

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

RESISTENCIA A LA ASPIRINA

*Olman Aguirre Jaén, Enrique Arce Rodríguez**

RESUMEN:

Los antiinflamatorios no esteroideos comprenden un grupo heterogéneo químicamente de sustancias que comparten acciones terapéuticas. Entre ellos la aspirina o ácido acetil salicílico. Este es el agente analgésico antiplaquetario y antipirético de mayor consumo y el patrón de referencia para valorar los demás fármacos. A su vez, es el antiagregante plaquetario más utilizado en el mundo. Sin embargo se habla hoy en día sobre el término de resistencia a la aspirina, su diagnóstico y su relevancia clínica como un factor importante de la eventual falla terapéutica de este medicamento.

PALABRAS CLAVE:

Resistencia a la aspirina, agregación plaquetaria, falla terapéutica.

SUMMARY:

Non steroidal anti-inflammatory drugs consist of a chemically heterogeneous group of substances that share the same therapeutic actions. Including aspirin or acetylsalicylic acid. This is the antiplatelet agent analgesic and antipyretic of higher consumption and represents the reference pattern for testing other drugs. In addition, it is the most widely used antiplatelet agent in the world. The term aspirin resistance is frequently used, it entails a diagnosis and has a clinical relevance being an important issue for the eventual therapeutic failure of this drug.

KEY WORDS:

Aspirin resistance, platelet aggregation, therapeutic failure

* *Medicos generales egresados de la Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: enrique1arce@gmail.com*
Recibido para publicación el 7 de enero de 2015 *Aceptado el 27 de enero de 2015*

Introducción

El término “resistencia a la aspirina” no tiene una definición aceptada internacionalmente. 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 (TXA₂) dependiente de la ciclooxigenasa 1 (COX -1) y, en consecuencia, de evitar la activación y la agregación plaquetaria. A pesar de esta definición, también se le ha llamado resistencia a la aspirina al fallo en la prevención de la recurrencia de eventos vasculares en pacientes que reciben tratamiento con aspirina a dosis terapéuticas⁽³⁾.

Debe distinguirse entre la resistencia clínica y la resistencia de laboratorio. La resistencia clínica se define como el fracaso en la prevención de un evento aterotrombótico en un individuo de alto riesgo de desarrollar un evento ya sea cardiovascular o cerebrovascular de un individuo en tratamiento con aspirina. La resistencia de laboratorio, por otro lado, es la falla en inhibir la producción plaquetaria de TXA₂ o la función plaquetaria medida por diversos métodos^(1,4).

Prevalencia

Se estima que la prevalencia de la resistencia a la aspirina diagnosticada por métodos de laboratorio ocupa un amplio rango que va desde 5,5% a 61%. Sin embargo este es un estimado poco confiable ya que se han analizado en pacientes cuyas características no son homogéneas (en cuanto a edad, sexo, comorbilidades entre otros) y sin haber establecido bien su adherencia al tratamiento. A su vez hechas en muestreos con muy pocos pacientes, bajo diferentes definiciones de resistencia a la aspirina en los diferentes estudios realizados, con pocas mediciones realizadas en un mismo paciente y falta de acuerdo en los niveles establecidos en los diferentes test de laboratorio. Por lo tanto no existe una información clara al respecto⁽¹⁾.

Mecanismo de acción

Adhesión, activación y agregación plaquetaria

Cuando se lesiona la capa endotelial de los vasos sanguíneos, por ejemplo, luego de la lesión o ruptura de una placa aterosclerótica, el colágeno subendotelial y el factor Von Willebrand entran en la circulación sanguínea y se adhieren a las plaquetas, mediante los receptores de glicoproteínas Ia/Ia y glicoproteínas Ib/V/IX. La adhesión plaquetaria estimula la activación de las mismas, generando modificaciones en la forma de las plaquetas con liberación de altas concentraciones de calcio en su interior⁽¹⁾.

