

## Frecuencia y características de la resistencia a aspirina en pacientes cardiovasculares chilenos

Gastón Dussailant N<sup>1</sup>, Mario Zapata M<sup>1</sup>, Patricia Fardella B<sup>2</sup>, Guillermo Conte L<sup>2</sup>, Marianela Cuneo V<sup>2,a</sup>.

### *Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients*

**Background:** Studies performed in Anglo-Saxon countries show that 5% of patients are resistant to the antiplatelet effects of aspirin. **Aim:** To assess the prevalence of aspirin resistance in a sample of Chilean cardiovascular patients and its association with clinical and laboratory characteristics. **Patients and Methods:** Ninety nine patients (30 women, 63±10 years) treated for stable cardiovascular diseases with aspirin 100-325 mg/day were studied. Clinical and basic coagulation variables were assessed. Platelet aggregation was studied with platelet rich plasma using three different agonists in an optical aggregometer. Aspirin resistance was defined as an aggregation >20% with arachidonic acid and an aggregation >70% with ADP or collagen. **Results:** Eleven patients (11.11%, 95% CI= 4.95-17.27%) complied with both criteria and were classified as aspirin resistant. Current smoking was more common in aspirin resistant patients (63.6 vs 29.6%, p=0.039). **Conclusions:** Aspirin resistance was found in a significant proportion of cardiovascular patients and was more common among current smokers (Rev Méd Chile 2005; 133: 409-17). **(Key Words:** Aspirin; Cardiovascular diseases; Platelet aggregation inhibitors)

Recibido el 18 de octubre, 2004. Aceptado en versión corregida el 18 de enero, 2005. Trabajo financiado parcialmente por Concurso Investigador Joven SOCHICAR 2001 (Dr. Mario Zapata M). Protocolo aprobado por el Comité Científico SOCHICAR (Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular).  
<sup>1</sup>Centro Cardiovascular y <sup>2</sup>Sección de Hematología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago de Chile.  
<sup>a</sup>Tecnólogo Médico

*Correspondencia a:* Dr. Gastón Dussailant N. Laboratorio de Hemodinamia, Hospital Clínico Universidad de Chile. Av. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago. Fonos: 6788356-6788355. Fax: 7320683. E-mail: gdussailant@redclinicauchile.cl

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de los chilenos. Las plaquetas juegan un rol preponderante en los eventos vasculares isquémicos. La aspirina, a través de su efecto antiplaquetario, reduce en 25% dichos eventos. Se ha demostrado su utilidad en las diversas manifestaciones de la cardiopatía coronaria, accidente vascular encefálico (AVE) y en prevención primaria<sup>1-7</sup>.

En 1991, Grottemeyer y cols, detectaron la existencia de sujetos no respondedores a aspirina<sup>8</sup>. Posteriormente, Helgason y cols, identificaron pacientes en que no se lograba una inhibición completa de la agregación a pesar de usar dosis de hasta 1.300 mg diarios de aspirina<sup>9</sup>. En un estudio posterior determinaron que en 8,2% de los pacientes no se alteraban los exámenes de agregación plaquetaria<sup>10</sup>. Posteriormente, Gum y cols, en un estudio prospectivo en pacientes coronarios estables, encontraron que entre 5% y 9% tenían resistencia a aspirina<sup>11</sup>.

No existe información sobre la resistencia a la aspirina en Chile. Por ello, decidimos estudiar su prevalencia y características en un grupo de pacientes cardiovasculares.

#### PACIENTES Y MÉTODO

**Pacientes.** Se seleccionaron pacientes con enfermedad cardiovascular estable, en tratamiento con aspirina en dosis entre 100 y 325 mg/día por al menos 10 días consecutivos previos al momento del estudio. Entre noviembre de 2001 y marzo de 2003, se incluyeron prospectivamente pacientes ambulatorios y hospitalizados. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito y el protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

Se excluyeron pacientes que tenían uno o más de los siguientes criterios: discontinuación del uso de aspirina por cualquier causa; uso actual o reciente (último mes) de antiagregantes plaquetarios diferentes a aspirina (ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol o inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa); uso actual de anticoagulantes orales y heparinas; uso de antiinflamatorios no esteroidales (COX-1 y COX-2) y esteroidales; antecedente de coagulopatía o trombopatías de cualquier tipo

u origen; insuficiencia renal (creatininemia >3,0 mg/dl o nitrógeno ureico >50 mg/dl) o contraindicación para el uso de aspirina.

