

Antiplaquetarios en ACV

Antiplatelets in stroke

Germán Enrique Pérez

RESUMEN

Conocido desde la antigüedad el ácido acetil salicílico (ASA), se utilizó primero como analgésico y en tiempos recientes como antiagregante plaquetario. Su indicación en el ataque cerebrovascular agudo (ACV) y en la prevención de la enfermedad cerebrovascular, descansa sobre estudios realizados con grupos asignados al azar y meta-análisis de reciente realización. Su uso en combinación con otros medicamentos antiagregantes se ha probado en ensayos de adecuado diseño, en grandes estudios multicéntricos con asignación al azar y controlados con medicación estándar. Al momento la prescripción de ASA en el ACV isquémico agudo debe iniciarse tan pronto el paciente pueda deglutir el medicamento. En prevención secundaria de ACV, no cardioembólico, su adecuada prescripción (100-325 mg/día) constituye elemento de buena práctica médica. En pacientes con fibrilación auricular crónica que no pueden anticoagularse, por contraindicación establecida, solo o en combinación con clopidogrel es una alternativa menos segura pero útil. Su combinación con dipiridamol de liberación controlada, es otra alternativa en prevención secundaria. La resistencia a la aspirina requiere la exclusión de falla del tratamiento y no parece ser un hallazgo frecuente en la población general.

PALABRAS CLAVES. Aspirina, analgésicos, dipiridamol, fibrilación auricular.

(Germán Enrique Pérez. Antiplaquetarios en ACV. Acta Neurol Colomb 2010;26:35-44).

SUMMARY

Known since antiquity acetyl salicylic acid (ASA), was first used as an analgesic and in recent times as antiplatelet medication. Its prescription in acute ischaemic stroke and in cerebrovascular disease prevention relies on randomized studies with placebo control and meta-analysis. Its use in combination with other antiplatelet drugs has been tested in large multicenter randomized trials controlled with standard medication.

Today ASA prescription in acute ischemic stroke should be started as soon as the patient can swallow the medicine. In secondary prevention of non-cardioembolic stroke its adequate prescription (100-325 mg / day) is an element of good medical practice. In patients with chronic atrial fibrillation that can not be anticoagulated for established contraindications, alone or in combination with clopidogrel is a less safe but useful. Its combination with controlled-release dipyridamole, is another alternative in secondary prevention.

The aspirin resistance requires exclusion of treatment failure and does not seem to be a common finding in the general population.

KEY WORDS. Aspirin, analgesics, dipyridamole, atrial fibrillation.

(Germán Enrique Pérez. Antiplatelets in stroke. Acta Neurol Colomb 2010;26:16-35-44).

Recibido: 22/03/10. Revisado: 11/05/10. Aceptado: 20/05/10.

Germán Enrique Pérez, MD. MSc. Neurólogo. Profesor Universidad Nacional de Colombia. Bogotá

Correo electrónico: germanenrique@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos encargados de inhibir la acción de las plaquetas en la formación de trombos y en la progresión de las placas ateroscleróticas son fundamentales en la prevención y manejo agudo del ACV. Aunque al momento se conocen cuando menos seis fármacos que cumplen esta acción, este capítulo se centrará en ácido acetilsalicílico.

A manera de historia

Dado que tanto los pacientes como el personal de salud reconocen este medicamento como ASA, usaremos esta sigla, si bien proviene del inglés acetylsalicyl acid. La palabra Aspirina de uso corriente, pero además registrada como medicamento por una casa farmacéutica, parece derivarse de la A de acetyl y de “Spirsäure-aspirin” nombre en alemán del ácido salicílico (1). Este medicamento es quizás tan antiguo como la medicina misma, fue usado por los Chinos para el manejo del reumatismo de los pies, quizás porque el sauce blanco, hundía sus raíces en tierras húmedas sin que ello las dañara. Su uso quedó registrado en los papiros de “Smith y de Ebers” en los cuales se aconsejaba como analgésico para procedimientos menores la corteza del Tyeret, o sauce blanco (2). En la escuela de Cos, que desarrolló una conceptualización amplia de la salud y enfermedad sobre la teoría de los humores y sus características de seco, húmedo, caliente y frío; su creador Hipócrates, recomendaba la corteza seca del sauce blanco (*Salix alba*) para el tratamiento de la “humedad de los pies” nombre dado al reumatismo acompañado de fiebres; si bien la tolerancia era mínima por sus efectos estomacales (3).

