



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Resistencia a la aspirina en paciente con ictus isquémico reciente



L. Castilla-Guerra^{a,*}, M.S. Navas-Alcántara^a y M.C. Fernández-Moreno^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Merced, Osuna, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Sevilla, España

Recibido el 27 de junio de 2013; aceptado el 2 de octubre de 2013

Disponible en Internet el 8 de noviembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Ictus isquémico;
Resistencia a
aspirina;
Prevención
secundaria;
Ictus recurrente

KEYWORDS

Ischemic stroke;
Aspirin resistance;
Secondary
prevention;
Recurrent stroke

Resumen Algunos enfermos con ictus isquémico que siguen tratamiento con aspirina como antiagregante presentan un nuevo ictus isquémico. Estos pacientes han sido llamados «resistentes» o «no respondedores a la aspirina» (15-25%). En ellos el riesgo de presentar un ictus es 4 veces mayor. Además, los ictus suelen ser más graves, con mayor área infartada y con mayor riesgo de recurrencia. Actualmente no existe una prueba de laboratorio ideal para detectar la resistencia al efecto antiagregante de la aspirina. El estudio de resistencia a la aspirina solo estaría indicado en casos seleccionados y es obligado descartar la «pseudoresistencia» a la aspirina (falta de cumplimiento, tratamientos concomitantes que interfieren con la acción de la aspirina).

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Aspirin resistant patients with recent ischemic stroke

Abstract Some patients with a ischemic stroke who are being treated with aspirin as an antiagregant suffer a new ischemic stroke. These patients (15 to 25%) have been called unresponsive to aspirin or aspirin resistant. The aspirin-resistant patients have a four-time greater risk of suffering a stroke. Furthermore, these strokes are generally more severe, with increased infarct volume and greater risk of recurrence. There is currently no ideal laboratory test to detect the resistance to the antiagregant effect of aspirin. The study of resistance to aspirin would only be indicated in selected cases. In these patients, one should first rule out any «pseudo-resistance» to aspirin (lack of compliance, concomitant treatments that interfere with the action of the aspirin).

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Problema clínico

Mujer de 74 años con antecedentes de diabetes, hipertensión y dislipidemia. Sigue tratamiento con metformina 850 mg/12 h, olmesartán 40 mg/día y simvastatina

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com
(L. Castilla-Guerra).

20 mg/día. Hace un año presentó un ictus lacunar del que se recuperó completamente, y desde entonces toma 100 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS). Acude al hospital por hemiparesia derecha ligera de predominio faciobraquial con hemihipoestesia. En las pruebas de neuroimagen se evidencia una nueva lesión isquémica en cápsula interna izquierda. ¿Cuál debe ser nuestra actitud clínica con esta enferma?

Resistencia a aspirina

La terapia antiagregante, en particular el AAS constituye una de las piedras angulares de la medicina cardiovascular (CV). A pesar de su demostrada eficacia, muchos pacientes que toman esta medicación continúan sufriendo episodios CV adversos. En la práctica clínica diaria es frecuente ver enfermos que se encuentran en tratamiento con AAS por haber sufrido un ictus isquémico y que consultan por presentar un nuevo episodio cerebrovascular. De hecho, solo en Estados Unidos se producen casi 185.000 ictus recurrentes cada año, y entre un tercio a la mitad de ellos ocurren en sujetos que siguen algún tratamiento antiplaquetario¹.

La aparición de fenómenos trombóticos en pacientes tratados con AAS condujo a la utilización del término de «resistencia a la aspirina». La resistencia al AAS ha sido objeto de debate desde la década de los ochenta. Aunque no fue hasta una década después, en el año 1993, cuando Helgason et al.² utilizaron por primera vez el concepto de «resistencia a la aspirina», precisamente en sujetos con ictus.

Actualmente se sabe que, dada la naturaleza multifactorial de la aterotrombosis, solo el 25% de las complicaciones CV mayores (infarto de miocardio, ictus y muerte vascular) pueden ser evitadas mediante el uso de la aspirina³. Si nos referimos en particular a la enfermedad cerebrovascular, la reducción relativa del riesgo es del 13%⁴.