El incremento de las concentraciones de calcio ionizado libre dentro de las plaquetas provoca diversas reacciones. Primero, induce un cambio conformacional en los receptores plaquetarios de las glicoproteínas IIb/IIIa, permitiendo la unión de las plaquetas a las proteínas de adhesión plasmáticas, incluyendo al fibrinógeno. Segundo, cataliza la liberación de moléculas activas de los gránulos plaquetarios hacia la circulación, donde pueden unirse a los receptores de superficie de las plaquetas adyacentes, estimulando su activación. Por último, provoca la activación de la fosfolipasa A₂, la cual es responsable de la producción de ácido araquidónico⁽¹⁾.

El ácido araquidónico plaquetario, mediante una reacción catalizada por la COX-1, forma prostaglandinas (PG) G₂/H₂, precursoras del TXA₂, potente agonista plaquetario, y otras prostaglandinas. Las plaquetas en respuesta a varios estímulos (ej. Colágeno, ADP, trombina, factor activador de plaquetas) sintetizan y liberan TXA₂, el cual actúa amplificando la señal de activación, promoviendo la agregación plaquetaria irreversible⁽¹⁾.

Lo anterior se muestra en la siguiente figura:

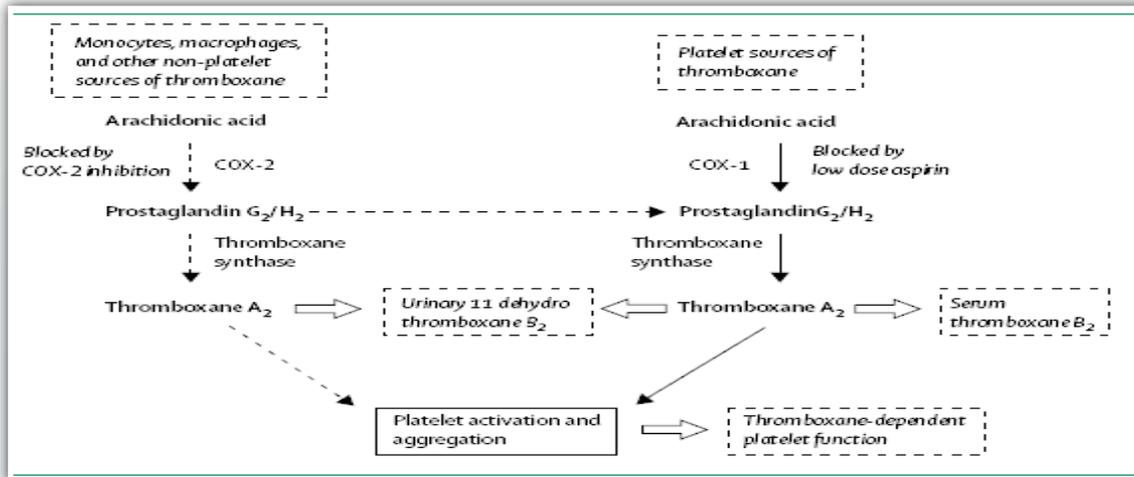


Figura 1: Vías de producción de tromboxano y efectos antiplaquetarios de la aspirina.

Fuente: Hankey 2006

Efectos de la aspirina en la activación plaquetaria

La aspirina reduce la activación plaquetaria al inhibir la COX-1 mediante la acetilación del residuo de serina en la posición 529 de la cadena de aminoácidos, bloqueando de esta manera la síntesis de PG G_2/H_2 . Debido a que las plaquetas no poseen mecanismos para sintetizar nuevas proteínas, la inhibición de la COX-1 por la aspirina es irreversible por el resto de la vida de las plaquetas⁽²⁾.

Por lo tanto, luego de una dosis única de aspirina, la actividad de la COX-1 se restablece con una tasa diaria del 10% si la producción de plaquetas es normal. En consecuencia, una dosis baja de al menos 30 mg por día es suficiente para bloquear la síntesis plaquetaria de TXA_2 en la mayoría de los individuos, por lo que es el tratamiento más usado hoy en día para evitar eventos aterotrombóticos⁽²⁾.