En la Antigua Grecia, Dioscórides, lo incorporó con sus hojas y flores en su “Materia Medica” y así llegó hasta la Edad Media como febrífugo, analgésico y antirreumático; el uso en infusión era común. Una de sus primeras incursiones en la sociedad ocurrió el 2 de julio de 1763 cuando el médico y sacerdote inglés, Edward Stone, presentó ante la Sociedad londinense, el benéfico resultado obtenido en 50 pacientes con “fiebres reumáticas” tratados con infusiones de polvo seco de corteza de sauce. En 1826 el químico italiano Ludovico Brugnatelli aisló la salicina de la *Spirea*, pero fue en 1853 un químico de Estrasburgo, Charles von Gerhardt, quien la ace-

tiló por vez primera y apreció su mejor tolerancia gástrica sin que se alterara la actividad analgésica, el poco interés comercial de von Gerhardt, condenó el medicamento a un olvido temporal (4).

La historia reciente de la síntesis química de ácido acetyl salicílico, involucra la evolución de la industria química en Alemania y el ambiente previo a la segunda guerra mundial con su tendencia a desconocer los logros científicos y culturales de los judíos (5). Arthur Eichengrün, de origen judío nacido en Aachen (Aquisgrán) en 1867, estudió química en su ciudad natal y se doctoró en la universidad de Berlín. En octubre de 1897 Eichengrün y su ayudante, de origen ario, Hoffmann, comenzaron los ensayos con el ácido acetyl salicílico obtenido por síntesis química hasta conseguir una calidad suficiente para uso en humanos. Dada la pobre acogida que el producto obtuvo, por parte de su jefe inmediato en Bayer, Heinrich Dreser. Eichengrün debió probar el efecto del medicamento entre amigos y conocidos hasta obtener suficiente evidencia de su efecto, para convencer a Dreser quien años más tarde publicó el hallazgo a su nombre. En 1934 Bayer al solicitar la patente americana para el medicamento Aspirina, colocó solo a Felix Hoffman como su descubridor (4).

La historia oficial de Bayer registró a Hoffman como descubridor del medicamento. Eichengrün quien se había hecho famoso y rico con la química de la celulosa, cayó en desgracia con el régimen nazi y fue recluido en 1943 en el campo de Theresienstadt, hasta ser liberado por los soviéticos 14 meses más tarde. En 1949 publicó la historia de su participación en el descubrimiento y uso de Aspirina en la revista *Pharmazie*. Su muerte unos meses después le negó, como a Fleck, la posibilidad de una rehabilitación académica y social, que sólo comenzó años más tarde con los trabajos históricos del farmacéuta escocés W. Sneader (6).

Aspectos farmacológicos

Química

El ácido salicílico (ortohidroxibenzoico) es un químico del grupo de los ácidos carboxílicos aromáticos con un grupo fenólico en posición orto, de mal sabor y gran irritante gástrico. Ambas condiciones aminoran con la acetilación y la alquilación,

el ácido acetilsalicílico (ASA) pertenecer al primer grupo. Todos los salicilatos poseen desde siempre acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria y su actividad (o poder) depende de la cantidad de grupos hidroxilo o carboxilo adicionados al anillo básico. El efecto antitrombótico, descubierto más recientemente, en particular para el ASA depende de la capacidad de acetilar proteínas. El ASA es poco soluble en agua, y estable en un ambiente seco, pero se hidroliza con la humedad y el calor. Cada gramo de ASA contiene 760 mg de salicilato (7).

Farmacocinética

El ácido acetilsalicílico se administra por vía oral, aunque puede administrarse por vía rectal, con una absorción un tanto lenta y errática, de hecho se requiere una dosis de 600 mg por vía rectal para obtener el mismo beneficio que una oral de 160

(8). Se absorbe rápidamente por el tracto digestivo, poco en el estómago y mayormente el tubo digestivo proximal. La aspirina es hidrolizada parcialmente, en el tracto gastrointestinal y durante el primer paso a través del hígado a ácido salicílico, lo que disminuye la biodisponibilidad. De cada dosis sólo el 70% llega al torrente sanguíneo en forma no hidrolizada, para distribuirse ampliamente por todos los tejidos del organismo. Aunque el ASA se une poco a las proteínas del plasma, debe administrarse con precaución a pacientes tratados con fármacos que se fijan fuertemente a ellas, como los anticoagulantes y antidiabéticos orales (Tabla 1).

