

RESISTENCIA A LA ASPIRINA: ¿Y AHORA QUÉ?

El beneficio del AAS para prevenir la aparición de un nuevo acontecimiento cardiovascular en los pacientes que ya han presentado uno antes (prevención secundaria) y en pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad manifiesta, está bien establecido. **La terapia con aspirina es la piedra angular en la prevención de eventos aterotrombóticos** y ha demostrado una reducción de la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) no letal y mortalidad de origen cardiovascular.¹ A pesar de esto, un grupo importante de pacientes podría tener una respuesta subóptima a este medicamento, quedando expuestos a un mayor riesgo aterotrombótico, aún recibéndola en las dosis indicadas, debido a lo que se conoce como "resistencia a la aspirina".

Pero, ¿qué es la resistencia a la aspirina? La definición más extendida para explicar este fenómeno hace referencia a la incapacidad de las dosis terapéuticas de este medicamento de reducir la producción plaquetaria de tromboxano A₂ dependiente de la COX-1 y, en consecuencia, de evitar la activación y la agregación plaquetaria. A esta definición también se le ha dado un alcance clínico, ya que el fallo en la prevención de la recurrencia de eventos vasculares en pacientes que reciben tratamiento con aspirina a dosis terapéuticas también se considera resistencia a la aspirina. Esta "resistencia clínica" debería considerarse en realidad de un fracaso terapéutico, en el que estarían implicados muchos factores, al margen de que el paciente que presenta dicha recurrencia tenga o no "resistencia a la aspirina", definida en términos de laboratorio.

¿CUÁNTOS PACIENTES Y CÓMO DIAGNOSTICARLOS?

La controversia creada en torno a este fenómeno suscita nuevas preguntas entre los clínicos. La primera de ellas es ¿cuál es la prevalencia real de la resistencia a la aspirina?

Llama la atención que, en los diferentes estudios publicados, se haya estimado que entre un 0.4 % y un 83.3% de los pacientes podrían tener cierto grado de resistencia a la aspirina.² El principal problema para determinar la prevalencia real -lo que explicaría la variabilidad obtenida en los estudios- radica en la diversidad de pruebas empleadas para el diagnóstico de este fenómeno. En dos estudios realizados recientemente, comparando las diferentes pruebas de agregabilidad empleadas para el diagnóstico de "resistencia a la aspirina", se observó que la **dosis de aspirina** y el **método diagnóstico** empleado influían en la estimación de la prevalencia, y además confirmaron una falta de correlación entre sus resultados y la capacidad para diagnosticar este fenómeno.^{2,3}

Así pues, **actualmente, no se ha establecido cuál es el método apropiado para determinar quién es y quién no es resistente al AAS.**

A pesar de esto, existe la percepción de que hasta un 40% de los pacientes podrían ser resistentes a la aspirina. Teniendo en cuenta que es un fármaco ampliamente utilizado para reducir el riesgo cardiovascular, nos lleva a plantearnos una segunda pregunta: ¿significa que, por culpa de la "resistencia a la aspirina", un número elevado de nuestros pacientes no están "protegidos" frente a las complicaciones aterotrombóticas?

Recientemente, se ha publicado un metanálisis analizando la efectividad del tratamiento antiagregante en pacientes con resistencia a la aspirina. Este estudio evaluó el número de nuevos eventos cardiovasculares aparecidos en pacientes que

recibían tratamiento con aspirina, considerando la presencia o no de cambios en las pruebas de agregabilidad plaquetaria.⁴ De los 2.930 pacientes estudiados, 810 (el 28%) fueron considerados resistentes a la aspirina al no aparecer cambios en la agregabilidad. Estos pacientes presentaron **un 23% más de nuevos eventos cardiovasculares**, con un incremento de la odds ratio de 4,06 para el síndrome coronario agudo, de 4,35 para fallos de *by-pass*, de 3,78 para eventos cerebrovasculares y de hasta 6 veces para la mortalidad, en comparación con el grupo de pacientes en los que sí se constataron cambios en la agregabilidad plaquetaria.