En un formulario *ad-hoc* se registraron la edad, sexo, tiempo y dosis de aspirina usada, factores de riesgo cardiovascular incluyendo tabaquismo activo en el último año, cuadro clínico por el que se indicó la aspirina y exámenes de laboratorio generales y de coagulación básica.

**Estudio de agregación plaquetaria.** Se efectuó recuento de plaquetas automático y manual en cámara. Usando un agregómetro óptico Agro-Link, evaluamos en una muestra de plasma rico en plaquetas la agregación frente a tres agonistas: ácido araquidónico (AA) en dosis de 0,5 mg/ml, colágeno 0,25 µg/ml y adenosin difosfato (ADP) 10 µM.

Definimos como resistencia a la aspirina la presencia de: (1) Agregación plaquetaria >20% con AA y (2) Agregación plaquetaria >70% con ADP o colágeno.

**Análisis estadístico.** Las variables discontinuas se presentan como frecuencias y porcentajes y las variables continuas como promedio ± desviación estándar. Se compararon los grupos con y sin resistencia a aspirina mediante la prueba exacta de Fisher y t de Student cuando fue apropiado. Se estableció como diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

Se estudiaron 99 pacientes (30 mujeres) de entre 37 y 86 años con un promedio de edad de  $63,3 \pm 10,7$  años. La dosis promedio de aspirina fue de  $141 \pm 74,8$  mg/dL. La mayoría de los pacientes (75,76%) ingerían 100 mg/día, dos 200 mg/día, quince 250 mg/día y los 7 restantes 325 mg/día. El tiempo promedio de uso de aspirina fue de 28,8 meses (rango: 10 días-8 años). El 92,9% tenía algún factor de riesgo de enfermedad coronaria y 87,9% había tenido un síndrome coronario o revascularización coronaria. En la Tabla 1 se muestra la frecuencia de otras características clínicas y en la Tabla 2 se muestran resultados de laboratorio general y de coagulación.

**Agregación plaquetaria.** En todos los pacientes el recuento de plaquetas fue normal, con un promedio de  $241.000 \pm 49.900$  cels/ $\mu$ L. Ante la estimulación con AA, la agregación plaquetaria fue de  $15,9 \pm 18,2\%$ , con un rango de 0-88% como se

muestra en la Figura 1. La mayoría (86,9%) tuvo una importante inhibición de la agregación plaquetaria ( $\leq 20\%$ ) frente a este agonista. En los 13 (13,1%) pacientes restantes, la agregación plaquetaria fue  $>20\%$ , siendo en 7 de ellos normal

**Tabla 2. Características de laboratorio y comparación de grupos con y sin resistencia a aspirina**

Características	Todos (n=99)	Resistencia (n=11)	Sin resistencia (n=88)	p
Hematocrito, %	40,0 $\pm$ 3,6	39,8 $\pm$ 4,5	40,0 $\pm$ 3,5	0,865
Hemoglobina, g/dL	13,6 $\pm$ 1,2	13,4 $\pm$ 1,6	13,6 $\pm$ 1,2	0,607
Recuento plaquetario, cels x 1000/ $\mu$ L	242 $\pm$ 49,9	253 $\pm$ 41,0	240 $\pm$ 51,0	0,414
VHS, mm/h	11,6 $\pm$ 9,7	15,5 $\pm$ 10,6	11,2 $\pm$ 9,6	0,159
Actividad de protrombina, %	86,8 $\pm$ 9,7	89,7 $\pm$ 12,1	86,5 $\pm$ 9,4	0,292
Tiempo de protrombina, INR	1,10 $\pm$ 0,14	1,08 $\pm$ 0,11	1,10 $\pm$ 0,15	0,577
TTPA, s	28,7 $\pm$ 3,7	27,9 $\pm$ 3,3	28,8 $\pm$ 3,8	0,455
Nitrógeno ureico, mg/dL	16,7 $\pm$ 5,7	18,1 $\pm$ 6,5	16,5 $\pm$ 5,6	0,397
Creatininemia, mg/dL	1,01 $\pm$ 0,23	1,05 $\pm$ 0,21	1,01 $\pm$ 0,24	0,555

Las variables se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar.