Después de la administración oral se observan salicilatos en plasma a los 5-30 minutos, las concentraciones máximas se obtienen en 1-2 horas. Las concentraciones plasmáticas deben de ser de al menos 100 µg/ml para obtener un efecto analgésico, los efectos tóxicos aparecen con concentraciones

TABLA 1. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO, ASA (ASPIRINA)

Tipo Fármaco	Mecanismo /Acción	Ejemplo
Antidiabético oral	Inhibición unión proteínas- Efectos hipoglicemiantes	Sulfonilureas
Anticoagulante oral	Inhibición unión proteínas-Inhibición síntesis derivados Vit K	Warfarina
Antiácidos	Alcalinización orina aumento excreción ASA	Varios
Antibióticos	Mayor ototoxicidad	Vancomicina
Antidepresivos (ISRS)	Mayor riesgo HVDA	Duloxetina-Excitalopram
Analgésicos no esteroideos	Inhibición absorción	Indometazina-
Anticonvulsivantes	Inhibición unión proteínas-inhíbe metabolismo del AV Inhíbe unión proteínas fenitoína	Acido Valproico Fenitoína Epamín
Antihipertensivos tipo IECA	Menor efecto antihipertensivo	
Barbitúricos	Aumento niveles plasmáticos	Fenobarbital
Betabloqueadores	Antagonismo sobre prostanglandinas vasodilatadoras	Metoprolol
Digoxina	Aumento niveles séricos	Di
Hormonas tiroideas	Inhibición unión proteínas	Levotiroxina
Estatinas		Rosuvastatina-simvastatina- Atorvastatina
Inhibidores bomba de protones		Omeprazol-esomeprazol
Inhibidores Alfa		Tamsulosina
Metrotexate	Disminuye la secreción tubular de metotrexato incrementando toxicidad	
Uricosúricos	Inhibición competitiva	Sulfpirazona-Probenecid
Vitaminas		B12-C-D

superiores a 400 µg/ml. La aspirina se metaboliza en un 99% a salicilato y otros metabolitos. La vida media plasmática es de 15 a 20 minutos. En dosis bajas, la eliminación es de primer orden y la media permanece constante con un valor de 2-3 horas; sin embargo, con dosis más altas, las enzimas responsables del metabolismo se saturan y la vida media puede alcanzar hasta 15-30 horas. Por esta razón, se requieren entre 5 y 7 días para alcanzar una concentración estable (o equilibrio “Steady state”) (9).

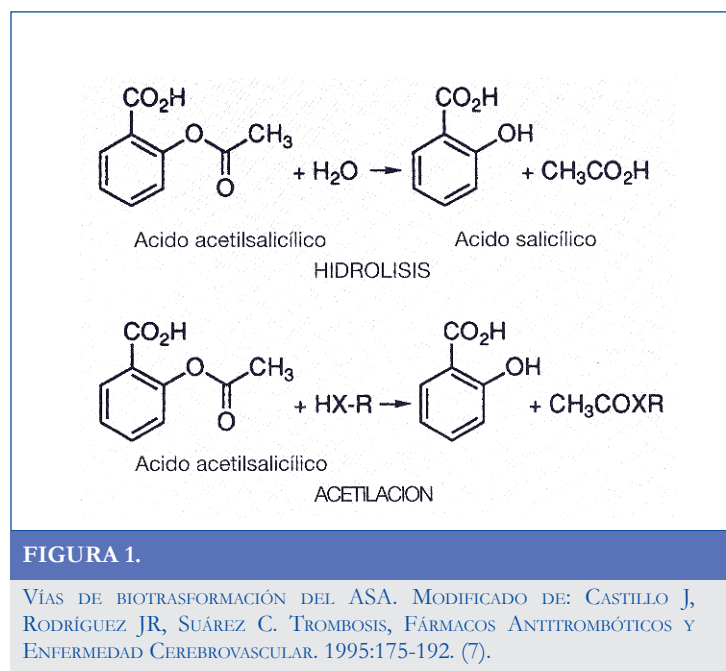
El ASA es metabolizado en el hígado a salicilúrico (70%). El 25% está conformado por otros conjugados y solo 5% restante está constituido por salicilato libre. Los salicilatos y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, la alcalinización de la orina aumenta la eliminación de salicilato, pero no la de otros metabolitos (2,9) (Figura 1).

Farmacología

La aspirina acetila una molécula de serina en la posición 530 de la cadena polipeptídica de la enzima ciclooxigenasa y produce en ella, una inhibición irreversible, que impide la transformación de ácido araquidónico en sus derivados ciclo-oxygenados, como casi todos los tejidos producen eicosanoides, los efectos del fármaco son muy diversos.