Hay dos isoenzimas de la COX, pero solamente COX-1 se expresa constitutivamente en las plaquetas maduras. La segunda isoenzima, COX-2, es inducible en plaquetas recién formadas (8 a 10% de las plaquetas circulantes) y su principal producto es la PGE_2 (cuyas principales acciones son prevenir la agregación plaquetaria y estimular la vasodilatación). La cantidad de plaquetas recién formadas puede ser lo suficientemente alta en periodos de producción plaquetaria incrementada como para producir concentraciones detectables de TXA_2 derivado de COX-2⁽²⁾.

La COX-2 ha sido detectada en una gran variedad de tipos celulares, distribuciones tisulares y su papel en los procesos inflamatorios es ampliamente reconocido. El efecto antiinflamatorio relativamente débil de la aspirina en bajas dosis puede ser explicado en parte por el hecho que la aspirina posee una capacidad mucho mayor para inhibir la COX-1 que de la COX-2⁽²⁾.

La adhesión y agregación plaquetaria pueden ser inhibidas por numerosos mecanismos endógenos, tales como la prostaciclina derivada del endotelio (PGI_2) y el óxido nítrico (NO). La aspirina produce una inhibición, dosis-dependiente, de la producción de PGI_2 derivada del endotelio, antagonizando consecuentemente sus efectos antiplaquetarios. Sin embargo, a diferencia de las plaquetas, las células endoteliales recuperan rápidamente la actividad de la COX y hacen que este efecto mediado por la aspirina sea por poco tiempo, dosis-dependiente y probablemente menos importante que el efecto antiplaquetario⁽²⁾.

Factores involucrados en la resistencia a la aspirina

La causa exacta de resistencia a la aspirina no se ha identificado aunque muchos mecanismos se han propuesto, debido a la naturaleza multifactorial de la agregación plaquetaria es probable que más de un mecanismo tenga un rol importante en la falla del tratamiento. Entonces la respuesta variable obtenida se debe a factores clínicos, celulares, farmacológicos y genéticos.

A continuación se mencionan brevemente algunos mecanismos propuestos para la resistencia.

Dosis inadecuada

Estudios han demostrado que bajas dosis de aspirina (30 mg por día) suprimen uniformemente la COX-1 en pacientes sanos. En condiciones normales, por encima de 75 mg/día no hay diferencias de efectividad en cuanto a suprimir la enzima, esto en comparaciones indirectas con respecto a placebo. Sin embargo la respuesta en laboratorio (test de función plaquetaria) es mayor cuanto mayor es la dosis, pero ello no se ha relacionado con una reducción de los eventos clínicos. Sin embargo cabe destacar la importancia menor de la mala adherencia al tratamiento, que termina por abarcar gran porcentaje del fallo en la terapia⁽¹⁾.

Fallo en la absorción correcta

La aspirina es un ácido débil, cruza la mucosa gástrica y la del duodeno alcanzando un pico de concentración en sangre alrededor de 30-40 minutos post ingesta. Las esterases presentes en la mucosa la hidrolizan y se inactiva. La supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones podría potenciar a las esterases. Sin embargo también no hay estudios que confirmen este mecanismo como un factor preponderante⁽¹⁾.

A su vez la biodisponibilidad varía con la presentación; 50 % en formas de aspirina sin recubrimiento, con niveles plasmáticos máximos alcanzados 40 minutos después de una dosis oral. Preparaciones con recubrimiento entérico, sin embargo, tienen una menor biodisponibilidad y un tiempo más largo para alcanzar los niveles plasmáticos máximos⁽⁵⁾.

Alteraciones en la unión a la COX1

Algunos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ibuprofeno, indometacina y naproxeno) compiten con la aspirina por el sitio de unión a la COX-1⁽¹⁾.

Biosíntesis de tromboxano por vías que no son bloqueadas por el ácido acetil salicílico

El TXA2 puede producirse en macrófagos y monocitos a partir del ácido araquidónico en una reacción que es llevada a cabo la COX2, esta producción puede ser estimulada por condiciones inflamatorias como en aterosclerosis donde la COX2 tiene una producción aumentada⁽¹⁾.