**Tabla 1. Características clínicas y comparación de grupos con y sin resistencia a aspirina**

Características	Todos (n=99)	Resistencia (n=11)	Sin resistencia (n=88)	p
Edad (años)	63,3 $\pm$ 10,7	59,4 $\pm$ 12,7	63,8 $\pm$ 10,4	0,200
Sexo femenino (%)	30 (30,3)	3 (27,3)	27 (30,7)	1,000
Dosis de aspirina, mg/día	141 $\pm$ 74,8	141 $\pm$ 70,1	141 $\pm$ 75,7	0,991
Tiempo de uso aspirina, meses	28,8 $\pm$ 41,4	21,3 $\pm$ 49,4	29,7 $\pm$ 40,5	0,530
Hipertensión arterial	56 (56,6)	6 (54,5)	50 (56,8)	1,000
Diabetes mellitus	27 (27,3)	5 (45,4)	22 (25,0)	0,165
Dislipidemia*	46 (46,5)	5 (45,4)	41 (46,6)	1,000
Tabaquismo activo	33 (33,3)	7 (63,6)	26 (29,6)	0,039
Obesidad**	20 (20,2)	3 (27,3)	17 (19,3)	0,690
Infarto de miocardio***	38 (38,4)	3 (27,3)	35 (39,8)	0,523
Angina estable	36 (36,4)	2 (18,2)	34 (38,6)	0,319
Angina inestable	39 (39,4)	7 (63,6)	32 (36,4)	0,106
Revascularización coronaria previa				
Cirugía	19 (19,2)	4 (36,4)	15 (17,1)	0,214
Angioplastia	17 (17,2)	1 (9,1)	16 (18,2)	0,684
Insuficiencia cardíaca****	39 (39,4)	4 (36,4)	35 (39,8)	1,000
Accidente cerebrovascular	3 (3,0)	0 (0)	3 (3,4)	1,000
Enfermedad vascular periférica	11 (11,1)	1 (9,1)	10 (11,4)	1,000

Las variables continuas se expresan como promedios  $\pm$  desviación estándar y las discontinuas como frecuencia y (%). \*Colesterol total  $\geq 240$  mg/dl o HDL  $\leq 35$  mg/dl. \*\*Índice de masa corporal  $>30$  kg/m<sup>2</sup>. \*\*\*Infarto antiguo o reciente. \*\*\*\*CF II-IV NYHA.

