucesivamente puede ocasionar interacciones medicamentosas, entendiéndose por esto a la acción que un fármaco ejerce sobre otro de modo que éste experimente un cambio en sus efectos farmacológicos.<sup>2</sup> Estas interacciones pueden ser farmacodinámicas, en donde hay modificaciones en la respuesta del órgano efector dando origen a fenómenos de antagonismo, sinergia o potenciación. Por otro lado las interacciones pueden ser de tipo farmacocinético, son aquellas en las cuales un fármaco ocasiona modificaciones sobre los procesos de absorción, metabolismo, distribución y eliminación de otro fármaco cuya acción resulta modificada (fármaco interferido). En este caso lo que cambia es el número de moléculas que han de actuar en el órgano efector.

Del punto de vista farmacodinámico el uso de AAS concomitantemente con anticoagulantes orales, trombolíticos o heparinas pueden favorecer la hemorragia. Asociado a otros AINE pueden potenciarse sus efectos adversos nefrotóxicos, y con otros fármacos ototóxicos como antibióticos aminoglucósidos, diuréticos de asa como furosemide, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad.

Del punto de vista farmacocinético AAS puede desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas plasmáticas como en el caso de fármacos anticoagulantes potenciando aún más el riesgo de hemorragias; fármacos antidiabéticos aumentando el riesgo de hipoglucemia, o un aumento de la de

la toxicidad del metotrexate.

Las sustancias que alcalinizan la orina como por ejemplo inhibidores de la anhidrasa carbónica, antiácidos que contengan calcio o magnesio, aumentan la excreción urinaria y disminuyen la concentración plasmática del AAS, mientras que las que la acidifican producen el efecto contrario. Los alimentos retardan la absorción y alargan tiempo máximo ( $T_{máx}$ ) pero no disminuyen la cantidad absorbida del AAS (Tabla 4).

### **Indicaciones del AAS**

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>5</sup>, el AAS en comprimidos de 100 mg está aprobado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular de:

- IAM
- Angina estable o inestable
- Angioplastia coronaria
- Accidente cerebrovascular (ACV) no hemorrágico transitorio o permanente
- Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario”

La prevención secundaria se define como las acciones que van encaminadas a limitar el impacto de una enfermedad existente en el individuo donde se pretende impedir el progreso de la enfermedad y prevenir el surgimiento de posibles complicaciones.

En este caso el AAS demostró disminuir la morbimortalidad de origen cardiovascular y reducir el riesgo de IAM, ictus no mortal y muerte por causas vasculares.<sup>6</sup>

### **Eficacia y fallo terapéutico de los tratamientos**

La eficacia de un medicamento es la capacidad de que un individuo se beneficie de un tratamiento farmacológico basándose en ensayos clínicos controlados (ECC). La efectividad sin embargo, hace referencia al efecto del tratamiento en la población en condiciones reales, luego de que el fármaco ha salido al mercado y está disponible para su consumo.<sup>3</sup> Por lo tanto siempre la efectividad va a ser menor a la eficacia de los ECC, incluso en estas condiciones controladas ningún fármaco ha demostrado ser 100% eficaz, siempre habrá un porcentaje de pacientes que no obtendrá beneficio con el tratamiento.

Pese a la importancia del AAS como reductor de la mortalidad en prevención secundaria, el riesgo relativo de eventos vasculares recurrentes entre los pacientes que reciben AAS permanece relativamente alto, con frecuencias entre 5% y 50%.<sup>7,8</sup>

La falla terapéutica a un medicamento es un término ampliamente utilizado. Muchas veces se utilizan como sinónimos ineficacia, falta de efectividad o respuesta terapéutica disminuida.

Se entiende por falta de efectividad a la ausencia o disminución de respuesta terapéutica.

Sus causas pueden vincularse a: errores en la prescripción médica, por ejemplo dosis, intervalo interdosis, duración del tratamiento, vía de administración y forma farmacéutica inadecuadas. En relación a esta última, Alberts et al. observaron que los pacientes a los que se les administró la formulación de AAS con cubierta entérica, la falta de respuesta hallada fue de 65% frente a un 25% con los que se administró la formulación normal. Los autores proponen que habría una menor absorción del medicamento con esta formulación.<sup>9,10</sup> Con respecto al paciente otra causa puede ser

la falta de adherencia al tratamiento. Otro factor involucrado en el fallo terapéutico puede ser la tolerancia a un tratamiento, definida como la pérdida de respuesta a la acción farmacológica (por desensibilización de los receptores) debiendo incrementar la dosis para obtener un mismo efecto terapéutico. Esto no aplica al tratamiento antiagregante plaquetario del AAS. En relación al fármaco administrado, las interacciones medicamentosas son una fuente importante de reducción de la efectividad del tratamiento. Dentro de las interacciones farmacodinámicas, si el AAS se administra concomitantemente con otros AINE (ejemplo ibuprofeno, indometacina) compiten por el sitio de acción en la COX<sub>1</sub>, uniéndose de forma reversible y evitando la acetilación del residuo Ser-530 por parte del AAS, disminuyendo así su efecto antiagregante.

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas que reducen la efectividad del AAS, se dan por su gran unión a proteínas plasmáticas, lo que hace que compita con fármacos y sustancias endógenas por el sitio de unión con algunos fármacos como: difenilhidantoína, warfarina, hormonas tiroideas, hipoglicemiantes orales, metotrexate, otros AINE.

A su vez, problemas relacionados con la calidad, defectos biofarmacéuticos, mantenimiento y almacenamiento del medicamento pueden influir negativamente en la respuesta terapéutica.

Cabe destacar que incluso en las mejores condiciones clínicas puede existir una respuesta terapéutica subóptima, la que puede atribuirse a factores intrínsecos del paciente, como la variabilidad individual a la respuesta terapéutica.

Este efecto antiagregante subóptimo determina que los pacientes experimenten nuevos eventos cardiovasculares a pesar de una correcta pauta posológica, determinando una “resistencia al AAS”.

La misma se define desde el punto de vista clínico como “falta de respuesta clínica de base genética y/o bioquímica al AAS, con una dosis estándar que puede variar atendiendo al perfil de riesgo del individuo y del proceso que se quiera prevenir”.<sup>11</sup>

Esta resistencia puede deberse a múltiples factores: factores celulares, ya sea una inadecuada supresión de la COX<sub>1</sub> plaquetaria ó debido a una sobreexpresión del ARNm de la COX<sub>2</sub> por células endoteliales y plaquetas; factores genéticos, como polimorfismos de las COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>, y polimorfismos de los receptores plaquetarios (se define polimorfismo a las mutaciones que se expresan en más del 1% de la población). Estas variaciones moleculares pueden determinar resistencia en base a la modificación de parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos o clínicos.<sup>9</sup> Existen otras rutas alternativas de formación de TXA<sub>2</sub> que no son bloqueadas por el AAS y que pueden ser causa de resistencia como es el caso de la formación a través de la enzima COX<sub>2</sub> la cual es sintetizada principalmente en células nucleadas en respuesta a estímulos inflamatorios. En ciertas circunstancias clínicas existe un incremento en la producción de plaquetas por parte de la médula ósea que puede configurar una resistencia al AAS, por ejemplo después de un bypass arteri coronario.

La resistencia al AAS puede estar influida por la cronofarmacología.

Se entiende por cronofarmacología a la manera en que los ritmos biológicos influyen en la respuesta a un determinado medicamento, y a su vez cómo estos influyen en la terapéutica, lo que se conoce como cronoterapia.<sup>12</sup>

Las funciones fisiológicas ocurren con cierta ritmicidad temporal, denominada ritmos biológicos. Dichas funciones se realizan en ciclos de 24 horas (ciclos circadianos), en menos de 24 horas (ultradianos), y mayores de 24 horas (infradianos). Estos ciclos hacen que existan momentos más

vulnerables o más aptos en el organismo para llevar a cabo determinadas acciones biológicas.

La cronobiología estudia la relación entre los procesos biológicos celulares y tisulares y los ritmos biológicos. Esta ciencia ha introducido el término cronotipo, el cual habla de ciertas tendencias que se mantienen en personas en ciertos horarios puntuales a realizar actividades psicológicas y física. La cronostasis nos habla de cómo los procesos fisiológicos se sincronizan a través del ritmo circadiano.