El F2 isoprostano (PGF2 like) es producido por peroxidación del ácido araquidónico mediante una reacción (no COX) catalizada por radicales libres de oxígeno. Dicho compuesto se uniría al receptor de TXA2 promoviendo la agregación plaquetaria. La producción esta sustancia está aumentada en tabaquismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia y angina inestable⁽¹⁾.

Existencia de rutas alternativas de activación plaquetaria

Las plaquetas pueden ser activadas por TXA2, pero también por ADP, colágeno, FvW, trombina, adrenalina entre otras⁽⁶⁾.

Aumento del recambio plaquetario

Un recambio plaquetario acelerado supone una mayor proporción de plaquetas que no han sido todavía expuestas a la aspirina, las situaciones que suponen un recambio plaquetario acelerado serían: mayor producción en médula ósea (situaciones de stress: cirugía, inflamación, infección) o introducción exógena de plaquetas (transfusiones)⁽¹⁾.

Polimorfismo genético

Polimorfismos de COX1, COX2 y del TXA2 pueden afectar los efectos antiagregantes de la aspirina. Se han detectado cientos de polimorfismos a nivel de estos factores sin embargo el efecto de los mismos a nivel de laboratorio aún es incierto⁽⁷⁾.

Pérdida del efecto antiplaquetario con la administración prolongada

Los mecanismos que explicarían aún no están dilucidados, pero podría ser debido, a la progresión de la aterosclerosis o a la disminución de la cumplimentación del tratamiento en el tiempo⁽¹⁾.

Diagnóstico de resistencia a la aspirina

A la hora de establecer el diagnóstico de resistencia a la aspirina se debe saber si se está hablando de una resistencia clínica o bien de una resistencia en estudios de laboratorio como se mencionó anteriormente. En cuanto al diagnóstico clínico este solo se puede establecer cuando ha sucedido un evento aterotrombotico en un paciente tomando dosis terapéuticas de aspirina por lo cual sería retrospectivo y de utilidad limitada. Paralelamente el diagnóstico de resistencia en estudios de laboratorio se establece mediante mediciones de producción de TXA2 plaquetario (o sus metabolitos en sangre u orina), o bien observando la función plaquetaria dependiente de tromboxano^(1, 8).

En cuanto a la medición de la tromboxano A2 lo que se hace es determinar mediciones de un metabolito derivado de esta sustancia en plasma, el tromboxano B2, el cual es fuertemente dependiente de la COX-1 plaquetaria (blanco terapéutico de la aspirina). De la misma forma, existe el metabolito llamado 11-dehidrotromboxano B2 el cual se mide en orina. Se ha observado una asociación entre aumento de este metabolito con la existencia de eventos clínicos. Cabe destacar que este no es un método específico para establecer resistencia a la aspirina ya que el tromboxano también se produce por otras vías alternas que no tienen relación con la producción plaquetaria^(1, 8).

Paralelamente existen estudios de función plaquetaria dependiente de tromboxano, dentro de los cuales se incluyen agonistas inducidos de agregación plaquetaria. La prueba llamada "agregometría óptica" es el estándar de oro que existe hoy en día para evaluar este proceso y lo que se hace es medir la transmisión lumínica a través de una suspensión de plaquetas en plasma cuando estas se encuentran agregadas o aglutinadas mediante la acción de algún agonista como el TXA2, el ADP o bien el colágeno (a mayor agregación da mayor transmisión de luz). Esta prueba posee correlación entre el porcentaje de agregación con eventos clínicos, pero a su vez en la práctica diaria requiere mucho eficacia técnica, rápida disposición de muestras y su reproducibilidad varía según concentración plaquetaria, tipo de agonista y otros factores como edad, sexo, grupo étnico, dieta y niveles en el hematocrito^(1, 9).