La ciclooxigenasa existe como dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, actúan en sitios diferentes (la COX-1 en el retículo endoplásmico y la COX-2 en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes. La COX-1 que se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, de mantener la función renal normal, de la integridad de la mucosa gástrica y de algunas funciones en la coagulación. La Cox-1 inicia el camino de los tromboxanos pero especialmente del destinado a producir tromboxano A₂ (TXA₂); también inhibe, de manera reversible, la prostaciclina I₂ (PGI₂) encargada de impedir que las plaquetas se adhieran a los endotelios, esta doble acción se denomina “la paradoja o dilema” del ASA, pues el ideal farmacológico es inhibir el tromboxano A₂ sin alterar la síntesis de PGI₂.

La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, algunos mediadores de la inflamación como la interleucina-1, el TNF, los mitógenos, los lipopolisacáridos y los radicales libres, inducen su expresión. Se ha comprobado aumento en la expresión de COX-2 en adenomas colorectales entre otros cánceres (Figuras 1 y 2).



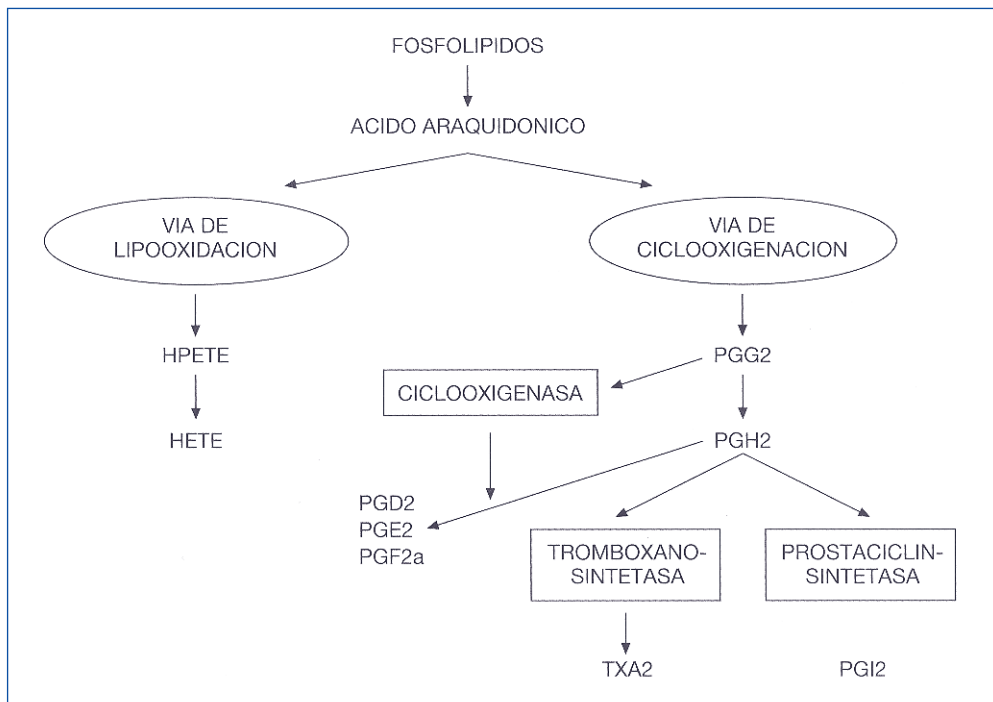


FIGURA 2.

METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO. SÍNTESIS DE EICOSANOIDES. MODIFICADO DE: CASTILLO J, RODRÍGUEZ JR, SUÁREZ C. TROMBOSIS, FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. 1995:175-192. (7).

Efectos antitrombóticos. Los efectos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria tienen lugar con dosis bastante menores que las requeridas para un efecto analgésico o anti-inflamatorio. La COX-1 de las plaquetas es más sensible que la COX-1 del endotelio, lo que explica el efecto antitrombótico de las dosis bajas de aspirina, hecho favorable para los pacientes vasculares. La inhibición de la COX-1 plaquetaria ocasiona una disminución de la agregación plaquetaria con un aumento del tiempo de sangrado, dado que las plaquetas no pueden reponer la enzima bloqueada; la acción se ejerce durante los 9-10 días de vida media de una plaqueta. Incluso se ha demostrado un efecto similar en los megacariocitos. Estas alteraciones desaparecen a las 36-48 horas de la administración de la última dosis. Con dosis altas de aspirina también se altera la síntesis de factores derivados de vitamina K (VII, IX, X) y se alarga el PTT en 2-3 segundos; este efecto puede ser de gran significado clínico en pacientes con discrasia sanguínea (7).

Es posible que el efecto del ASA en el IAM, en el que las plaquetas se activan por acción de la trombina, se deba más a su acción sobre la COX-2 y quizá sobre algunos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (10,11).