El ritmo circadiano está determinado por el marcapaso biológico ubicado a nivel del hipotálamo: el núcleo supraquiasmático. En la producción y mantenimiento del ciclo circadiano existen los genes llamados reloj que son 9: Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Ckle, Bmal1, Rev-Erb.

Podrían tenerse en cuenta estos aspectos a la hora de la prescripción médica, logrando así individualizar, optimizar la terapéutica y lograr un uso más racional del medicamento. Por este motivo es importante conocer la cronofarmacología, estudiar cómo influyen los ritmos biológicos en la terapéutica, así como también, las funciones bioquímicas, hormonales y patológicas que modifican los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos y son sustrato de variabilidad en la respuesta farmacológica.

Si se toma en cuenta la organización de los sistemas biológicos con variaciones en máximos y mínimos (picos y valles respectivamente), permite, en situaciones patológicas, de diagnóstico y tratamiento, determinar nuevos valores predictivos, establecer diferentes perfiles de expresión sintomática y de respuesta farmacológica, así como también nuevos márgenes de eficacia y seguridad. Un ejemplo de esto, en patología, es la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en la mañana. En lo que respecta a la fisiología cardiovascular se evidenció que durante las primeras horas de la mañana predomina el tono ergotrófico y ocurren cambios como el aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca, de la secreción de catecolaminas, del cortisol y mayor viscosidad sanguínea debido a un aumento de la agregación plaquetaria.<sup>13</sup> En relación a este último, diferentes estudios han demostrado que el aumento de la agregación plaquetaria está asociado al incremento del tono simpático matinal, con mayor secreción de catecolaminas, evidenciándose un pico entre las 6 y las 9 horas de la mañana. Geoffrey et al.<sup>14</sup> estudiaron la cantidad de ADP y adrenalina necesaria para que se dé la agregación plaquetaria durante las 6.30 y 11.00 am, comprobando que la cantidad necesaria para inducir la agregación era menor, o sea que existe un aumento de la agregabilidad entre las 8.00 y las 9.30 am.

Por último los ritmos biológicos influyen en los efectos terapéuticos del AAS, esto es, su cronofarmacología. De ésta se destacan los conceptos de cronofarmacocinética, cronoestesia, cronoergia y cronoterapia.

### **Métodos diagnósticos de resistencia al AAS.**

En primer lugar, es posible decir que la resistencia al AAS se puede diagnosticar de manera eminentemente clínica cuando un paciente tomando dosis adecuadas de AAS, instala un evento aterotrombótico, diagnóstico que será retrospectivo y de utilidad limitada; o mediante estudios de laboratorio con pruebas de evaluación de la actividad plaquetaria in vivo y ex vivo. Cabe destacar que el fenómeno de activación plaquetaria comprende un conjunto de fenómenos que incluye cambios en la morfología plaquetaria, aumento en la expresión de proteínas de superficie relacionadas con el proceso de agregación, así como también con producción de sustancias como

ADP, fibrinógeno, factor V, enzimas hidrolíticas y catalasa entre otras. Por esta razón, el grado de activación plaquetaria puede ser evaluado cuantificando los metabolitos de dicho proceso, como es el caso de la medición de 11 di-hidrotromboxano B2 en orina, y TX B2 en sangre. El Analizador de Funciones Plaquetarias 100 (PFA-100) es otro método de tamizaje de la función plaquetaria, utilizado para determinar defectos en la hemostasia, enfermedad Von Willebrand y en tratamientos antiagregantes .

En nuestro país el más utilizado es la agregometría óptica por luz, la cual mediante cambios ópticos causados por la agregación plaquetaria que resulta del estímulo con ciertas sustancias tales como (colágeno, ADP, adrenalina y trombina entre otros) en ausencia de eritrocitos y flujo sanguíneo.

La evaluación de la respuesta se hace comparando el flujo de luz que deja pasar una muestra de plasma rico en plaquetas (PRP) comparada con plasma sin plaquetas al ser estimulados por ciertas sustancias.

La agregometría se utiliza para valorar el tratamiento antiagregante, el valor normal de agregación plaquetaria es de 65% en respuesta al ADP, colágeno, adrenalina, ristocetina y ácido araquidónico. Las ventajas y desventajas de dichos métodos diagnósticos se explican en tabla 5.

### **Objetivo general del trabajo**

Describir la relación entre la resistencia al AAS y la influencia de los ritmos biológicos sobre la respuesta farmacoterapéutica a éste.

### **Metodología**

Se realizó una revisión narrativa sobre la resistencia al AAS.

Se utilizó como bases de datos para la búsqueda Pubmed y Scielo, utilizando como palabras claves “*aspirin*” AND “*treatment failure*” AND “*circadian rythm*”. Dado que esta búsqueda no arrojó resultados se realizaron dos búsquedas por separado: “*aspirin*” AND “*circadian rythm*” y “*aspirin*” AND “*treatment failure*”.

En la base de datos Scielo no se encontraron resultados para ninguna de las búsquedas.

No se utilizaron restricciones en cuanto al tipo de estudio y se seleccionaron artículos tanto en idioma inglés como en español.

La selección de los trabajos a analizar fue filtrada por título de trabajo, resumen y por último por el contenido de los artículos.

Se describieron los trabajos seleccionados según tipo de artículos: revisión, estudio observacional y ensayo clínico; y las áreas de conocimiento que abarcaban: cronobiología, cronofarmacología, información general, efectividad y pruebas de laboratorio, para facilitar su posterior análisis.

Las autoras realizaron todas estas actividades antedichas supervisadas por los docentes tutores asignados.

### **Resultados**

En la búsqueda “*aspirin*” AND “*circadian rythm*” se obtuvieron 144 artículos. De éstos, por título se seleccionaron 53 y por resumen 30. Finalmente se incluyeron 21 en esta revisión luego de leer el

contenido completo.

En la búsqueda “*aspirin*” AND “*treatment failure*” se obtuvieron 77 artículos. De éstos se filtraron 24 por título y 10 por resumen. Se incluyeron 6 en este trabajo luego de leer todo el contenido.

En total, para esta revisión se analizaron 28 artículos.

Se adjunta en anexos la Tabla 6 con los artículos seleccionados y una breve descripción de cada uno.

### **Información general:**

Se incluyeron nueve artículos, 7 de los cuales eran revisiones.

Uno de ellos afirma que existe una verdadera resistencia al AAS en determinados grupos de pacientes, que responde a diversos mecanismos.<sup>15</sup> Tres de ellos discuten si la falta de respuesta al AAS está relacionado con malos resultados clínicos en un paciente individual, las dosis administradas y de los estudios de laboratorio que miden esta resistencia (medición de la función plaquetaria (ex vivo) y la inhibición de la formación de TX). Además, dichos métodos tienen sus limitaciones y sus resultados no están aún consensuados.<sup>16-18</sup> Los tres artículos analizados concluyen que no hay razones para cambiar la dosis de mantenimiento de 100 mg de AAS.

Otro artículo incluido en este subgrupo, destaca como mecanismo de resistencia a la AAS la falta de adherencia al tratamiento encontrada en la gran mayoría de los pacientes, así como también vinculado a la farmacocinética del medicamento en el organismo.<sup>19</sup>

En una revisión se plantea si es aplicable el término resistencia al AAS y cómo dicha resistencia puede ser objetivable a través de métodos paraclínicos. En la misma se destaca que existen fallos en el tratamiento, como ocurre con otros fármacos. También se destaca que no existe en la actualidad un método paraclínico que tenga una correcta correlación clínica que pueda ser aplicable.<sup>20</sup>

Otra revisión menciona que el término resistencia debe usarse cuando un fármaco es incapaz de alcanzar su objetivo farmacológico. Se plantea que en la actualidad no debe buscarse en el contexto clínico la resistencia al AAS ya que no hay una demostración definitiva de la asociación de los eventos clínicos y ésta.<sup>21</sup>

Una revisión informativa acerca de los mecanismos de resistencia al AAS y las implicancias clínicas del mismo, intenta explicar los diferentes factores que influyen en la capacidad de respuesta al AAS, algunos factores mencionados son los polimorfismos genéticos, la formación de TXA<sub>2</sub> por vías alternativas como la de la COX<sub>2</sub>, interacciones farmacológicas, tipo de preparación de AAS. Respecto a las implicancias clínicas afirman que la interrupción prematura o el no cumplimiento de la terapia con AAS se asocia con un aumento del riesgo de tres veces de padecer eventos cardiovasculares mayores. También se afirma que las metodologías de laboratorio al ser tan heterogéneas obstaculizan la correlación definitiva entre los resultados y los eventos clínicos.<sup>22</sup>

Otra revisión habla de cómo la resistencia se asocia con un aumento del riesgo de los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, también aclara que existen varios problemas no resueltos relacionados con la etiología de la resistencia al AAS. Una de las conclusiones principales a las que llegan es que, no existe una definición universal de resistencia y que sus interacciones son variables y poco claras.<sup>23</sup>

### **Cronobiología:**

Los dos artículos analizados en esta categoría fueron revisiones narrativas.