Existen otros métodos para medir función plaquetaria dependiente de TXA2 como la valoración de tiempo de sangrado in vivo, la agregometría de impedancia, y la PFA-100, tienen poca correlación con el estándar de oro utilizado^(1, 10).

En resumen, la agregometría óptica ha establecido los límites para medir los efectos antiplaquetarios de la aspirina. Los otros test no siempre correlacionan bien con el primero ni entre ellos, y no se han estandarizado tampoco. Lo que queda establecido es que el diagnóstico por mediciones de laboratorio en cuanto es la resistencia a la aspirina es dependiente y específico del test que se esté utilizando⁽¹⁾.

Sin embargo la verdadera resistencia a la aspirina parece solamente ser un factor de varios posibles dentro de lo que es la mayor problemática, es decir la falla terapéutica propiamente dicha. Por lo tanto el verdadero diagnóstico de resistencia a la aspirina integralmente debe ser establecido de acuerdo a los resultados de los test de laboratorio, estandarizados, creíbles y que clínicamente sean relevantes y correlacionen^(1, 10).

Relevancia clínica de la resistencia a la aspirina

Existen estudios hoy en día donde se analiza la asociación entre resistencia a la aspirina medida por métodos de laboratorio y el riesgo de serios eventos cardiovasculares. El primer estudio que existió fue un estudio de tipo cohorte con 181 pacientes con antecedente de evento cerebrovascular tratados con dosis altas de aspirina (500mg tres veces al día) donde por medio de test de laboratorio hasta un tercio de ellos fue diagnosticado con resistencia. Lo importante de este estudio fue su correlación clínica ya que el 40% de los pacientes diagnosticados con resistencia tuvieron un evento clínico severo en los próximos dos años mientras que del grupo sin resistencia a la aspirina solamente un 4,4% presentó un evento cardiovascular en ese lapso de tiempo. Esto se observó con un riesgo relativo de 9,1 con intervalo de confianza del 95% que va de 3,7 a 22,7⁽¹⁾.

Paralelamente en otro estudio de 972 pacientes con alto riesgo cardiovascular tomando dosis de aspirina diarias de 75 a 325 mg, ante la medición en orina del metabolito 11- dehidrotromboxano B2 se observó que los pacientes con niveles más altos de este metabolito presentaron un mayor riesgo (odds ratio 1,8 durante 4,5 años de seguimiento) de un evento vascular serio ya fuera evento cerebro vascular o infarto del miocardio o muerte cardiovascular comparado con aquellos pacientes cuyos niveles de 11 dehidrotromboxano B2 en orina estaba en el rango más bajo⁽¹⁾.

Finalmente un estudio cohorte de dos años con 326 pacientes en tratamiento con aspirina 325mg/día con antecedente de enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular, se realizó el test de agregometría óptica. Debido a esto se pudo determinar que de los 17 pacientes diagnosticados con resistencia a la aspirina mediante esta medición de laboratorio, el 29% llegó a presentar un evento vascular en ese lapso de tiempo. Mientras tanto, de los 309 pacientes no resistentes a la aspirina solo el 10% tuvo un evento clínico. Se llegó a la conclusión de que el riesgo de presentar un evento clínico vascular teniendo resistencia a la aspirina era mayor⁽¹⁾.

A pesar de la correlación entre los métodos de laboratorio y los eventos clínicos ocurridos en los estudios realizados, se puede hacer hincapié en el hecho de que estos estudios no hicieron criterios de inclusión objetivos en cuanto a factores que pueden inducir confusión tales como edad, sexo, etnia, otras condiciones clínicas, concentración de hemoglobina, conteo plaquetario o hiperlipidemia entre otros. A su vez no se analizó la adherencia al tratamiento de forma objetiva y el número de mediciones realizadas no fue el mismo siempre (siendo esto un continuum y no es una medición que se mantiene estable en el tiempo). Todos estos factores hacen que la población de estudio no sea homogénea y por lo tanto se puede llegar a sesgos de medición a la hora de hacer los cálculos del estudio⁽¹⁾.