El efecto antitrombótico del AAS se debe a la reducción de la activación plaquetaria, fundamentalmente por la acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) mediante la acetilación de su residuo serina-529, con lo que se impide la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂), el desencadenante más importante para la activación plaquetaria⁵. Sin embargo, también están implicados otros mecanismos. Después de una dosis única de AAS, aunque el pico en suero se alcanza en aproximadamente 1 h y luego declina rápidamente, la actividad COX-1 plaquetaria es completamente inhibida y dura el período de vida útil de la plaqueta (7-10 días). La inhibición de la COX-1 se recupera aproximadamente un 10% por día, debido a la liberación de nuevas plaquetas en la circulación. Por lo tanto, los efectos del AAS son mantenidos con intervalos de dosis diarias^{3,5}.

El término «resistencia a la aspirina» se ha utilizado para describir diferentes fenómenos:

La *resistencia clínica* o fracaso para prevenir episodios clínicos, esto es, la aparición de episodios CV tromboembólicos a pesar del tratamiento continuado con AAS a dosis terapéuticas y que también se denomina «fallo del tratamiento». Este es un fenómeno frecuente, ya que el AAS inhibe tan solo una vía de agregación plaquetaria y este no es el único mecanismo fisiopatológico en la formación de trombos.

Tabla 1 Principales métodos de monitorización de la actividad plaquetaria para el control del ácido acetilsalicílico

1. In vitro
<i>Agregometría plaquetaria óptica (turbidimétrico)</i>
<i>Agregometría plaquetaria por impedancia</i>
<i>VerifyNow®</i>
<i>Citometría de flujo</i>
<i>Sistema de activación-reclutamiento</i>
<i>Platelet Function Analyzer- PFA-100®</i>
2. In vivo
<i>Monitorización de la síntesis de tromboxano</i>
Niveles de tromboxano B ₂ séricos
Niveles urinarios de 11-dehidro tromboxano B ₂

El segundo concepto es el de *resistencia de laboratorio, funcional o bioquímica*, o incapacidad del AAS para inhibir la COX-1 y, por tanto, las funciones plaquetarias dependientes de la síntesis de TXA₂. Estas funciones son medidas in vivo por el tiempo de sangría y los niveles de TXA₂, e in vitro por distintos métodos de agregación.

En la [tabla 1](#) se recogen los distintos métodos de laboratorio para valorar la resistencia al AAS^{5,6}.

Los factores que se asocian con el estado de resistencia al AAS son numerosos ([tabla 2](#)). De todos ellos, el incumplimiento del tratamiento es el más importante. Al año de instaurar AAS, aproximadamente el 50% de los enfermos no toman la medicación o no se adhieren a la dosis prescrita⁷.

Tabla 2 Mecanismos de resistencia al ácido acetilsalicílico

<i>COX-1 dependientes</i>
1. Incumplimiento del tratamiento. El más frecuente
2. Absorción reducida del fármaco. Condiciones del pH (ideal 2-4) Tipo de AAS (recubiertas)
3. Interferencia con otros fármacos. AINE (ibuprofeno, naproxeno, indometacina), IBP
4. Situaciones de recambio elevado plaquetario. Estrés, hemorragia, cirugía, síndromes isquémicos agudos, infección/inflamación aguda o crónica
5. Variantes genéticas de la COX-1. El 30% de la respuesta a antiagregantes está determinado genéticamente
<i>COX-1 independientes</i>
1. Aumento de la activación plaquetaria mediada por epinefrina o serotonina (catecolaminas), colágeno, trombina, etc.
2. Inducción de la enzima COX-2. Inflamación y arteriosclerosis
3. Participación de otras células sanguíneas. Monocitos, macrófagos, hematías
4. Peroxidificación lipídica no específica del AA/aumento producción isoprostanos

AA: ácido araquínico; AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; COX: ciclooxigenasa; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Importancia de la resistencia a la aspirina en la enfermedad cerebrovascular

Hay decenas de estudios y varios metaanálisis que muestran que entre el 15 y el 25% de los individuos son resistentes al AAS⁸. El mayor metaanálisis realizado, que incluyó 42 estudios, recogió una tasa de resistencia al AAS del 27%⁹. En el caso particular de pacientes con ictus, la presencia de resistencia es muy variable, oscilando entre el 3 y el 85% de los pacientes^{10,11}. En un metaanálisis de 2.930 pacientes con enfermedad CV se encontró que los pacientes resistentes a aspirina presentaban un mayor riesgo de nuevos episodios CV (OR: 3,85; IC 95%: 3,08-4,80; $p < 0,001$), con una OR de nuevo episodio cerebrovascular del 3,78, y una mayor probabilidad de muerte (OR: 5,99; IC 95%: 2,28-15,72; $p < 0,003$)¹².