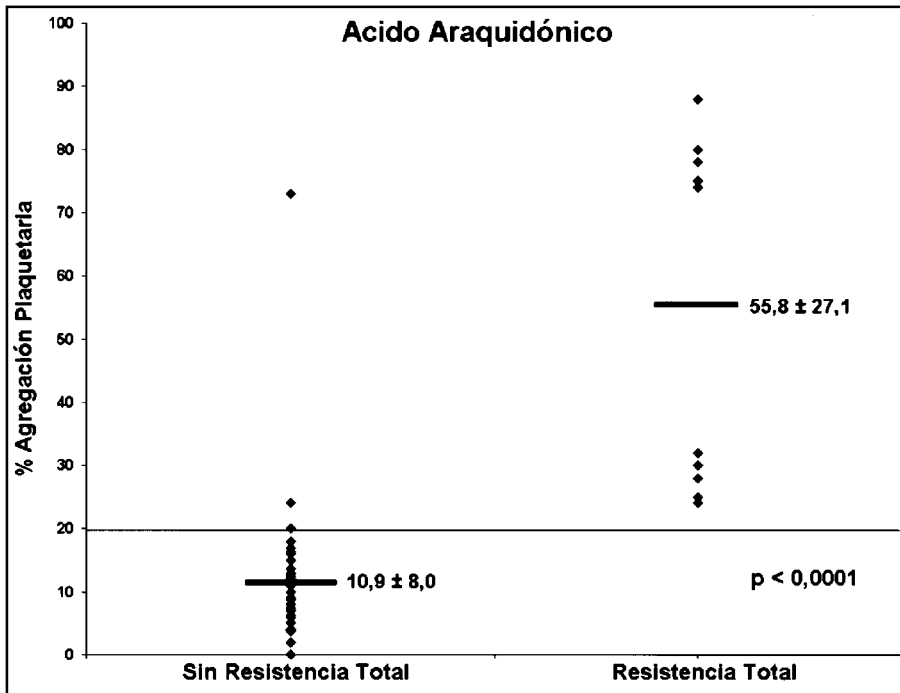


FIGURA 1. Se muestra la agregación plaquetaria con ácido araquidónico en forma individual en los grupos con y sin resistencia a la aspirina. Se aprecia una variabilidad importante en el grado de agregación plaquetaria, la que es significativamente mayor en el grupo con resistencia.

(>70%) con AA. Frente a la adición de ADP, la agregación plaquetaria fue  $72,1 \pm 11,0\%$ , con un rango de 7,9-95%. En 56 (56,6%) pacientes la agregación fue normal con este agonista (>70%) y en 43 (43,3%) la agregación se encontraba inhibida. Ante la estimulación con colágeno la agregación fue de  $77,4 \pm 10,6\%$ , con un rango de 14-96%. Sólo en 20 (20,2%) pacientes la agregación estaba inhibida con este agonista ( $\leq 70\%$ ) y en los 79 (79,8%) restantes era normal (>70%). No observamos reversibilidad en las curvas de agregación plaquetaria en ningún paciente con los agonistas estudiados. Once pacientes (11,1%, IC 95%= 4,95-17,27%) cumplieron con los dos criterios de resistencia y se consideraron resistentes a la acción antiplaquetaria de la aspirina.

Los resultados de la comparación de las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con y sin resistencia a la aspirina se muestran en las Tablas 1 y 2. De todas las variables analizadas, sólo el hábito tabáquico fue más frecuente entre los pacientes con resistencia a la aspirina en comparación a los pacientes sin resistencia (63,6 vs 29,6%,  $p=0,039$ ). La resistencia a la aspirina entre los fumadores fue 21,2% vs 6,1% en los no fumadores. Esta mayor frecuencia

de resistencia entre los fumadores se mantiene al analizar separadamente los sexos, pero no alcanzó significación estadística. No hubo diferencia significativa en el tiempo de uso de la aspirina entre pacientes con y sin resistencia a la aspirina.

Como se esperaba, hubo diferencias significativas en la agregación plaquetaria con AA entre los pacientes con y sin resistencia a la aspirina ( $10,9 \pm 8,0$  vs  $55,8 \pm 27,1\%$ ,  $p < 0,0001$ ) como se muestra en la Figura 1. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la agregación plaquetaria entre pacientes con y sin resistencia a aspirina con los agonistas ADP y colágeno. Siendo la agregación con ADP de  $71,9 \pm 11,6\%$  en los pacientes sin resistencia y  $73,5 \pm 3,6\%$  en los con resistencia ( $p=0,641$ ) y con colágeno de  $77,2 \pm 11,0\%$  en los sin resistencia y  $78,9 \pm 6,8\%$  en los con resistencia ( $p=0,625$ ).

#### DISCUSIÓN

Este es el primer estudio para evaluar la resistencia a aspirina realizado en pacientes chilenos. En él encontramos que la respuesta de la agregación plaquetaria, con los distintos agonistas empleados

es variable. Algunos pacientes no tienen inhibición alguna de la agregación plaquetaria y otros tienen una respuesta menor a la esperada. De acuerdo a la definición empleada por nosotros, 11,1% de los pacientes tiene resistencia a aspirina. Un grupo mayor de pacientes tendría una respuesta menor a la esperada, sin embargo no conocemos la importancia clínica que pudiese tener este hecho.