Efectos anti-inflamatorios: la actividad anti-inflamatoria del ASA se debe a la inhibición periférica de la acción de la COX-1 y en especial de la COX-2, aunque la aspirina puede también inhibir la síntesis de las prostaglandinas E y F, responsables de la vasodilatación y la permeabilidad capilar, lo que facilita el paso de fluidos y leucocitos a los tejidos y ocasiona los signos de inflamación, como enrojecimiento y dolor.

Efectos analgésicos: los efectos analgésicos de la aspirina son, al parecer, por menor síntesis de prostaglandinas y menor percepción del dolor. Algunas investigaciones de final de siglo demostraron que no hay efecto central del ASA en el control del dolor, como se pensaba (12).

Efectos antipiréticos: el ASA es antipirético por la inhibición de la síntesis de PG₂, que a su vez bloquea la producción de pirógeno endógeno en el hipotálamo quizás por la inhibición de un receptor NMDA dependiente de radicales hidroxilo (13).

Efectos renales: los salicilatos actúan sobre los túbulos renales afectando la eliminación del ácido úrico. En dosis bajas, de 1-2 g/día, los salicilatos inhiben la secreción activa de ácido úrico en la orina a través de los túbulos proximales. En dosis más altas (> 5 g/día), los salicilatos inhiben la reabsorción tubular de ácido úrico, lo que ocasiona un efecto uricosúrico. A dosis intermedias, la aspirina no modifica la eliminación del ácido úrico (14).

Efectos secundarios: en la mucosa gástrica, el ASA, altera la permeabilidad a los cationes y con ello facilita la retro difusión de hidrogeniones y bloquea la síntesis de prostaglandinas que protegen la mucosa gastro-duodenal. Todos los pacientes que ingieren ASA tienen microsangrado gástricos hasta 8ml/día, que no entraña peligro para el paciente (15).

En el hígado hay un aumento banal de transaminasas que suele ser importante en los niños con enfermedades virales (varicela etc.), por riesgo de falla hepática severa y síndrome de Reye, por lo que ya no se usa ASA en niños (alguno sugieren suministrarlas a menores de 16 años) (16).

Efectos adversos: el consumo continuo de dosis altas de ASA (mayores de 100mg/K/día), causan el “salicilismo” caracterizado por: tinnitus, vértigo, hipoacusia, visión borrosa, cansancio y somnolencia; en ocasiones hay hiperventilación. Los ancianos con alteración en la función hepática y renal tienen mayor riesgo de presentar este síndrome, que puede escapar al diagnóstico del clínico y ocasionar complicaciones más severas. Su manejo puede hacerse con diuresis alcalina y en procesos severos con diálisis (17). En personas jóvenes puede inducirse un síndrome con pólipos nasales, hipersensibilidad y asma (18).

ASA EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

En el ACV

El uso de ASA en el ACV se basa en al menos dos grandes estudios multicéntricos y controlados

con placebo y asignación al azar. Ellos fueron el estudio internacional denominado IST, con una asignación factorial que permitió colocar pacientes con ASA o sin ella y con o sin heparina en los grupos de tratamiento y recurrencia a las dos semanas o a los seis meses como desenlaces primarios. El estudio Chino llamado CAST en el cual se comparó una dosis de 160mg/día de ASA contra placebo y los desenlaces fueron muerte de cualquier causa a las cuatro semanas y muerte o dependencia al egreso (19,20).

En estricto sentidos ninguno de los dos logró alcanzar los desenlaces pre-establecidos y hubo necesidad de realizar un meta-análisis con sus datos. De manera que es posible afirmar, con bases en estos dos estudios, que la aspirina evita o reduce en 9 los ACV recurrentes o muertes por cada mil pacientes que reciben el medicamento en las primeras semanas de un ACV. De igual manera esta estrategia de tratamiento reducirá en 13 las muertes o las dependencias al egreso (en los primeros meses post-ACV). Ambos estudios sustentan la indicación de administrar aspirina al paciente con ACV en las primeras 48 horas de comenzada la clínica. En el grupo de ACV isquémico, específicamente, se evitan 7 recidivas por cada 1000 pacientes tratados, independientemente de la edad, el sexo, la presencia de FA, alteración de la conciencia etc.; todo ello sin que se causen muertes adicionales por hemorragia en el SNC (21).

Al momento las indicaciones de la ASA/AHA incluyen el uso de ASA 325 mg en las primeras 24-48 horas del evento, incluso por sonda nasogástrica o vía rectal en pacientes con disfagia severa. Igual recomendación incluye de la ESO, ambas con la intención de reducir la muerte y la recidiva; independiente de edad, sexo, factores predisponentes adicionales, con número necesario a tratar de 77 personas durante tres meses. Conclusión idéntica alcanzó la Colaboración Cochrane en su revisión sobre ASA y ACV (22).