La resistencia al AAS se asocia a una mayor área infartada cerebral y a mayor gravedad clínica en los pacientes con ictus agudo¹³. También confiere un mayor riesgo de ictus recurrente, así como de padecer nuevos episodios vasculares¹⁴. Además, la resistencia al AAS es un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo¹⁵.

Áreas de incertidumbre

En relación a la resistencia al AAS en sujetos con ictus reciente, aún existen numerosas áreas de incertidumbre. Estas se centran fundamentalmente en 2 cuestiones, que van a condicionar el manejo en la paciente descrita:

¿Está recomendado en la clínica diaria medir la resistencia al AAS? Y si existe evidencia de resistencia al AAS, ¿cómo se puede solucionar?

En la actualidad, y en particular en el ictus, no disponemos de estudios que aconsejen que la monitorización de la función plaquetaria durante la terapia con antiagregantes plaquetarios suponga una ventaja relevante en la práctica clínica.

Según las recomendaciones de la *European Society of Cardiology* (ESC), el estudio de resistencia al AAS se podría llevar a cabo en centros académicos con experiencia en pruebas de reactividad plaquetaria, y en casos individuales seleccionados (por ejemplo, pacientes con múltiples factores de riesgo CV y episodios trombóticos recurrentes, como en sujetos con trombosis del stent, una vez comprobada el cumplimiento de las dosis antiagregantes). La ausencia de ensayos aleatorizados a gran escala hace que no se recomiende el uso de pruebas de función plaquetaria en la práctica clínica habitual¹⁶.

Por otra parte, las guías de la *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) actualmente solo recomiendan las pruebas de función plaquetaria en pacientes de alto riesgo para la trombosis del stent coronario (clase IIb, nivel de evidencia C)¹⁷.

Pero ¿y si, como ocurre en nuestro caso, el paciente en tratamiento con AAS presenta un ictus, y sospechamos que pueda existir un fenómeno de «resistencia» al AAS? La actitud a seguir se resume en la figura 1.

Lo primero debería ser una evaluación del cumplimiento terapéutico valorando la aparición de interacciones (por ejemplo, toma de ibuprofeno). Además, se debe descartar que el nuevo episodio isquémico se halle relacionado con

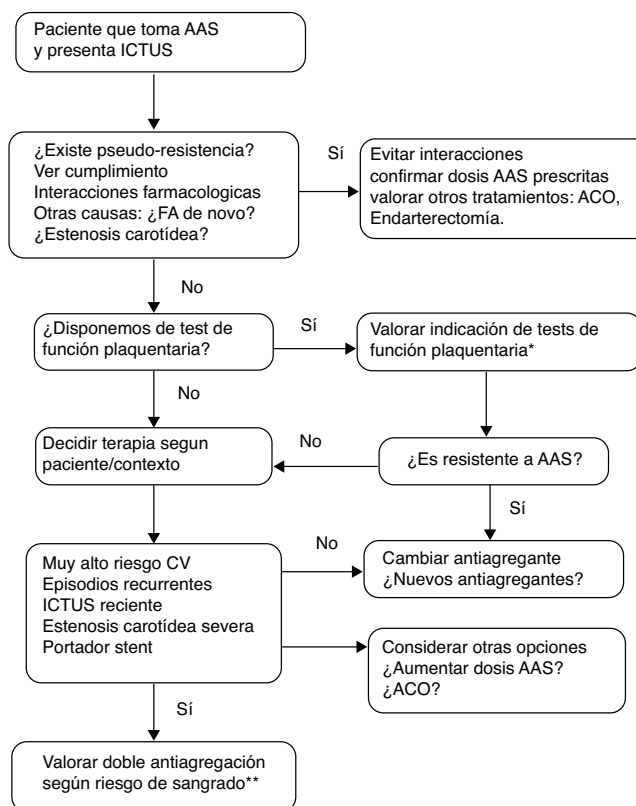


Figura 1 Esquema de manejo de la resistencia al AAS en paciente con ictus reciente.