Sólo la condición de fumador se asoció significativamente a la resistencia a aspirina. Este hallazgo es consistente con el efecto protrombótico agudo del tabaco en pacientes cardiovasculares tratados con aspirina<sup>12</sup>. Sin embargo, Gum y cols encontraron lo opuesto en una población con baja prevalencia de fumadores (5,8%)<sup>11</sup>. Es posible que la mayor prevalencia de resistencia a la aspirina se relacione al tabaquismo más frecuente de nuestros pacientes. No encontramos asociación entre otros factores clínicos como el sexo femenino, diabetes mellitus, dislipidemia, anemia y la resistencia a la aspirina a diferencia de lo descrito en otros estudios<sup>11-16</sup>.

*Definición de resistencia a aspirina.* Diversas definiciones de resistencia a aspirina han sido propuestas, basadas exclusivamente en la respuesta clínica o en variados métodos de laboratorio. A la clásica evaluación de la agregación plaquetaria frente a diversos agonistas mediante un agregómetro óptico, como el empleado por nosotros, han surgido métodos de evaluación más simples y de menor costo. Sin embargo, a menudo no ha habido buena correlación con los métodos clásicos e incluso no han sido predictivos de los eventos isquémicos en el seguimiento<sup>11,17,18</sup>.

La diversidad en las definiciones de resistencia en los diferentes estudios, la variedad en los métodos de análisis y la falta de estudios controlados hacen que se desconozca la magnitud del problema. Se han descrito prevalencias entre 5% y 45%<sup>10,11,19,20</sup>. Gum y cols, usando métodos y criterios similares al nuestro (agregación con AA  $\geq 20\%$  y  $\geq 70\%$  con ADP), encontraron que 5,5% tenía resistencia total (cumplían ambos criterios) y 24% eran semirrespondedores a la aspirina (cumplían sólo un criterio)<sup>11</sup>. La definición utilizada por nosotros es similar a la empleada por Helgason y Gum<sup>10,11</sup>, que han encontrado prevalencias de 8% y 5%, cifras menores pero no significativamente

distintas a la nuestra, ya que están incluidas en el intervalo de confianza de 95% de nuestra cifra.

Es posible obtener la activación plaquetaria a través de diversos mecanismos, siendo uno de ellos el tromboxano A2. La aspirina, al inhibir la producción de éste por las plaquetas, determinan un efecto antiagregante. Desde un punto de vista conceptual, la insuficiente inhibición de la síntesis de tromboxano A2 debiera ser criterio para calificar la resistencia a aspirina. De acuerdo a los resultados de este estudio, el factor que diferencia a los pacientes con y sin resistencia es la agregación con AA, no habiendo diferencias con los otros agonistas. En este mismo sentido, podría definirse la resistencia sólo en términos de la respuesta al AA.

Hoy se entiende que la resistencia a la aspirina es un trastorno en la agregación plaquetaria, medida *in vitro* mediante el agregómetro óptico (la respuesta farmacológica). La recurrencia de eventos isquémicos en pacientes tratados con aspirina, corresponde al fracaso clínico de la terapia en el cual pueden influir además múltiples otros factores<sup>21</sup>.

*Importancia clínica.* En 1993 Grottemeyer, en un grupo de pacientes tratados con altas dosis de aspirina post accidente cerebrovascular, observó una mayor frecuencia de eventos isquémicos (40 vs 4%) en los no respondedores a aspirina luego de dos años de seguimiento<sup>22</sup>.

Más recientemente, un subanálisis del estudio HOPE (*Heart Outcome Prevention Evaluation Trial*) en usuarios de aspirina, encontró que aquellos pacientes con los niveles más elevados de 11-dehidrotromboxano B2 en orina (y por ello un menor efecto antiplaquetario de la aspirina) tenían un riesgo de muerte cardiovascular 3,5 veces mayor en comparación con los pacientes que tenían los niveles más bajos de este metabolito, reflejo de un buen efecto antiplaquetario<sup>17</sup>.

Gum y cols, encontraron que los pacientes resistentes a aspirina tienen un aumento del riesgo combinado de muerte, infarto al miocardio o AVE, siendo la presencia de resistencia un predictor independiente de eventos adversos mayores en el seguimiento<sup>18</sup>.

También se ha visto que la resistencia a aspirina puede influenciar el resultado de los procedimientos de revascularización. La oclusión

de la arteria periférica luego de angioplastia es más frecuente en los pacientes con resistencia a la aspirina<sup>13</sup>. Los pacientes que tienen resistencia a aspirina tienen un riesgo mayor de presentar mionecrosis luego de ser sometidos a un procedimiento de angioplastia coronaria electiva<sup>23</sup>.