La primera tiene como objetivo mostrar la evidencia epidemiológica del ritmo circadiano en las enfermedades cardiovasculares y los posibles mecanismos subyacentes responsables. Los eventos cardiovasculares son más frecuentes por la mañana. Los resultados sugirieron una variación circadiana en el tiempo de comienzo de un IAM. El pico de mayor incidencia fue a las 9:00 horas y la menor prevalencia fue entre las 3:00 y las 6:00. La evidencia muestra una relación entre el ritmo circadiano y la aparición de IAM. Se hizo referencia a la importancia que tiene conocer el rol de la cronobiología en la fisiopatología de los eventos cardiovasculares para poder prevenirlos.<sup>24</sup>

La segunda revisión también evidenció que el riesgo de trombosis aguda es mayor en las horas de la mañana. Los procesos fisiológicos subyacentes al ritmo circadiano son probablemente multifactoriales. La presión arterial, el ritmo cardíaco, los niveles de catecolaminas y el tono coronario tienen un pico en la mañana y están asociados con un cambio fisiológico que pueden incrementar la probabilidad del comienzo de la enfermedad trombótica. Se hizo referencia al hecho de que el AAS reduce el riesgo de trombosis aguda.<sup>25</sup>

### **Cronofarmacología:**

Se encontraron 3 revisiones.

Una de las revisiones narrativas concluyó que no se ha tenido en cuenta la variación circadiana de la reactividad plaquetaria para planificar las estrategias del tratamiento. Algunos estudios farmacodinámicos sugirieron que la hiperreactividad plaquetaria por la mañana podría ser suprimida con la ingesta de AAS por la noche. Se necesita más investigación para demostrar si el horario de ingesta de los fármacos antiplaquetarios puede ser beneficioso para prevenir eventos cardiovasculares.<sup>26</sup>

La segunda revisión narrativa incluía un ensayo clínico sobre la efectividad de AAS versus placebo en la reducción en la incidencia de IAM. Se encontró un fuerte efecto protector del AAS entre las horas 4:00 y las 10:00 am. Si existe un periodo crítico de aumento en la agregabilidad plaquetaria, entonces un tratamiento con bajas dosis de AAS puede tener un mayor rol en la prevención primaria de trombosis durante estas horas de la mañana. En la revisión se señala además que varias investigaciones han sugerido que la mayor incidencia de IAM es en parte debido a alteraciones en el estado de las catecolaminas tal como se refleja en el aumento de la presión sistólica y epinefrina por la mañana.<sup>27</sup>

La última revisión narrativa demostró que el aumento de la sensibilidad plaquetaria al ADP y a la epinefrina está asociado con un aumento en la sensibilidad al colágeno, aumentando la producción de TX B2. Está demostrado que la terapia con AAS elimina todos los incrementos matutinos de la actividad plaquetaria por al menos 36 horas siguientes a la ingesta. Datos de laboratorio confirman un aumento en la agregabilidad plaquetaria durante las primeras horas de la mañana, lo que sugiere que estos cambios agudos en la agregabilidad plaquetaria están implicados en la trombosis. Por lo tanto, la eficacia del AAS para reducir el riesgo de trombosis vascular, puede ser debido a una disminución a corto plazo de cambios en la agregabilidad plaquetaria.<sup>28</sup>

**Efectividad:**

Se incluyeron 10 artículos, 2 ensayos clínicos, 5 estudios observacionales, de los cuales 2 fueron prospectivos y 2 casos controles, y una revisión sistemática y metaanálisis.

Uno de los artículos tuvo como objetivo evaluar la asociación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la resistencia al AAS en pacientes con enfermedad coronaria estable. En el mismo fueron seleccionados 69 pacientes, de los cuales 18 eran considerados no respondedores (resistentes a AAS). Se evidenció que no había diferencia significativa entre ellos respecto a los parámetros que fueron estudiados (factores de riesgo cardiovascular, tratamientos médicos y dosis de AAS). Sin embargo se vió que los pacientes con resistencia al medicamento tenían más antecedentes de IAM y una menor fracción de eyección ventricular. Por lo que este análisis reveló que los únicos parámetros que afectan la variabilidad de la frecuencia cardíaca, era la fracción de eyección ventricular y la resistencia al AAS.<sup>29</sup>

Otro fue un ensayo clínico randomizado doble ciego, placebo-control que tuvo como objetivo determinar si dosis bajas de AAS (325 mg/día) disminuye la mortalidad cardiovascular. Fueron incluidos 22.071 médicos de los que se registró si sufrían un evento (ACV o IAM) durante los 57 meses que duró el estudio. Se mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de IAM de 44% y beneficios significativos del AAS para eventos fatales y no fatales.<sup>30</sup>

Otro artículo incluido es una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue determinar la relación entre la resistencia al AAS y resultados clínicos adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular. Se incluyeron para realizar el metaanálisis 20 artículos, con un total de 2930 pacientes con criterios claros de exclusión e inclusión. Este metaanálisis identificó 810 pacientes (28%) resistentes al AAS con un riesgo aumentado de muerte por causa cardiovascular (síndrome coronario agudo, nuevo ataque cerebrovascular). La frecuencia de evento cardiovascular en pacientes resistentes al AAS, fue 41%, con un odds ratio de 3,85 (intervalo de confianza (IC) al 95%, 3,08-4,8) lo cual confirma el riesgo aumentado significativo que tienen los pacientes resistentes a este medicamento a padecer eventos cardiovasculares. Este riesgo no fue disminuido con el uso de terapia adjunta antiplaquetaria (clopidogrel, tirofiban). Como recomendaciones establecen, que se siga prescribiendo AAS para prevenir eventos cardiovasculares e informar a los pacientes acerca de este tema. Desaconseja el uso del término resistencia, y sugiere que el término “falta de respuesta al AAS” sería más apropiado.<sup>31</sup>

Otro estudio valoró la efectividad de AAS como prevención secundaria de ACV en 653 pacientes que fueron seguidos por 29 meses. Para determinar la respuesta plaquetaria al AAS se midió la agregación plaquetaria en respuesta al colágeno y al AA. Se incluyeron pacientes con antecedente de ACV isquémico ó un accidente isquémico transitorio (AIT) que estuvieran recibiendo AAS por al menos dos semanas. Para confirmar la adherencia a este tratamiento, se recolectó la orina de los participantes y se determinó la presencia de salicilatos; aquellos sin salicilatos en la orina fueron excluidos. Los pacientes cuya respuesta plaquetaria medida con agregometría de impedancia en ohms, para 1 µg/mL de colágeno era mayor a 10, ó mayor a 50% para 5 µg/mL de colágeno o mayor de 6 ohms para 0.5 mM de AA, eran considerados no respondedores al AAS. Sus principales resultados fueron que 129 pacientes (20%) fueron no respondedores de acuerdo a los parámetros bioquímicos mencionados anteriormente y 87 (13%) presentaron síntomas de isquemia encefálica, lo que indica una falla de la terapia antiplaquetaria. De éstos 87, 57 (66%) pacientes fueron también

bioquímicamente no respondedores al AAS. Solo 34% de los pacientes que presentaron clínicamente una falla a la terapia antiplaquetaria, fueron bioquímicamente respondedores al AAS. El odds ratio de no respuesta plaquetaria al AAS, en pacientes que sufrieron un evento isquémico mientras tomaban la medicación fue de 14,25; IC 95% 8,5-23,7  $p < 0,05$ . De este estudio se destaca que la prevalencia de la no respuesta al AAS fue estadísticamente mayor en aquellos pacientes que sufrieron una nueva isquemia cerebral mientras tomaban el AAS, en comparación con aquellos que permanecieron asintomáticos.<sup>32</sup>