Nuevos conceptos sobre resistencia a la aspirina

Diferentes estudios sugieren que la resistencia a la aspirina es un evento continuo cuantitativo y no debe verse como algo categórico o cualitativo y estático. La respuesta entre individuos en cuanto a la terapéutica con aspirina puede variar en el tiempo así como lo hacen otras variables biológicas como presión arterial o colesterol sérico, por lo tanto no debe evaluarse como un evento único sino como un evento variable y dinámico. La verdadera pregunta e inquietud todavía presente es sobre la duda de si existe o no un nivel de resistencia a la aspirina por medición de laboratorio que correlacione directamente y pueda predecir el riesgo de futuros eventos cardiovasculares. En caso de que así fuera sería importante establecer y definir si es un factor de riesgo igual o más importante que otros ya establecidos y pudiera hablar de pronóstico y riesgo vascular con la propiedad con que se puede hacer ya con las otras variables⁽¹⁾.

Lo único que queda establecido es que de existir, la resistencia a la aspirina sería simplemente una subcategoría de la falla de la terapia con este fármaco, la cual se compone de varios factores etiológicos. Es importante establecer que la resistencia no debe verse única y simplemente como un diagnóstico retrospectivo sino como una oportunidad de tratar una o varias causas que llevan o inducen riesgo de un evento cardiovascular⁽¹⁾.

Conclusión

La resistencia a la aspirina en su definición involucra la parte clínica y la parte de laboratorio. Los mecanismos propuestos para que se desarrolle resistencia a la aspirina son diversos y a su vez no excluyentes. A pesar de los muchos efectos secundarios y la resistencia a la aspirina de algunos individuos, la aspirina sigue siendo el gold estándar de la terapia crónica antitrombótica. Debido a que se trata de un medicamento de uso frecuente se debe educar a la población de su correcto uso. Al no haber causa clara del desarrollo de la resistencia a aspirina, es necesario que se realicen estudios mejor realizados que establezcan etiología clara para prevenir la misma. Finalmente el hecho que las hipótesis de la etiopatogenia sean multifactoriales, requiere individualizar al paciente analizando los posibles factores que este posea para desarrollar la resistencia.

Bibliografía

1. Hankey, G. J & Eikelboom, J. W. (2006, 18 Feb) Aspirin resistance. *Lancet*, 367, 9510, 606- 17.
2. Weitz, J. I. (2011). *Chapter 30. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic, and Antiplatelet Drugs*. In: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann (Eds), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12e.
3. Macchi, L., Sorel, N., et al. (2006). *Aspirin Resistance: Definitions, Mechanisms, Prevalence, and Clinical Significance*. *Current Pharmaceutical Design*, 12, 251-258.
4. Divani, A. A. (2013). Antiplatelet Therapy: Aspirin Resistance and All That Jazz! *Clinical and Applied Thrombosis. Hemostasis*, 19, 1, 5-18.
5. Gaglia, M. A. (2013). Cardiovascular Pharmacology Core Reviews: Aspirin. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 18, 6, 505-513.
6. Yerges, L. M. (2013). Purine Pathway Implicated in Mechanism of Resistance to Aspirin Therapy: Pharmacometabolomics-Informed Pharmacogenomics. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 94, 4.
7. Floyd, Ch. N. (2013). The PIA1/A2 polymorphism of glycoprotein IIIa in relation to efficacy of antiplatelet drugs: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 77, 3, 446-457.
8. Weitz, J. I. (2012). *Chapter 118. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs*. In Longo D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J., Loscalzo, J. (Eds), Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e.
9. Zehnder, J. L. (2012). *Chapter 34. Drugs Used in Disorders of Coagulation*. In Katzung, B. G., Masters, S. B., Trevor, A. J. (Eds), Basic & Clinical Pharmacology, 12e.
10. Angiolillo, D. J., Giugliano, G. R. & Simon, D. I. (2011). *Chapter 61. Pharmacologic Therapy for Acute Coronary Syndromes*. In Fuster, V., Walsh, R. A., Harrington, R. A. (Eds), Hurst's The Heart, 13e.