*Mecanismos de resistencia a la aspirina.* De acuerdo a la literatura, no existiría un único factor causante de resistencia a aspirina. Esta sería un fenómeno multifactorial, sin que se haya determinado una causa predominante<sup>24-29</sup>. Estos mecanismos pueden agruparse de formas diversas, pero de acuerdo a lo propuesto por Wong et al se dividirían en tres grupos: A) Activación plaquetaria no mediada por COX-1; B) Reactividad plaquetaria aumentada y C) Recambio acelerado de las plaquetas<sup>28</sup>. Siendo posible que en un paciente participen distintos mecanismos.

Con relación a los mecanismos tipo A, se ha invocado la agregación plaquetaria inducida por serotonina, trombina o niveles elevados de catecolaminas. Un rol particular en este sentido podría jugarlo la COX-2, una enzima que también se encuentra en las plaquetas, capaz de generar tromboxano A2 e insensible a aspirina (170 veces menos sensible que la COX-1). Estados inflamatorios podrían aumentar su expresión y contribuir a generar tromboxano A2 en forma COX-1 independiente y causar de esa manera resistencia a la aspirina<sup>30</sup>.

Con relación al mecanismo tipo B, se ha establecido que la presencia de polimorfismos en las subunidades de la glicoproteína IIb/IIIa se asocian a una mayor reactividad plaquetaria en general y menor respuesta antiplaquetaria a la aspirina<sup>31-34</sup>. Así mismo, los eritrocitos aumentan la reactividad de las plaquetas, lo cual es susceptible de disminuir con aspirina. Esto ha determinado que se postule, para contrarrestar este efecto, el uso de dosis de cargas semanales de aspirina asociadas a una dosis baja diaria<sup>35-37</sup>. Los niveles aumentados de PGF2 $\alpha$  aumentarían la sensibilidad de las plaquetas al colágeno<sup>38</sup>.

Por último, el recambio aumentado de las plaquetas, por ejemplo, por hemorragia o cirugía, genera a diario una proporción aumentada de plaquetas que son capaces de producir tromboxano con los intervalos diarios de administración de aspirina<sup>39</sup>.

Diversas situaciones clínicas se han asociado a resistencia a la aspirina, tales como el consumo de tabaco, la diabetes mellitus, la hiperlipidemia, la cirugía de puentes coronarios y la cirugía carotídea<sup>13-15,39,40</sup>.

Los efectos beneficiosos de la aspirina se han demostrado con diversas dosis, que van desde los 30 a 1.500 mg, pero se estima que bastan 100 mg para inhibir significativamente la producción de tromboxano A2 y la agregación plaquetaria<sup>1</sup>. Sin embargo, algunos pacientes tienen una supresión incompleta de la producción de tromboxano con dosis habituales de aspirina<sup>29</sup>. Algunos estudios se han concentrado en conectar la resistencia a aspirina con una inadecuada dosis-respuesta que puede ser superada con dosis mayores<sup>10,41</sup>. Sin embargo, los eventos clínicos no se han visto influidos en los estudios comparativos con el empleo de dosis bajas o altas de aspirina<sup>1,3,20,42</sup>. Además, el efecto antiplaquetario de dosis fijas de aspirina parece no ser constante en el tiempo, existiendo una marcada variación individual en la respuesta al tratamiento con aspirina<sup>43,44</sup>. Es posible que algunos pacientes, durante un período de su evolución, requieran de un cambio de las dosis para mantener el efecto antiplaquetario. Nosotros no evaluamos dirigidamente el desarrollo de resistencia en el tiempo y no observamos asociación entre tiempo de uso y resistencia a la aspirina.

*Limitaciones de este estudio.* Si bien no hubo uniformidad en las dosis ni en los preparados de aspirina recibidos por los pacientes, de acuerdo a estudios previos, la acción antiplaquetaria no sería distinta entre las distintas dosificaciones empleadas.