Otro estudio analizado evaluó la injuria endotelial y la resistencia al AAS como factores promotores del fallo del injerto venoso luego de un bypass arteriocoronario. Este fue un estudio prospectivo que se realizó en 225 pacientes que se someterían a una revascularización de la arteria coronaria. El objetivo de este estudio fue estudiar si la sinergia de la disrupción endotelial y la resistencia al AAS conduce a falla temprana en el bypass arteriocoronario. La resistencia al AAS, fue definida por los resultados de por lo menos 3 métodos paraclínicos. La integridad endotelial fue determinada en segmentos sobrantes de 408 injertos venosos. De los resultados de este estudio se destaca que aquellos injertos venosos trombosados mostraron mayor pérdida de células endoteliales, y que la resistencia al AAS ocurrió en 67 pacientes. La trombosis del injerto se asoció a dicha resistencia y a la pérdida de integridad endotelial con un valor de  $p$  significativo. Se concluye que la insuficiente acción del AAS como agente antiplaquetario sumado a la disfunción endotelial en el bypass arteriocoronario, contribuyen de manera sinérgica a la trombosis temprana del bypass.<sup>33</sup>

Un estudio caso control fue llevado a cabo en 82 pacientes con ACV que recibían tratamiento antiplaquetario con AAS y fueron seguidos por un período de 5 años. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los polimorfismos de la glicoproteína(GP) Ia/IIa and Iib/IIIa plaquetaria y el fallo en el tratamiento con AAS (Aspirin Treatment Failure, ATF) para la prevención secundaria. Los pacientes fueron clasificados como respondedores al tratamiento (Aspirin Treatment Responders ATR), o ATF; dependiendo de la eficacia clínica de 100-300 mg/día de AAS para prevenir eventos clínicos mayores durante 5 años de tratamiento. El grupo ATR incluyó 51 pacientes con ACV sin eventos clínicos en el período de observación, y el grupo ATF incluyó 31 pacientes con ACV que experimentaron un episodio recurrente de ACV no cardioembólico, o IAM. Todos los pacientes se adherían correctamente al tratamiento. Se encontró una mayor prevalencia de diabetes, dislipemia y proporción de mujeres en el grupo ATF, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en otros factores de riesgo. La prevalencia del genotipo BC del polimorfismo VNTR de la GP Ib fue significativamente mayor en el grupo ATF, mientras que la prevalencia de los polimorfismos GP Ia/IIa, and GP Iib/IIIa fue similar en ambos grupos. Se realizó un análisis de regresión logística ajustado a la edad y a factores de riesgo. El genotipo BC permaneció como el único factor de riesgo independiente asociado a ATF, con un OR de 9,6 y un IC al 95% de 1,5- 61,0. De este estudio se destaca, que el genotipo BC del polimorfismo VNTR de la GP Ib, se vió sobreexpresado en pacientes con una historia de ACV en los cuales el tratamiento con AAS (100-300 mg/día) fue ineficaz en prevenir eventos clínicos recurrentes, pese a una buena adherencia al tratamiento.<sup>34</sup>

En dos de los artículos analizados se estudió la relación entre la epigenética y la resistencia a la AAS en pacientes que presentaron un ACV. El primer artículo consistió en un estudio donde se realizó un análisis epigenético conjunto en 327 pacientes tratados con aspirina. Se dividieron los

pacientes en dos etapas. La primer etapa consistió en un estudio de casos y controles en 38 pacientes con ictus isquémico. Se evidenció que 19 pacientes presentaron recurrencia vascular después del ACV, mientras que 19 pacientes no lo presentaron. En la segunda etapa, 289 pacientes nuevos fueron analizados en 4 cohortes independientes con accidente o enfermedad aterotrombótica isquémica, de los cuales 29 presentaron recidiva vascular al año de seguimiento. Se identificó una asociación del epigenoma para cg04985020, con recurrencia vascular en pacientes tratados con aspirina, donde el patrón de metilación diferencial en PPM1A se asoció con recurrencia vascular en pacientes con ACV tratados con AAS.<sup>35</sup>

El segundo artículo tuvo como objetivo examinar la correlación entre MDR1, TBXA2R, PLA2G7, PEAR1 (polimorfismos genéticos) y la actividad plaquetaria en pacientes con ACV que recibían tratamiento con AAS. Se estableció que los pacientes son insensibles a la AAS en 11,66%, lo que puede estar relacionado con los polimorfismos MDR1 C3435T, TBXA2R y PLA2G7.<sup>36</sup>

Otro ensayo clínico tuvo como objetivo fue evaluar si el fallo a AAS es reflejo de una inhibición inadecuada de la COX<sub>1</sub> y a la respuesta plaquetaria al AA (resistencia a la AAS) o si es una manifestación de características de pacientes de alto riesgo. Se incluyeron 174 pacientes que presentaron IAM, se dividieron en 2 grupos. El primer grupo fueron 56 pacientes (32%) tratados con AAS durante 1 semana o más, que tenían además comorbilidades asociadas, llamándose este grupo “con insuficiencia a la AAS”. El segundo grupo eran 118 pacientes (68%) sin tratamiento previo de AAS. Se compararon los dos grupos respecto a la reactividad plaquetaria, incluida la agregación en respuesta a AA luego del tratamiento con AAS. Se siguieron los pacientes por 6 meses y se evaluó si presentaban algún evento coronario adverso mayor (muerte, síndrome coronario agudo recurrente y/o ictus). Los resultados fueron que aunque ambos grupos tuvieron tratamiento médico similar al alta y un curso hospitalario benigno, los pacientes del grupo con insuficiencia a la AAS tuvieron una mayor incidencia de eventos coronarios agudos a los 6 meses (2.5 % vs 14.3%,  $p < 0.01$ ), principalmente mayor incidencia de IAM recurrente, probablemente porque este grupo tenía mayor riesgo por las comorbilidades asociadas. En cuanto a la reactividad plaquetaria se midió después del cuarto día de la carga de AAS (300 mg) y de la terapia de mantenimiento (100 mg/día) en ambos grupos, se observó que los pacientes que utilizaban AAS previamente, en comparación con los pacientes sin tratamiento previo, tenían menor agregación plaquetaria. Las conclusiones principales del estudio fueron que el grupo con insuficiencia a la AAS presentaron riesgo mayor de eventos cardiovasculares adversos y un peor resultado a los 6 meses de seguimiento. La novedad en este estudio fue que a pesar de tener un mayor perfil de riesgo cardiovascular, los pacientes con insuficiencia a la AAS no demostraron una menor respuesta plaquetaria en comparación con los pacientes sin tratamiento con AAS. El mal resultado en los pacientes con insuficiencia a AAS está relacionado predominantemente con el mayor riesgo basal y no con una manifestación de una respuesta plaquetaria inadecuada a la terapia con AAS.<sup>37</sup>

Otro de los artículos de tipo observacional tuvo por objetivo evaluar por medio de estudios de laboratorio la respuesta al tratamiento antiplaquetario en 92 pacientes con angina estable tratados con AAS y también analizar factores de riesgo relacionados con la inadecuada inhibición plaquetaria. Se seleccionaron pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y fueron tomados en cuenta los registros médicos, historia clínica detallada de los pacientes, entre otros datos necesarios para tener en cuenta variables que podrían afectar la disminución de la actividad

plaquetaria. Se analizaron 92 muestras sanguíneas de pacientes con angina estable tratados con AAS (75-150 mg/día), mediante el analizador PFA-100, y dependiendo de los valores obtenidos se clasificaron en 3 grupos, los respondedores a AAS (37 pacientes), respondedores parciales a AAS (28 pacientes) y los no respondedores a AAS (27 pacientes). Se identificó que independientemente de los factores clínicos de cada paciente, las variables que se encontraron como responsables de la falta de respuesta a AAS fueron el incumplimiento del tratamiento de AAS con un valor  $p=0.001$  y la frecuencia cardíaca por encima del valor medio (69 cpm) con un valor  $p=0.01$ . En cuanto a los parámetros bioquímicos la única variable encontrada con respecto a la falta de respuesta a AAS fue el nivel de colesterol total/ colesterol HDL por encima del valor medio (2.99) con un valor  $p=0.02$ . En conclusión en los pacientes incluidos en el estudio con angina estable y tratados con AAS como prevención secundaria, el cumplimiento del tratamiento fue uno de los factores predictivos de la adecuada respuesta a la terapia antiagregante. Por lo tanto, parece que en todos los casos de sospecha de una respuesta inadecuada a AAS, el cumplimiento de esta terapia debe ser evaluado cuidadosamente y educar a los pacientes de los beneficios a largo plazo de la terapia antiplaquetaria. La ausencia de respuesta de laboratorio a AAS que está asociado al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, está presente en un tercio de los pacientes.<sup>38</sup>

#### **Laboratorio:**

Se incluyeron 4 estudios, 2 revisiones, 1 estudio experimental y 1 caso control.