En la prevención secundaria

La aspirina es quizá el medicamento más antiguo y más estudiado en la prevención y tratamiento del ACV. El primer estudio de prevención secundaria cuyas características permiten obtener conclusiones confiables fue realizado en Canadá con 1300 mg/día de ASA en 600 pacientes y obtuvo una reducción de

31% en recurrencia de ACV o muerte (23); el primer estudio con dosis bajas se realizó en la Gran Bretaña con médicos menores de 65 años que habían experimentado un AIT o un ACV menor y se produjo una reducción de 18% en ACV y de 7% en muerte.

Esta fue una de las primeras discrepancias en la dosis diaria de ASA que prevenía de manera adecuada la recurrencia del ACV. Los autores europeos y canadienses demostraron en diversos ensayos clínicos que dosis bajas desde 75 mg/día hasta 325 mg/día lo hacían bien, mientras que la mayoría de los autores norteamericanos consideraron que la dosis adecuada era de 650 a 1300mg/día (24).

Con el ánimo de unificar los métodos analíticos y el lenguaje se creó el Grupo Colaborativo en Antiplaquetarios, que con los datos de estos y otros realizó en no menos de dos meta-análisis (1988, 1994) y demostró que las dosis más seguras y eficaces estaban entre 100 y 300 mg/día (comenzando en 75 mg/día) y que las dosis de 100 mg/día ofrecen el mejor beneficio con los más bajos riesgos de sangrado. Los pacientes se agruparon en alto riesgo (IAM, antecedente de IAM, antecedente de ACV y alto riesgo cardiovascular) y se compararon con pacientes de bajo riesgo en la población general, demostrando una reducción entre el 25-30% de ACV, IAM y muerte vascular (25). Este grupo también demostró que en los pacientes con antecedente de infarto agudo del miocardio, angina estable o inestable, ataque isquémico transitorio (AIT), cirugía de puentes coronarios (bypass), angioplastia y enfermedad vascular periférica; el uso de ASA reduce el riesgo de ACV recurrente, con una RRA de 0,5% y un NNT de 200 personas durante tres meses (26).

Otro estudio meta-analítico, liderado por el grupo de Oxford que utilizó estudios asignados al azar y realizados a partir de 1994, demostró que el ASA en dosis de 100 mg/día reduce en forma significativa el riesgo de recidiva de ACV en pacientes con ACV reciente, con ataque isquémico transitorio o ACV menor, en pacientes con infarto agudo del miocardio y con antecedentes de enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca. En los términos de este grupo, la terapia con ASA evita cuando menos 36 eventos vasculares (IAM, ACV; muerte vascular) en cada 1.000 personas con antecedente de IAM que la reciben por dos años; 36 por cada 1.000 pacientes

con historia de AIT o ACV que la utilizan por dos años; nueve por cada 1.000 con ACV (agudo) que la toman durante un mes y cuando menos 22 por cada 1.000 personas de alto riesgo, es decir superior al 5% por año.

En este estudio se demostró además un efecto benéfico en la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) en especial para quienes recibieron aspirina, pero no se redujo de manera sustancial la tasa de tromboembolismo pulmonar (27).

En la prevención primaria

Evitar que quien no ha presentado ataque cerebrovascular pero presenta suficientes factores de riesgo, haga un AIT o un ACV menor, u otro episodio vascular; es el ideal en prevención primaria. Como prevenir la angina o el IAM lo es en la enfermedad coronaria. A pesar de diversos y bien planeados estudios para el paciente con riesgo de ACV el consumo de ASA acarrea un riesgo de hemorragia, tanto en sistema nervioso central como gastrointestinal muy cercano al nivel de protección; asunto bien diferente al del IAM pues por cada 1.000 pacientes tratados durante cinco años se pueden evitar entre 6-20 infartos del miocardio, si bien se ocasionan dos hemorragias intra-cerebrales y de 2-4 hemorragias gastrointestinales, que ponen en riesgo la vida del paciente (28).

Los estudios de prevención primaria incluyen paciente de alto (FA por ejemplo) y bajo riesgo, o usan indicadores de enfermedad que no pueden anticipar el tipo de ACV que presentará el paciente, como el índice tobillo brazo que indica aterosclerosis y riesgo mayor de ACV o IAM; y al final optan como desenlace todo tipo de ACV, incluyendo la cardioembolia que tiene factores de riesgo específicos y prevención diferente. Quizá el resultado positivo de estos estudios es el de haber identificado las dosis de ASA entre 75-100 mg/día suficientes para este tipo de prevención (29,30).