Nosotros no confirmamos la adherencia al tratamiento con aspirina midiendo niveles de salicilatos en sangre u orina, que podría haber sido una variable. Esto habría confirmado el uso del fármaco en los pacientes resistentes. Pero se incluyeron pacientes con consentimiento informado e interesados en el estudio y se interrogó exhaustivamente sobre el cumplimiento de la terapia en pacientes ambulatorios y se confirmó en las indicaciones médicas y en las hojas de enfermería en los pacientes hospitalizados.

Los pacientes incluidos estaban todos estables, de hecho, 90% de los pacientes estudiados ingre-

saron al hospital para realizarse una coronariografía electiva. Por lo tanto, los resultados del estudio podrían no ser aplicables a pacientes con síndromes isquémicos coronarios o cerebrales en evolución.

En síntesis, encontramos una prevalencia elevada de resistencia a aspirina en pacientes con patología cardiovascular estable, lo que se asoció al hábito tabáquico.

Las evidencias en la literatura señalan una mayor frecuencia de complicaciones isquémicas en los pacientes con resistencia a la aspirina. La elevada prevalencia de este fenómeno en nuestros

pacientes subraya la importancia clínica del problema.

Esto plantea la necesidad futura de evaluar la respuesta antiplaquetaria, tanto en prevención primaria como secundaria y hacer uso de la aspirina u otros antiplaquetarios de acuerdo a sus resultados<sup>21</sup>. En particular debe considerarse la presencia de resistencia a aspirina en pacientes que, a pesar de su uso, presenten eventos isquémicos. Si bien la mejor estrategia para enfrentar a estos pacientes está por definirse, en estos casos debiera considerarse terapia combinada o reemplazo por clopidogrel<sup>45,46</sup>.

#### REFERENCIAS

1. ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
2. BAIGENT C, COLLINS R, APPLEBY P, PARISH S, SLEIGHT P, PETO R. ISIS-2: 10 years survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337-43.
3. THE RISC GROUP. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827-30.
4. LEON M, BAIM D, POPMA J, GORDON P, CUTLIP D, HO K ET AL. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting: Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
5. GAVAGHAM T, GEBSKI V, BARON D. Immediate post operative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery by pass graft surgery: a placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991; 83: 1526-33.
6. CHINESE ACUTE STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
7. INTERNATIONAL STROKE TRIAL COLLABORATIVE GROUP. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
8. GROTEMEYER K. Effects of acetylsalicylic acid in stroke patients. Evidence of nonresponders in a subpopulation of treated patients. *Thromb Res* 1991; 63: 587-93.
9. HELGASON CM, TORTORICE KL, WINKLER SR, PENNEY DW, SHULER JJ, MCCLELAND TJ ET AL. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345-50.
10. HELGASON CM, BOLIN KM, HOFF JA, WINKLER SR, MONGAT A, TORTORICE KL ET AL. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
11. GUM P, KOHKE-MARCHANT K, POGGIO E, WELSH P, BROOKS L, SAPP S ET AL. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
12. HUNG J, LAM J, LACOSTE L, LETCHACOVSKI G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92: 2432-6.
13. MUELLER M, SALAT A, STANGL P, MURABITO M, PULAKI S, BOEHM D ET AL. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.
14. FRIEND M, VUCENIK I, MILLER M. Research pointers: platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidemia. *BMJ* 2003; 326: 82-3.
15. SACCO M, PELLEGRINI F, RONCAGLIONI M, AVANZINI F, TOGNONI G, NICOLUCCI A, ON BEHALF OF THE PPP