En un estudio caso- control se plantea si la hiperreactividad plaquetaria se ha asociado con eventos coronarios isquémicos. Se estudiaron parámetros funcionales en 56 pacientes donantes plaquetarios normales. En comparación con plaquetas PI (A1-A1), las plaquetas positivas a PI (A2) mostraron un efecto en la dosificación génica para la P selectina expresada en la superficie, el fibrinógeno unido a la GPIIb/IIIa y la GPIIb/IIa activada a bajas dosis de ADP. La expresión superficial de GPIIb /IIIa fue similar en las plaquetas en reposo de los tres genotipos pero fue significativamente mayor en las plaquetas PI (A2-A2) después de la estimulación con ADP ( $p=0,003$  frente a PI (A1, A2), A2). Las plaquetas PI (A1-A2) eran más sensibles a la inhibición de la agregación a concentraciones habituales de AAS. Las plaquetas PI (A2) positivas mostraron un umbral inferior para la activación y las plaquetas heterocigotas para los alelos PI (A) mostraron una sensibilidad aumentada al AAS. Estos estudios in vitro de plaquetas pueden tener relevancia para las condiciones trombóticas in vivo.<sup>39</sup>

Se analizó un estudio experimental, con 58 pacientes sanos. Su objetivo fue estudiar el efecto agregante plaquetario de concentraciones submáximas de múltiples agonistas como el ácido araquidónico (AA), el ADP, y el colágeno en pacientes resistentes al AAS y en no resistentes. También se propusieron predecir la respuesta a la terapia antiplaquetaria en base a los resultados obtenidos con concentraciones submáximas de AA. Se tomaron muestras de sangre en condiciones basales, y a las 24 horas de la ingesta de una sola dosis de 325 mg de AAS con cubierta entérica. Se midieron los niveles de TX B2 y la agregación plaquetaria con agregometría por transmisión de luz (LTA) en condiciones basales y a las 24 horas de la ingesta de AAS. En cuanto a los resultados de este trabajo, antes de la ingesta de AAS la agregación plaquetaria con 0,75 mM de AA se distribuyó de manera bimodal. Basado en estos resultados los participantes del estudio fueron divididos en dos

categorías: grupo con alta agregación plaquetaria (High Agreggation, HA) n=29 y de baja agregación plaquetaria (Low Agreggation, LA) n= 29. Los participantes del HA tuvieron un significativo aumento en la agregación plaquetaria a todos los agonistas, ya sea en pre y en post ingesta de AAS. 10 sujetos fueron resistentes al AAS. Con concentraciones submáximas de agonistas, la agregación plaquetaria fue mayor en sujetos resistentes al AAS que en no resistentes, pero esto no se observó con concentraciones más altas de agonistas.

Por otra parte los niveles basales de síntesis de TX B2 previo a la ingesta de AAS, fueron significativamente mayores en los sujetos resistentes al AAS que en no resistentes. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos HA y LA en la síntesis de TX B2 tanto pre como post ingesta de AAS; sugiriendo diferencias en la regulación receptorial del receptor de TX. En cuanto a esto, se evaluó in vitro la actividad del receptor de TX en 4 sujetos de cada grupo (HA y LA). Se estimuló este receptor tanto en presencia como en ausencia de AAS con un análogo del TX A2. Las plaquetas correspondientes a los sujetos del grupo HA tuvieron una sensibilidad aumentada y una mayor agregación plaquetaria con concentraciones menores del análogo.

También se midió el porcentaje de plaquetas reticuladas, lo que es reflejo del recambio plaquetario por parte de la médula ósea, y fue significativamente mayor en el grupo HA, comparado con el grupo LA con un valor  $p= 0,02$ . En este estudio se comprueba que las plaquetas de sujetos resistentes al AAS, tienen una sensibilidad basal aumentada a la estimulación submáxima de agonistas plaquetarios y que ello puede predecir la respuesta a la terapia antiplaquetaria.<sup>40</sup>

En una revisión se plantea a través de qué métodos podría medirse la resistencia; menciona que estudios previos indicaron que los resultados de PFA-100 son altamente predictivos de los resultados clínicos en pacientes con ACV que recibían AAS. Igualmente existen controversias acerca de este método ya que tanto la agregometría como PFA-100 se encuentran influidos por otras variables.<sup>41</sup>

Otra de las revisiones analizadas menciona que aunque el PFA-100 es útil para detectar trastornos hemostáticos hereditarios o adquiridos, no es una medida específica de los efectos antiplaquetarios de la AAS. Realiza una sugerencia a futuro donde se deberá estudiar más sobre la resistencia al AAS. Se requieren nuevas investigaciones para estandarizar y validar las pruebas de laboratorio acerca de los efectos antiplaquetarios del AAS, y determinar estudios que permitan valorar acertadamente la resistencia y en base a estos determinar estrategias terapéuticas.<sup>42</sup>

### **Conclusiones y perspectivas.**

En los estudios analizados se hallaron definiciones heterogéneas de resistencia al AAS y no existe consenso acerca de este concepto. Una de las discrepancias más claras es la inclusión de la falta de adherencia como parte de los determinantes de la resistencia.

Muchas veces, se utilizan términos similares como sinónimos sin que pueda establecerse si realmente lo son, por ejemplo ineficiencia, intolerancia, insensibilidad.

Sería adecuado poder establecer una definición universal para evitar confusiones y como paso fundamental para realizar investigación sobre este tema. Además, algunas veces el término se equipara al de falla terapéutica. En este caso es claro que son conceptos diferentes y que la resistencia es solo una de las posibles causas o determinantes del fallo.

Si bien se cuenta con estudios paraclínicos que miden la agregabilidad plaquetaria, los mismos no

son específicos para determinar la resistencia, no se encuentran estandarizados y sus resultados son de difícil correlación clínica. Esta falta de correlato clínico - paraclínico dificulta la monitorización del tratamiento y la predictibilidad de futuros eventos.

Sería ideal contar con estudios paraclínicos que pudieran cuantificar con sensibilidad y especificidad suficiente la respuesta farmacológica del AAS y que los valores fueran correlacionables con la aparición o no de eventos cardiovasculares futuros. El mayor conocimiento del rendimiento diagnóstico de estas pruebas, sería beneficioso ya que se podría predecir resultados clínicos no deseados en los pacientes y, establecer estrategias terapéuticas para dicha resistencia. Sería necesario aumentar la investigación en esta área.

Existen varios factores que influyen en la variabilidad de la respuesta al AAS y no todos pueden atribuirse a la resistencia al AAS. En el análisis de la variabilidad debe considerarse: aspectos del paciente como adherencia, comorbilidades, interacciones farmacológicas y los aspectos genéticos y epigenéticos, factores celulares, aspectos de la prescripción (dosis, momento de la toma, entre otros). Cabe destacar que estos factores pueden coexistir.

Por lo tanto no siempre es sencillo reconocer el o los factores involucrados y poder actuar en consecuencia. Es importante señalar que ni el aumento de la dosis ni la doble terapia antiagregante otorgó mayores beneficios a los pacientes resistentes al AAS.

Hasta el momento, no se encuentra evidencia que correlacione la cronofarmacología con la resistencia al AAS.

Con respecto a los artículos que fueron incluidos para el análisis se destacan algunas problemáticas: la gran heterogeneidad entre ellos, la dificultad en poder categorizar el tipo de estudio que representan, la mala calidad de alguno de ellos y la poca actualización del tema (la mayoría son anteriores al año 2008).