Uno de los aspectos que se deberían tener en cuenta al "traducir" la resistencia a la aspirina desde el laboratorio a la clínica, son los otros efectos cardioprotectores del fármaco, independientes del efecto sobre el metabolismo del ácido araquidónico. Dichos efectos posiblemente estén relacionados con su acción antagonista de la vitamina K, disminución de la producción de plaquetas inducidas por trombina, aceleración de uno o más factores trombolíticos y bloqueo de la activación plaquetaria inducida por neutrófilos. Se ha sugerido que podrían ser dosis-dependientes e incluso que su efecto antioxidante sobre el colesterol de baja densidad (LDL-C) podría afectar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica, al actuar como un protector de la función endotelial.⁵

La existencia de estos mecanismos de actuación alternativos de la aspirina impide que se pueda afirmar categóricamente que la respuesta clínica al medicamento se pueda predecir inequívocamente con una prueba de agregabilidad plaquetaria *in vitro*.

¿ES "RESISTENCIA A LA ASPIRINA" TODO LO QUE RELUCE?

Hay numerosos factores que podrían explicar por qué la aspirina no evita la recurrencia de los eventos aterotrombóticos:

La **falta de cumplimiento** del tratamiento con aspirina se ha estimado en un 60% de los pacientes con enfermedad cardiovascular.⁶ En los estudios que han valorado de manera específica el papel del incumplimiento en el diagnóstico de resistencia a aspirina (mediante pruebas de agregabilidad plaquetaria), se ha puesto de manifiesto su relevancia.^{7,8} Así, en el estudio realizado por Schwartz et al., 17 de 190 pacientes evaluados (9%) fueron diagnosticados inicialmente como "resistentes a aspirina", pero tras la reevaluación, diez de ellos admitieron no ser cumplidores y tras una segunda reevaluación en la que se administró la aspirina de forma supervisada, ninguno de ellos mostró alteraciones en las pruebas de agregabilidad.

Otro de los factores a considerar serían las **comorbilidades**, ya que la hipercolesterolemia, la diabetes, el hábito tabáquico o el angor inestable son factores que pueden tener un efecto protrombótico, al activar la respuesta plaquetaria y por su efecto en la síntesis de TXA₂, independiente de la COX, además de constituir un factor de riesgo cardiovascular en sí mismos.⁹

La no consideración de estos factores podría ser una de las limitaciones del metanálisis al que anteriormente hacíamos mención: ninguno de los ensayos incluidos aportaba información sobre la comorbilidad de los pacientes que presentaron recurrencia de un evento cardiovascular y además incluyó 3 ensayos (n=586, un 20% de los pacientes incluidos) en los que no se disponía de información sobre el cumplimiento terapéutico.

Teniendo en cuenta todos estos factores, no es sorprendente que la aspirina sea "sólo" capaz de prevenir un 25% de los eventos cardiovasculares.¹ Estos datos no son más que un reflejo de la naturaleza multifactorial de los fenómenos aterotrombóticos. Evidentemente, en algunos pacientes -aunque no sabemos quiénes ni cuántos- la "resistencia a la aspirina" es un factor importante a tener en cuenta, pero no debemos

olvidar que también es probable que el perfil del enfermo que presenta con mayor frecuencia una recurrencia de un evento cardiovascular, es el que "se resiste" también a seguir de forma adecuada la dieta, a dejar el tabaco y al cumplimiento terapéutico.

EL PACIENTE ES RESISTENTE A LA ASPIRINA: ¿Y AHORA QUÉ?

El hecho de disponer de información acerca de la deficiente agregación plaquetaria *in vitro* de los pacientes, hace que en el momento de instaurar un tratamiento antiagregante con aspirina se nos plantee la tercera pregunta de gran trascendencia clínica: ¿debemos o no cambiar el tratamiento antiagregante?

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento específico para la resistencia a la aspirina. Las causas que impiden dar una respuesta práctica a esta cuestión radican en la dificultad de establecer un correcto diagnóstico y en la ausencia de ensayos clínicos que aborden este tema.