De manera que cuando se involucran pacientes para prevención primaria lo ideal es identificar aquellos con hipertensión arterial y diabetes mellitus, dos entidades en las cuales hay marcada disfunción endotelial, de los mecanismos reológicos y antitrombóticos y pacientes con aterosclerosis de grandes vasos; en quienes el riesgo mayor involucra la posibilidad

de ACV por enfermedad oclusiva en los vasos cerebrales (Lacunar –ACV menor etc.), de forma que el grado de protección para ACV sobrepase el de hemorragia (31).

De la resistencia al ASA

Por siempre ha llamado la atención que los pacientes con dosis adecuadas de ASA presenten eventos vasculares y para ello se han propuesto dos explicaciones. La primera que haya falla del tratamiento, es decir que el paciente no consuma la medicación con seguimiento adecuado, que haya fuentes alternas de tromboxano A₂, que haya interacción medicamentosa etc. La segunda que el paciente consume de manera adecuada el ASA y no se prolongue el tiempo de sangría o no se reduzca la producción de tromboxano A₂; también denominada definición farmacológica y que puede evidenciarse por la medición del tromboxano B₂ en la orina, o por el tiempo de sangrado que dada su pobre estandarización ha dado paso a las medidas directas de agregación de plaquetas que son difíciles de estandarizar, caras y delimitada disponibilidad.

Entre ellas la más conocida es la PF-100, que se realiza en un agregómetro con una mezcla de inductores (colágeno/epinefrina o colágeno / ADP) por el cual se induce el paso con alto flujo, de las plaquetas y se expresa el resultado como el tiempo necesario para obstruir el paso por un tubo capilar (32).

Diversos estudios han hallado muy diferentes tasas de resistencia al ASA, desde 0.4% hasta 50% en pacientes con enfermedad cardiovascular, de manera que algunos proponen que hasta la cuarta parte de los pacientes pueden presentar resistencia al ASA. Cuando sólo se analizan estudios prospectivos que realizaron al menos una medida de agregación la frecuencia de resistencia es del 20%, o menos, lo que da a los pacientes un riesgo relativo indirecto de un nuevo evento cardiovascular de 1.75 (IC95% 1.35-2.28) (32,33).

La falla del tratamiento puede deberse a interacción medicamentosa como cuando se consumen simultáneamente estatinas, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos

(AINES) en particular el ibuprofeno (no el diclofenaco ni los selectivos COX-2) y algunas drogas que compiten por el transporte como la sulfasalazina, la fenitoina etc. El tabaquismo se ha asociado a una baja respuesta al ASA y algunos estudios han encontrado que los ancianos y las mujeres responden menos. Incluso la forma galénica del producto puede asociarse con una menor respuesta, como cuando se comparan presentaciones con cubierta entérica y formas sin ellas. También se ha sugerido un aumento de la reposición de plaquetas en pacientes que son sometidos a cirugía y toman ASA en especial en los injerto de la aorta (34).

La resistencia a la aspirina parece mediada por alteraciones genéticas responsables de cambios en la enzima COX-1, pero especialmente en los genes que codifican el receptor de fibrinógeno GPIIb/IIIa en la superficie de las plaquetas. La presencia del alelo P1A1A2, en personas sanas, se ha asociado con un RR 1.4 (IC95% 0.8-1.54) para resistencia al ASA; riesgo que parece disminuir en pacientes con enfermedad cardiovascular (35).

En todo caso ante la sospecha de resistencia al ASA y descartadas las causas de falla de tratamiento, el primer paso será un aumento en la dosis de aspirina, pasando por ejemplo de 100 a 300 mg/día recordando que a partir de esta dosis aumenta el riesgo de sangrado GI. Cuando no es posible aumentar la dosis, se debe considerar la posibilidad de agregar otro antiplaquetario como el clopidogrel que actúa precisamente sobre el receptor GPIIb/IIIa, sellando así la posibilidad de resistencia por cambios en el receptor plaquetario de fibrinógeno. Esta combinación ha demostrado su utilidad sin riesgo mayor en la enfermedad coronaria y en los dos últimos años los sub-estudios del ensayo CHARRISMA han demostrado que no hay mayor riesgo de hemorragia cerebral en los pacientes con HTA, diabetes mellitus 2 ect.(34-36). Incluso puede utilizarse la mezcla Asa-persantin para pacientes en esta circunstancia (37).