Sería necesario que se renovara la investigación en este tema debido a su importancia para el tratamiento de una patología tan prevalente, donde las indicaciones de AAS son de primera línea e indiscutida por los clínicos.

Se sugiere realizar nuevas investigaciones y de los métodos paraclínicos que puedan cuantificar de una manera más acertada esta resistencia.

### **Referencias Bibliográficas:**

- 1) Lugo JJ, Hurtado EF, Calderón LI, Gómez G, Castro P, Estrada G, et al. Resistencia al ácido acetil salicílico y al clopidogrel : una entidad clínica. Rev Colomb Cardiol. 2010;15(4):172–83.
- 2) Jesús Florez. Farmacología Humana. 6ta edición. España: Elsevier Masson, 2014.
- 3) Jesús Fernández Duharte M, Elvira Zapata Blanco M, Xiomelys Santiesteban Sauqué M, Odris Lescay Bell Leonardo Rosell Torres D. Actualización del tema: Uso y abuso de las prostaglandinas. Medisan. 2015;19(1):113–20
- 4) Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12va edición. Mc GrawHill, 2012.
- 5) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica del ácido acetil salicílico. [Internet]. España. Fecha de última actualización; Fecha de consulta: 10/6//2017. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826_ft.pdf)
- 6) Aspirin Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
- 7) Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. Can J Cardiology. 1995;11:221-227.
- 8) Gum P, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2001;88:230-235.
- 9) Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistencia a la aspirina: prevalencia, mecanismos de acción y asociación con eventos tromboembólicos. Revisión narrativa. Farm Hosp. 2010;34(1):32–43.

- 10) Alberts MJ, Bergman DL, Molner E, Jovanovic BD, Ushiwata I, Teruya J. Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients with Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2004;35(1):175–8.
- 11) Bernal Morell E, Sabán Ruiz J. Resistencia a la aspirina. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2005;124(1):30–6 disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775305715980>
- 12) Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Interna* [Internet]. 2010;(4):65–9. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2010000400003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2010000400003&script=sci_arttext)
- 13) Tofler GH, Brizinsky D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN et al. Concurrent morning increased in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987; 316: 1.514-1.518.
- 14) Hernandez Fernandes E, Coelho D, Missel Correa JR, Kumpinski D. Alteraciones circadianas del sistema cardiovascular. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2000;53(1):117–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893200750688>
- 15) Schrör K, Hohlfeld T, Weber AA. Aspirin resistance - Does it clinically matter? *Clin Res Cardiol*. 2006;95(10):505–10.
- 16) Maree AO, Fitzgerald DJ. Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation*. 2007;115(16):2196–207
- 17) Grinstein J, Cannon CP. Aspirin resistance: Current status and role of tailored therapy. *Clin Cardiol*. 2012;35(11):673–81.
- 18) Coma-Canella I, Velasc A. Variability in individual responsiveness to aspirin: clinical implications and treatment. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007;7(4):274–87.
- 19) Floyd CN, Ferro A. Mechanisms of aspirin resistance. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;141(1):69–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.08.005>
- 20) Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation*. 2004;110(12):1706–8.
- 21) Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: Efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(11):1980–7.
- 22) Sweeny JM, Gorog DA, Fuster V. Antiplatelet drug “resistance”. Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2009;6(4):273–82. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2009.10>
- 23) Airee A, Draper HM, Finks SW. Aspirin Resistance: Disparities and Clinical Implications. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008;28(8):999–1018. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.28.8.999>
- 24) Quyyumi a a. Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J* [Internet]. 1990;120(3):726–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1975154>
- 25) Ridker PM, Willich SN, Muller JE, Hennekens CH. Aspirin, platelet aggregation, and the circadian variation of acute thrombotic events. *ChronobiolInt*. 1991;8(0742–0528 LA–eng PT–Journal Article PT–Review PT–Review, Tutorial):327–35.
- 26) Sibbing D, Gross L, Aradi D. Prevention of cardiovascular events with antiplatelet treatment: Does time of intake matter for aspirin and ADP receptor blockers? *Thromb Haemost*. 2016;115(1):3–6.

- 27) Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Muller JE, Hennekens CH. Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low-dose aspirin in a randomized trial of physicians. *Circulation* [Internet]. 1990;82(3):897–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2203556>
- 28) McCall N, Tofler G, Schafer A, Williams G, Muller J. The effect of enteric-coated morning increase in platelet aspirin on the activity. *American Heart Journal*.1991;121(5):1382–1388.
- 29) Durmaz T, Keles T, Ozdemir O, Bayram NA, Akcay M, Yeter E, et al. Heart Rate Variability in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Aspirin Resistance. *Int Heart J* [Internet]. 2008;49(4):413–22. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/ihj/49.413?from=CrossRef>
- 30) Belanger C, Burning, J, Cook N, Eberleim K, Goldhaber S, Gordon D et al. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians health study. *NEJM*. 1989; 321(3):129-135.
- 31) Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2008;336(7637):195–8. Available from: [http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2213873&tool=pmcentrez&render\\_type=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2213873&tool=pmcentrez&render_type=abstract)
- 32) Gengo FM, Rainka M, Robson M, Gengo MF, Forrest A, Hourihane M, et al. Prevalence of platelet nonresponsiveness to aspirin in patients treated for secondary stroke prophylaxis and in patients with recurrent ischemic events. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2008;48(3):335–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223144>
- 33) 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(1):122–30.
- 34) Cervera A, Tàssies D, Obach V, Amaro S, Reverter JC, Chamorro A. The BC genotype of the VNTR polymorphism of platelet glycoprotein Ib $\alpha$  is overrepresented in patients with recurrent stroke regardless of aspirin therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2–3):242–6.
- 35) Gallego-Fabrega C, Carrera C, Reny JL, Fontana P, Slowik A, Pera J, et al. PPM1A methylation is associated with vascular recurrence in aspirin-treated patients. *Stroke*. 2016;47(7):1926–9
- 36) Peng L, Zhao Y, Zhou Z, Jin J, Zhao M, Chen X, et al. Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2016;37(11):1442–8. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/aps.2016.90>
- 37) Beigel R, Hod H, Fefer P, Asher E, Novikov I, Shenkman B, et al. Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;107(3):339–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256995>
- 38) Postuła M, Tarchalska-Kryńska B, Filipiak KJ, Kosior D, Serafin A, Huczek Z, et al. Factors responsible for “aspirin resistance” - Can we identify them? *Kardiol Pol*. 2010;68(4):403–11.

- 39) Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-clermont P, Ann M, Hendrix C, Coleman L, et al. Platelet GP IIIa Pl A Polymorphism Display Different. Statistics (Ber). 2000;1013-9
- 40) Guthikonda S, Mangalpally K, Vaduganathan M, Patel R, DeLao T, Bergeron AL, et al. Increased platelet sensitivity among individuals with aspirin resistance - Platelet aggregation to submaximal concentration of arachidonic acid predicts response to antiplatelet therapy. Thromb Haemost. 2008;100(1):83-9
- 41) Topol EJ. Reply. Therapeutic Failure or resistance to aspirin. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2004;43(7):1332-3. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109704000877>
- 42) Eikelboom JW, Hankey GJ. Failure of aspirin to prevent atherothrombosis: Potential mechanisms and implications for clinical practice. Am J Cardiovasc Drugs. 2004;4(1):57-67.

**Agradecimientos:**

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica y a los docentes orientadores.