En líneas generales, diversos ensayos clínicos han señalado que un aumento en la dosis de aspirina no aporta beneficio clínico en la prevención del riesgo cardiovascular, pero sí puede conducir a un mayor número de complicaciones hemorrágicas.¹ De manera análoga, en pacientes con enfermedad cardiovascular estable, el balance negativo de riesgo-beneficio que se observó en el estudio CHARISMA no apoya la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en estos pacientes.¹⁰

A pesar de estos resultados, en algunos pacientes con "resistencia a aspirina", el aumento de dosis parece "mejorar" la sensibilidad a la misma.³ También la doble antiagregación ha demostrado superioridad a aspirina en monoterapia en algunas indicaciones.¹¹ Sin embargo, ninguna de estas dos opciones ha sido evaluada de manera específica en este subgrupo de pacientes.

Uno de los ensayos que tratará de investigar el abordaje terapéutico de pacientes con resistencia a la aspirina es el ensayo TREND-AR ("Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel").¹² Este ensayo tiene previsto incluir pacientes que van a ser sometidos a intervención coronaria percutánea con resistencia a aspirina, en los que se comparará la combinación de clopidogrel, aspirina, heparina y tirofiban frente a clopidogrel, aspirina y heparina. Este ensayo, entre otros, pretende aclarar si la resistencia a la aspirina es un factor de riesgo no modificable, como el sexo o la edad, o si pautas de tratamiento más agresivas ofrecen un beneficio a este tipo de pacientes.

Ensayos clínicos como éste, probablemente ayuden a responder alguna de las preguntas que este asunto suscita en el clínico, aunque también podría existir algún otro interés detrás de la "resistencia a la aspirina", relacionado con el intento de "hacer un hueco" a los nuevos antiagregantes en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular.

MUCHAS PREGUNTAS Y POCAS RESPUESTAS

Hasta la fecha se han realizado estudios que concluyen que la supresión incompleta de la síntesis del tromboxano -resistencia a la aspirina- es un marcador potencial de riesgo cardiovascular.² Sin embargo, a pesar de que empiezan a conocerse las implicaciones clínicas asociadas a este fenómeno, quedan aún importantes cuestiones por resolver, como determinar cuál es el método diagnóstico ideal para la identificación de los pacientes con "resistencia a la aspirina", establecer a qué pacientes y en qué momento debería realizarse una prueba de agregabilidad y, en especial, cómo tratar a estos pacientes, con el fin de disminuir el riesgo de recurrencia.

Pero en definitiva, lo que le interesa al clínico es saber cuántos de sus pacientes en tratamiento con aspirina a dosis óptimas -icumplidores!- sufren una recidiva por ser resistentes a aspirina y si existe algún tratamiento que le aporte beneficio ante esta circunstancia. Desgraciadamente, en la actualidad no podemos contestar a ninguna de estas preguntas. Necesitamos más estudios clínicos para descifrar mejor este dilema. Así pues, **la única recomendación que se puede dar por el momento, es que nuestros pacientes continúen utilizando su aspirina diaria, asegurar el cumplimiento e incidir en los factores de riesgo cardiovascular modificables.**

Aina Soler Mieras. Servei de Salut de les Illes Balears

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 2 Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, Turgeon J, Palisais D et al. A comparison of six major platelet function test to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28:1702-1708.
- 3 Hovens M, Snoep J, Eikenboom J, van der Bom J, Mertens B et al. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J* 2007;153:175-81.
- 4 Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:195-198
- 5 Patrono C, Collier B, Dalen JE, FitzGerald GA, Fuster V, et al. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001; 119: 39S-63S.
- 6 Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Skala JA et al. Adherence to prophylactic medication regimen in patients with symptomatic vs. asymptomatic ischemic heart disease. *Behav Med* 1998;24:35-9.
- 7 Schwatz KA, Schwartz DE, Ghosheh K, Reeves MJ, Barber K et al. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;95:973-75.
- 8 Cotter G, Shmesh E, Zehavi M, Dinur I, Rudnick A et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 2004; 147:293-300.
- 9 Aspirin resistance: what, why and when?. *Thrombosis Research* 2007;119:551-554.
- 10 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. on behalf of the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 11 Soler A. Calvo C. Tratamiento antiagregante en prevención secundaria ¿cuándo utilizar clopidogrel? Indicaciones y condiciones de uso. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n11_impreso.pdf
- 12 Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00398463?term=TIROFIBAN&rank=4>. Accedido en Mayo 2008.