- COLLABORATIVE GROUP. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3264-72.
16. SPRANGER M, ASPEY BS, HARRISON MJ. Sex difference in antithrombotic effect of aspirin. *Stroke* 1989; 20: 34-7.
  17. EIKELBOOM J, HIRSH J, WEITZ J, JOHNSTON M, YI Q, YUSUF S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
  18. GUM P, KOTTKE-MARCHANT K, WELSH P, WHITE J, TOPOŁ E. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
  19. FITZGERALD G, OATES J, HAWINGER J, ROAS R, ROBERTS L, LAWSON J ET AL. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in men. *J Clin Invest* 1983; 71: 676-88.
  20. AWTRY E, LOSCALZO J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
  21. WIVIOTT SD, ANTMANN EM. Clopidogrel resistance. A new chapter in a fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064-7.
  22. GROTEMEYER KH, SCHARAFINSKI HW, HUSSTEDT IW. Two years follow-up of aspirin responder and aspirin non responder. A pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res* 1993; 71: 397-403.
  23. CHEN W-H, LEE P-Y, NG W, TSE H-F, LAU C-P. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pre-treatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122-6.
  24. EIKELBOOM JW, HANKEY GJ. Editorial comment. Aspirin resistance: a new independent predictor of vascular events. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 966-8.
  25. BHATT DL. Editorial comment. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1127-9.
  26. HANKEY GJ, EIKELBOOM JW. Aspirin resistance. May be a cause of recurrent ischaemic vascular events in patients taking aspirin. *BMJ* 2004; 328: 477-9.
  27. ALTMAN R, LUCIARDI HL, MUNTANER J, HERRERA RN. The antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure. A review. *Thrombosis J* 2004; 2: 1-8.
  28. WONG S, APPLEBERG M, WARD CM, LEWIS DR. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 27: 456-65.
  29. CAMBRIA-KIELY J, GANDHI P. Possible mechanisms of aspirin resistance. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 49-56.
  30. WEBER A, ZIMMERMANN K, MYERER-KIRCHRATH J, SCHROR K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* 1999; 353: 900.
  31. COOKE G, BRAY P, HAMLINGTON J, PHAM D, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P. P1A2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet* 1998; 351: 1253.
  32. MICHELSON AD, FURMAN MI, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P, MASCELLI MA, HENDRIX C, COLEMAN L ET AL. Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-8.
  33. UNDA A, BRUMMEL K, MUSIAL J, MANN KG, SZCZEKLIK A. P1 (A2) polymorphism of beta (3) integrins is associated with increased thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury. *Circulation* 1997; 104: 2666-72.
  34. MACCHI L, CHRISTIAENS L, BRABANT S, SOREL N, RAGOT S, ALLAL J ET AL. Resistance *in vitro* to low-dose aspirin is associated with platelet P1<sup>A1</sup> (GP IIIa) polymorphism but not with C807T (GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ib $\alpha$ ) polymorphisms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1115-9.
  35. VALLES J, SANTOS MT, AZNAR J, MARCUS AJ, MARTÍNEZ-SALES V, PORTOLES M ET AL. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood* 1991; 78: 154-62.
  36. SANTOS MT, VALLES J, AZNAR J, MARCUS AJ, BROEKMAN MJ, SAFIER LB. Prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity: reduction by ASA. *Circulation* 1997; 95: 63-8.
  37. VALLES J, SANTOS MT, AZNAR J, OSA A, LAGO A, COSIN J ET AL. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality. The effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients



- with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. *Circulation* 1998; 97: 350-5.
38. KAWASAKI T, OZEKI Y, IGAWA T, KAMBAYASHI J. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. *Stroke* 2000; 31: 591-5.
  39. ZIMMERMANN N, WENK A, KIM U, KIENZLE P, WEBER A, GARNES E ET AL. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542-7.
  40. PAYNE DA, JONES CI, HAYES PD, WEBSTER SE, NAYLOS AR, GOODALL AH. Platelet inhibition by aspirin is diminished in patients during carotid surgery: a form of transient aspirin resistance. *Thromb Haemost* 2004; 92: 89-96.
  41. TOHGI H, KONNO S, TAMURA K, KIMURA B, KAWANO. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin. *Stroke* 1993; 23: 1400-3.
  42. PATRONO C, COLLAR B, DALEN J, FUSTER V, GENT M, HARKER L ET AL. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998; 114: 470S-488S.
  43. PULCINELLI F, PIGNATELLI P, CELESTINI A, RIONDINO S, GAZZANIGA P, VIOLI F. Inhibition of platelet aggregation by aspirin progressively decreases in long-term treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 979-84.
  44. VEJAR M, FRAGASSO G, HACKETT D. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990; 63: 163-8.
  45. CAPRIE STEERING COMMITTEE. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
  46. HANKEY G, SUDLOW C, DUNBABIN D. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A prospective review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-84.