**Anexos:**

**Tabla 1. Funciones biológicas de las PG según receptor al que se unan.<sup>3</sup>**

<b>Receptor</b>	<b>Función</b>
<b><u>PGI2</u></b>	
IP	vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, dilatación bronquial
<b><u>PGE2</u></b>	
EP1	constricción bronquial, contracción del músculo liso del tracto digestivo
EP2	broncodilatación, relajación del músculo liso del tracto digestivo, vasodilatación
EP3	↓ secreción de ácido gástrico, ↑ secreción de moco gástrico, contracción del útero durante el parto, contracción del músculo del tracto digestivo, inhibición de la lipólisis, ↑ neurotransmisores autónomos
Sin especificar	hiperalgesia, pirogénico
<b><u>PGF2<math>\alpha</math></u></b>	
FP	contracción del útero, constricción de los bronquios
<b><u>TxA2</u></b>	Induce agregación plaquetaria, vasoconstricción, proliferación de linfocitos y broncoconstricción

**Tabla 2. Reacciones adversas AAS**

Tipo de reacción adversa	Frecuencia y ejemplos
<b>Dosis dependientes</b>	
Gastrointestinal	Frecuentes (1-9%): Dolor abdominal, gastritis, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, dispepsia, úlceras pépticas, gastroduodenal. Frecuencia no conocida: trastornos gastrointestinales superiores: esofagitis, gastritis erosiva.
Renal	Frecuencia no conocida, alteración en la función renal a dosis altas.
Cardiovascular	Frecuencia no conocida, a altas dosis: vasodilatación periférica, edema pulmonar cardiogénico, aumento de la volemia con aumento del gasto cardíaco.
Hepático	Poco frecuente (<1%): Hepatotoxicidad.
Hematológico	Frecuentes (1-9%): Hipoprotrombinemia (a dosis elevadas) Hemorragias. Poco frecuentes (< 1%): Anemia a altas dosis por alteración valores de hierro y disminución de la vida media eritrocitaria.
<b>Dosis independiente</b>	
Hipersensibilidad	Frecuentes (1-9%): a nivel respiratorio, reacciones de tipo broncoespasmo. Frecuentes (1-9%): dermatológicas: urticaria, erupciones dérmicas, angioedema.
Síndrome de Reye	Poco frecuente (<1%) pero grave.

**Tabla 3. Contraindicaciones de AAS**

Hipersensibilidad al principio activo, a antiinflamatorios no esteroideos o a tartrazina (reacción cruzada), o a alguno de los excipientes de este medicamento
Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente.
Pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
Asma.
Pacientes con antecedentes de mastocitosis para los que el uso de ácido acetilsalicílico puede inducir reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con rubor, hipotensión, taquicardia y vómitos).
Pacientes con enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente, hemofilia o hipoprotrombinemia.
Pacientes con insuficiencia hepática grave.
Pacientes con insuficiencia renal grave (CLCr <30ml/min).
Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por ácido acetilsalicílico.
Niños menores de 16 años ya que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores a 100 mg/día.

**Tabla 4. Principales interacciones medicamentosas del AAS.**

<b>Fármaco</b>	<b>Tipo de interacción</b>	<b>Consecuencias</b>
Antiácidos	FC: ↑absorción	Variación de niveles plasmáticos de los AINE
Antihipertensivos	FD	↓ efecto antihipertensivo
Diuréticos ahorradores de potasio	FD	Hipercalcemia
Anticoagulantes orales	Mixtas	↑ tiempo de protrombina y riesgo de hemorragias
Aminoglucósidos, metotrexate	FC: ↓ excreción renal	Acúmulo de los aminoglucósidos y mayor riesgo de efectos tóxicos
Glucocorticoides	Mixta	↑ riesgo de úlcera péptica

**Tabla 5. Tipos de métodos para medir la resistencia a la AAS**

	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Agregación óptica o por luz</b>	Gold standard. Buena correlación y aceptación clínica. Fácil de realizar.	Requiere gran experiencia, resultados dependientes del operador y del intérprete. No es específico.
<b>PFA 100 (platelet function analyser)</b>	Rápida y automatizada. Se correlaciona con eventos clínicos.	Dependiente del factor de von Willebrand y del hematocrito.
<b>Tromboxano B2 en suero</b>	Efecto terapéutico dependiente de la inhibición de COX1.	Requiere experiencia del operador. Puede no ser específico de la plaqueta.
<b>11 di-hidro tromboxano B2 urinario</b>	Se correlaciona con la actividad de la COX1 plaquetaria.	Se altera si hay una buena función COX de otro origen. Reproducibilidad incierta.
<b>Agregación de impedancia</b>	Requiere poca preparación de la muestra.	No es específico. Depende del operador y del intérprete.

Modificado de José J. Lugo: Resistencia al AAS y al clopidogrel: una entidad clínica emergente<sup>1</sup>.

**Tabla 6. Resultados de la búsqueda bibliográfica.**

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Año</b>	<b>Revista</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Principales resultados</b>
Peng L, Zhao Y, Zhou Z, Jin J, Zhao M, Chen X, et al. <sup>36</sup>	Associations of MDR1, TBXA2R, PLA2G7, and PEAR1 genetic polymorphisms with the platelet activity in Chinese ischemic stroke patients receiving aspirin therapy.	2016	Acta Pharmacologica Sinica	Descriptivo transversal.	283	Un 11,66% de los pacientes con ACV fueron insensibles al tratamiento con AAS, correlacionado con los polimorfismos MDR1 C3435T, TBXA2R y PLA2G7.
Gallego-Fabrega C, Carrera C, Reny J, Fontana P, Slowik A, Pera J, et al. <sup>35</sup>	PPM1A Methylation Is Associated With Vascular Recurrence in Aspirin-Treated Patients	2016	American Heart Association, cIn.	Retrospectivo (Caso-Control).	327	Se encontró una relación en el epigenoma cg04985020 y el patrón de metilación PPM1A asociados con recurrencia vascular en pacientes tratados con AAS.
Sibbing D, Gross L, Aradi D. <sup>26</sup>	Prevention of cardiovascular events with antiplatelet treatment: does time of intake matter for aspirin and ADP receptor blockers?	2016	Schattauer	Revisión de ensayos clínicos.	-	Aunque la variación diurna de la reactividad plaquetaria es un fenómeno bien descrito, no está claro si el alcance de la fluctuación diurna es mayor en los pacientes con afecciones asociadas con elevada reactividad plaquetaria.
Floyd C, Ferro A. <sup>19</sup>	Mechanisms of aspirin resistance.	2014	Pharmacology & Therapeutics	Artículo informativo.	-	Es probable que los mecanismos de resistencia al AAS en la mayoría de los individuos se deban a la farmacocinética o problemas de adherencia al medicamento.
Grinstein J, Cannon C. <sup>17</sup>	Aspirin Resistance: Current Status and Role of Tailored Therapy.	2012	Wiley Periodicals, Inc.	Artículo informativo.	-	No se recomienda aumentar la dosis de AAS ni abandonar su prescripción.

Beigel R, Hod H, Fefer P, Asher E, Novikov I, Shenkman B, Savion N, Varon D, Matetzky S. <sup>37</sup>	Relation of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction.	2011	American Journal of Cardiology	Experimental.	174	Los pacientes que presenta baja sensibilidad al AAS tuvieron mayor riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares.
Postuła M, Tarchalska-Kryńska B, Filipiak KJ, Kosior D, Serafin A, Huczek Z, Opolski G. <sup>38</sup>	Factors responsible for "aspirin resistance" - can we identify them?	2010	Kardiologia Polska	Observacional, prospectivo, multicéntrico.	92	Aparte de los factores clínicos, la falta de respuesta al AAS se ve influenciada por la falta de adherencia a la terapia, y por la frecuencia cardíaca por encima del valor mediano 69 lpm. De los parámetros bioquímicos la única variable significativa relacionada con la falta de respuesta a AAS fue el nivel de colesterol total-colesterol HDL por encima del valor mediano (2.99). La falta de adherencia podría ser uno de los más importantes factores de riesgo responsable de la resistencia a AAS por PFA 100.
Michelson A, Furman M, Goldschmith-Clermont P, Mascelli M, Hendrix C, Coleman L, Hamlington J, et al. <sup>39</sup>	Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists.	2009	Circulation	Estudio caso-control.	56	Se encontró mediante la realización de estudios in vitro que las plaquetas PI (A2) positivas mostraron un umbral inferior para la activación y las plaquetas heterocigotas para los alelos PI (A) mostraron una sensibilidad aumentada a dos fármacos antiplaquetarios.
Sweeny J, Gorog D, Fuster V. <sup>22</sup>	Antiplatelet drug 'resistance'. Part 1: mechanisms and clinical measurements.	2009	Nature Reviews cardiology	Revisión narrativa.	-	El incumplimiento de los pacientes, las interacciones medicamentosas y los polimorfismos genéticos