AAS: ácido acetilsalicílico; FA: fibrilación auricular; CV: cardiovascular; ACO: anticoagulantes orales.

* Por ejemplo, con episodios trombóticos recurrentes, pacientes portadores de stent, estudios de investigación, etc.

** Tener en cuenta factores como edad avanzada, hipertensión mal controlada, sangrados previos, medicación concomitante, etc.

otras causas no prevenibles con el AAS, como una fibrilación auricular (FA) no conocida o una estenosis carotídea significativa, entre otros.

Si no es así, existen varias posibilidades terapéuticas. Cambiar a anticoagulantes no es una opción. Esta fue abandonada hace una década, cuando el estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group*)¹⁸ encontró que la warfarina no ofrecía beneficios sobre aspirina en la prevención del ictus isquémico recurrente no cardioembólico.

Una primera actitud podría ser aumentar la dosis. La respuesta de las plaquetas al AAS parece ser dependiente de la dosis; dosis más elevadas (300mg en lugar de 100mg) se asocian a una menor tasa de resistencia¹⁹. Sin embargo, sabemos que distintas dosis de AAS (75 a 1.500mg) proporcionan similares beneficios en la reducción de la morbilidad por enfermedades CV e ictus. Además, existe una clara relación dosis-hemorragia para la aspirina¹¹.

Una segunda opción sería cambiar la aspirina por otro agente antiplaquetario. No se sabe actualmente si el cambio de aspirina por clopidogrel en sujetos resistentes a aspirina es una estrategia efectiva, porque muchos de

los pacientes que no responden a aspirina son también menos «sensibles» a clopidogrel²⁰. Además, no existen ensayos clínicos que indiquen que el cambio de los agentes antiplaquetarios reduzca el riesgo de episodios vasculares posteriores¹³. El papel de los nuevos antiagregantes, como prasugrel y ticagrelor, aún no está establecido en estos pacientes.

Una tercera vía sería asociar clopidogrel al AAS. Un reciente metaanálisis²¹ sobre el efecto de la combinación de aspirina con clopidogrel en prevención CV en 48.248 pacientes concluyó que aunque la adición de aspirina a clopidogrel dio lugar a pequeñas reducciones en episodios CV, fue a costa de un aumento de las hemorragias. En términos absolutos, los beneficios de la terapia combinada, con una reducción del 1,06% (IC 95%: 0,23-1,99%) en los episodios CV mayores, no compensa los daños, con un incremento del 1,23% (IC 95%: 0,52-2,14%) de los sangrados graves.

En relación a los pacientes con ictus previo, ya en el año 2004 el estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke*)²² señaló la falta de beneficio de la asociación del AAS y clopidogrel en sujetos con ictus. En 7.599 pacientes de alto riesgo CV que habían padecido un accidente isquémico transitorio (AIT) o un ictus isquémico en los últimos 3 meses, la adición de aspirina a clopidogrel no suponía ningún beneficio clínico y aumentaba el riesgo de hemorragia grave a más del doble (2,6% vs 1,3%; $p < 0,001$).

Recientemente se ha publicado el estudio SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*)²³. En una muestra de 3.020 pacientes con infartos lacunares se comparó la eficacia del AAS (325 mg) frente a la misma dosis asociada a clopidogrel. La doble antiagregación no redujo la incidencia de ictus recurrente y dobló el riesgo de hemorragias (HR: 1,97; IC 95%: 1,41-2,71; $p < 0,001$).

Un metaanálisis posterior²⁴ de 90.934 participantes, que incluyó el estudio SPS3, analizó el efecto de la adición de AAS a clopidogrel sobre la mortalidad²⁴. La terapia combinada no provocó un aumento significativo de la mortalidad a corto o largo plazo, pero se asociaba con un aumento de hemorragias mortales (OR: 1,35; IC 95%: 0,97-1,90).