A manera de conclusión

Conocido desde remotas civilizaciones como la China, el ASA al comienzo obtenido de plantas y en nuestros días de síntesis química; es con mucho

el medicamento más estudiado para el tratamiento del ACV y de su prevención primaria y secundaria. Todo paciente con ACV debe recibir en las primeras 48 horas de síntomas, 325 mg de ASA para prevenir la recidiva y la muerte en los primeros meses; luego debe mantenerla en dosis que pueden reducirse hasta 100 mg/día para evitar un nuevo episodio cardiovascular como IAM o muerte. Los pacientes para prevención primaria seleccionados con precisión (HTA-DM2-síndrome metabólico etc.) deben recibir 81 mg/día.

REFERENCIAS

1. Gensini GF, Conti AA. The preventive and therapeutic impact of antiplatelet agents: past and present. *Minerva Med* 2009;100:133-136.
2. Pérez-Cajaraville J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. El dolor y su tratamiento a través de la historia. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 373-384.
3. Quevedo E, Pérez GE, Miranda N; Eslava JC, Hernández M, Bustos L, Durán MF, et al. Historia de la Medicina en Colombia. Cali: Editorial Norma-Tecnológicas SA 2008;50-57
4. Brañal MF, Del Río LA, Trives C, Salazar N. La verdadera historia de la Aspirina. *Anales Real. Academia Nacional de Farmacia* 2005;71: 813-819
5. Luwig Fleck. La génesis de un hecho científico. Madrid: Editorial Alianza 1986.
6. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. *Br Med J* 200;32:1591-1594.
7. Castillo J, Rodríguez JR, Suárez C. Ácido acetil-salicílico. En Castillo J, Martínez-Villa E eds. *Trombosis, Fármacos Antitrombóticos y Enfermedad Cerebrovascular*. Barcelona: Gráficas Boada, S.L.- J. Uriach y Cia, S.A.1995:175-192.
8. Maalouf R, Mosley M, James Kallail K, Kramer KM, Kumar G. A comparison of salicylic acid levels in normal subjects after rectal versus oral dosing. *Acad Emerg Med* 2009;16:157-61.
9. Needs CJ, Brooks PM. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:164-77.
10. Cipollone F, Fazio ML. COX-2 and atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 1:S26-36.
11. Santovito D, Mezzetti A, Cipollone F. Cyclooxygenase and prostaglandin synthases: roles in plaque stability and instability in humans. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:402-408.
12. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-3544.
13. Kao TY, Huang WT, Chang CP, Lin MT. Aspirin may exert its antipyresis by inhibiting the N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hydroxyl radical pathways in the hypothalamus. *J Pharmacol Sci* 2007;103:293-288.
14. Tsimihodimos V, Psychogios N, Kakaidi V, Bairaktari E, Elisaf M. Salicylate-induced proximal tubular dysfunction. *Am J Kidney Dis* 2007;50:463-7.
15. Kao TY, Huang WT, Chang CP, Lin MT. Aspirin may exert its antipyresis by inhibiting the N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hydroxyl radical pathways in the hypothalamus. *J Pharmacol Sci* 2007;103:293-8.
16. Moreno Alvarez PJ, Madurga Sanz M. Drug safety. Notes regarding drug surveillance. *Farm Hosp* 2003;27:331-335.
17. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med* 2009; 121:162-168.
18. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86; quiz 787-8.
19. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 31;349(9065):1569-1581.
20. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997 Jun 7;349(9066):1641-9.
21. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke : A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke*. 2000;31:1240-1249.
22. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD000029.
23. A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1978;299:53-59.
24. Frank L Silver, Vladimir Hachinski, G Patrick Clagett, R Barnes, J David Spence, for the ASA and Carotid Endarterectomy Collaborators. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial (ACE) Trial. *Lancet* 1999; 353: 2179-84.
25. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308(6921):81-106.
26. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet

Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308 (6921):159-168

27. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 12;324(7329):71-86.

28. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293-1304.

29. Hart RG, Halperin JL, McBride R, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 2000;57:326-332.

30. Fowkes GR, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, et al, for the Aspirin Asymptomatic Atherosclerosis Trialists. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010;303:841-848.

31. Barnett HJ, Eliasziw M. Aspirin benefit remains elusive in primary stroke prevention. *Arch Neurol* 2000;57:306-308.

32. Cañivano Petreñas L, García Yubero C. Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Farm Hosp* 2010;34:32-43.

33. Tantry US, Mahla E, Gurbel PA. Aspirin resistance. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:141-152.

34. Kasotakis G, Pipinos II, Lynch TG. Current evidence and clinical implications of aspirin resistance. *J Vasc Surg* 2009;50:1500-1510.

35. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:222-232.

36. Skliut M, Jamieson DG. Update on antiplatelet agents, including MATCH, CHARISMA, and ESPRIT. *Curr Cardiol Rep* 2008;10:9-16.

37. Goodman T, Ferro A, Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:222-32.