						influyen en la inhibición de la función plaquetaria y conducen a variabilidad individual en la capacidad de respuesta.
Guthikonda S, Mangalpally K, Vaduganathan M, Patel R, DeLao T, Bergeron A, et al. <sup>40</sup>	Increased platelet sensitivity among individuals with aspirin resistance - platelet aggregation to submaximal concentration of arachidonic acid predicts response to antiplatelet therapy.	2008	Thrombosis Haemostasis.	Descriptivo transversal.	58	Con concentraciones submáximas de agonistas, la agregación plaquetaria fue mayor en sujetos resistentes al AAS. Esto no se observó con concentraciones más altas. Se demostró una sensibilidad basal plaquetaria aumentada a la estimulación submáxima de agonistas (p=0,04).
Durmaz T, Keles T, Ozdemir O, Bayram N, Akcay M, Yeter E, et al. <sup>29</sup>	Heart Rate Variability in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Aspirin Resistance.	2008	Int Heart J	Descriptivo transversal.	69	La variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuyó, la actividad simpática aumentó o hay un desbalance simpaticovagal, el número de latidos ventriculares prematuros fue mayor en los pacientes con resistencia a la AAS y enfermedad cardiovascular, la variabilidad de la frecuencia cardíaca está asociada con la resistencia a la AAS en pacientes con enfermedad cardiovascular.
Airee A, Draper H, Finks S. <sup>23</sup>	Aspirin resistance: disparities and clinical implications.	2008	Pharmacotherapy	Revisión narrativa.	-	No hay una definición de la resistencia al AAS universalmente aceptada. Los mecanismos de resistencia y sus interrelaciones son variables y no está muy claro. Finalmente, el beneficio de alterar el tratamiento en respuesta a una resistencia aún no está definido.

Krasopoulos G, Brister S, Beattie W, Elliot R, Buchanan M. <sup>31</sup>	Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis.	2008	BMJ	Revisión sistemática y metaanálisis.	-	Pacientes que son resistentes al AAS tienen mayor riesgo de morbilidad cardiovascular a largo plazo, en comparación con pacientes "sensibles" al AAS (OR 3,85).
Gengo F, Rainka M, Robson M, Gengo M, Forrest A, Hourihane M, et al. <sup>32</sup>	Prevalence of Platelet Nonresponsiveness to Aspirin in Patients Treated for Secondary Stroke Prophylaxis and in Patients With Recurrent Ischemic Events.	2008	The Journal inical y	Estudio prospectivo.	653	De los 653 participantes, 129 (20%) fueron no respondedores al AAS, basándose en la agregación plaquetaria en respuesta al colágeno, ácido araquidónico o ambos. El OR de no respuesta plaquetaria al AAS en pacientes que sufrieron ACV, mientras lo tomaban, fue de 14,25. (IC 8,5-23,5) p<0,05.
Cervera A, Tassies D, Obach V, Amaro S, Reverter J, Chamorro A. <sup>34</sup>	The BC Genotype of the VNTR Polymorphism of Platelet Glycoprotein Ib Is Overrepresented in Patients with Recurrent Stroke Regardless of Aspirin Therapy.	2007	Cerebrovascula r diseases	Estudio prospectivo caso control.	82	El sexo femenino, diabetes, dislipemia, y el genotipo BC de VNTR fue más prevalente en pacientes en donde el AAS falló. El genotipo BC del polimorfismo VNTR de la Gp IIb es un factor predictor independiente de eventos recurrentes en pacientes con ACV tratados con AAS.
Maree O, Fitzgerald D. <sup>16</sup>	Variable Platelet Response to Aspirin and Clopidogrel in Atherothrombotic Disease.	2007	American Heart Association,	Artículo informativo.	-	Existe evidencia de respuesta plaquetaria variable al AAS y al clopidogrel que ha llevado al concepto de resistencia. Este responde a múltiples mecanismos.
Coma-Canella I, Velasco A. <sup>18</sup>	Variability in individual responsiveness to aspirin: clinical	2007	Cardiovasc Hematology Disorder Drug Targets.	Artículo informativo.	-	Se evidenció que no hay consenso en el término "resistencia". Tampoco hay evidencia suficiente para

	implications and treatment.					cambiar la dosis diaria de 75-100 mg de AAS.
Poston R, Gu J, Brown J, Gammie J, White C, et al. <sup>33</sup>	Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting.	2006	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	Estudio prospectivo.	408	La resistencia al AAS ocurrió en 67 pacientes (30%) y la trombosis del injerto se asoció a ésta y a la disfunción endotelial, ambos estadísticamente significativos. La combinación de estos dos factores se vinculó a trombosis y falla temprana del injerto venoso.
Schrör K, Hohlfeld T, Weber A. <sup>15</sup>	Aspirin resistance, does it clinically matter?	2006	Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society	Artículo informativo.	-	Se requiere mayor información de estudios prospectivos. No hay evidencia para cambiar la dosis de mantenimiento diaria de 100 mg debido a resistencia.
Ridker P, Willich S, Muller J, Hennekens C, Schrör K. <sup>20</sup>	Terms and Conditions Semantic Complexity and Aspirin Resistance.	2004	Circulation	Revisión narrativa.	Estudio caso control: 970 Descriptivo: 325	El uso actual del término resistencia al AAS implica una relación entre una prueba de laboratorio y un resultado clínico que en la actualidad no está demostrada.
Topol J. <sup>41</sup>	Therapeutic Failure or Resistance to Aspirin.	2004	Journal of the American College of Cardiology	Revisión narrativa.	-	Los sistemas que se pretenden emplear como el PFA100 y la agregometría están influenciados por otras variables que no se pueden controlar.
Eikelboom J, Hankey G. <sup>42</sup>	Failure of aspirin to prevent atherothrombosis: potential mechanisms and implications for clinical practice.	2004	Am J Cardiovasc Drugs	Revisión narrativa.	-	Actualmente no hay ningún papel para las pruebas de laboratorio de rutina para medir los efectos antiplaquetarios del AAS.
Cattaneo M. <sup>21</sup>	Aspirin and Clopidogrel Efficacy, Safety, and the Issue	2004	American Heart Association	Revisión narrativa.	-	En la actualidad la resistencia al AAS no se puede buscar en el contexto

	of Droug Resistance.					clínico porque no hay una demostración de la asociación con eventos clínicos. La agregometría plaquetaria no es ideal para probar la sensibilidad y agregación plaquetaria.
McCall N, Tofler G, Schafer A, Williams G, Muller J. <sup>28</sup>	The effect of enteric-coated aspirin on the morning increase in platelet activity .	1991	American Heart Journal	Ensayo clínico cruzado, ciego simple, placebo-control randomizado .	15	Este estudio demostró que el aumento de la sensibilidad plaquetaria al ADP y epinefrina está asociado con un aumento en la sensibilidad al colágeno, incluyendo un aumento en la producción de TXB2 posterior a la estimulación por colágeno. Está demostrado que la terapia con AAS con cubierta entérica elimina todos los incrementos matutinos de la actividad plaquetaria por al menos 36 horas siguientes a la ingesta.
Ridker P, Willich S, Muller J, Hennekens C. <sup>25</sup>	Aspirin, platelet aggregation, and the circadian variation of acute thrombotic events.	1991	International Society of Chronobiology	Revisión narrativa.	-	El AAS reduce el riesgo de trombosis aguda, el riesgo de trombosis aguda aumenta en las horas de la mañana, los procesos fisiológicos subyacentes al ritmo circadiano en estos trastornos agudos son probablemente multifactoriales. La presión arterial, ritmo cardiaco, niveles de catecolaminas y el tono coronario tienen un pico en la mañana y están asociados con un cambio fisiológico que puede incrementar la probabilidad del comienzo de la

						enfermedad trombótica.
Ridker P, Manson J, Buring J, Muller J, Hennekens C. <sup>27</sup>	Circadian variation of acute myocardial infarction and the effect of low dose Aspirin in a randomized trial of physicians.	1990	Circulation	Revisión narrativa.	-	En todos los casos de IAM no fatal se encontró una variación circadiana bimodal en el tiempo de ocurrencia del IAM, con un pico primario en las horas de la mañana y un pico secundario menor por la tarde. Una reducción en la incidencia de infarto con la asociación del AAS aparece en todo el ciclo circadiano. Mientras que una distribución bimodal fue vista en el grupo con placebo, el pico matutino primario de infarto fue sustancialmente atenuado en el grupo con AAS. Se encontró un fuerte efecto protector del AAS entre las horas 4:00 y las 10:00 am.