Otros autores han planteado que aunque la asociación de clopidogrel a la aspirina no parece ser útil a largo plazo, sí podría ser efectiva en los primeros momentos del ictus, como ha demostrado recientemente el estudio CHANCE²⁵. La doble antiagregación con clopidogrel más aspirina fue más eficaz que el AAS en monoterapia tras un AIT o ictus menor agudo, disminuyendo en un 32% el riesgo de padecer un nuevo ictus.

No obstante, las guías actuales de la *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA)²⁶ no dejan muchas opciones de tratamiento: «La adición de la aspirina al clopidogrel aumenta el riesgo de hemorragia y no se recomienda de rutina para la prevención secundaria después de un ictus isquémico o AIT (clase III, nivel de evidencia A)».

«Para los pacientes que tienen un ictus isquémico, estando en tratamiento con aspirina, no hay evidencia de que el aumento de la dosis de aspirina proporcione beneficio adicional. Aunque se puede plantear el uso de otros agentes antiplaquetarios, no existen estudios que hayan valorado el uso de antiagregantes solos o combinado en pacientes

que han sufrido un evento estando con aspirina (clase IIb, nivel C).»

Recomendaciones y conclusiones

La resistencia a aspirina en pacientes con ictus es un fenómeno frecuente, de gran trascendencia clínica, dado que estos sujetos van a presentar un mayor riesgo de nuevos ictus y de episodios vasculares, así como una mayor mortalidad.

Si un paciente en tratamiento con AAS consulta por un nuevo ictus isquémico, lo más práctico es descartar que exista «pseudoresistencia» (fallo de cumplimiento, toma de fármacos que interfieren con la acción del AAS) y, además, descartar que no se deba a otras causas (por ejemplo, fibrilación auricular). Finalmente, si no es así, actualmente no existe una solución ideal. Solo en casos seleccionados estaría indicado un estudio de la función plaquetaria. En relación con el tratamiento, habría que actuar individualizando cada caso: edad, tipo de ictus, riesgo de sangrado, coexistencia de enfermedad coronaria o medicación concomitante, entre otros.

En el caso de nuestra paciente, se comprobó que llevaba varios meses sin tomar la aspirina, por lo que se decidió reiniciar el tratamiento con AAS 300 mg/día.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, de Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46–215.
2. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, et al. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke*. 1993;24:345–50.
3. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
4. Lièvre M, Cucherat M. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease: An update of the APTC meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:385–91.
5. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367:606–17.
6. Patrono C, Aspirin Rocca B. Promise and resistance in the new millennium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:s25–32.
7. Herlitz J, Toth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: Quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:125–41.
8. Mansour K, Taher AT, Musallam KM, Alam S. Aspirin resistance. *Adv Hematol*. 2009;2009:937352.
9. Hovens MM, Snoep JD, Eikelboom JW. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systemic review. *Am Heart J*. 2007;153:175–81.
10. Collet JP, Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2009;14:157–69.

11. Alberts MJ. Platelet function testing for aspirin resistance is reasonable to do: Yes! *Stroke*. 2010;41:2400–1.
12. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:195–8.
13. Zheng AS, Churilov L, Colley RE, Goh C, Davis SM, Yan B. Association of aspirin resistance with increased stroke severity and infarct size. *JAMA Neurol*. 2013;70:208–13.
14. Yi X, Zhou Q, Lin J, Chi L. Aspirin resistance in Chinese stroke patients increased the rate of recurrent stroke and other vascular events. *Int J Stroke*. 2012;8:535–9. Dec.doi:/j.-.x.[Epubaheadofprint].
15. Ozben S, Ozben B, Tanrikulu AM, Ozer F, Ozben T. Aspirin resistance in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2011;258:1979–86.
16. Kulickowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: A position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009;30:426–35.
17. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e44–122.
18. Mohr J, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al., for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444–51.
19. Topçuoglu MA, Arsava EM, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:251–63.
20. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, Guthikonda S, Granada J, DeLao T, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:27–33.
21. Zhou YH, Wei X, Lu J, Ye XF, Wu MJ, Xu JF, et al. Effects of combined aspirin and clopidogrel therapy on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e31642.
22. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331–7.
23. Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA, SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;30:817–25.
24. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Benavente OR. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on mortality: Systematic review of randomized trials. *Stroke*. 2012;43:2157–62.
25. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013;369:11–9.
26. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227–76.