

Relación entre el efecto antiagregante de la aspirina y el recuento plaquetario. Posibles implicaciones en la dosificación

The Association of Antiplatelet Aggregation Effect of Aspirin and Platelet Count. Possible Dosage Implications

HERNÁN COHEN ARAZI^{MTSAC, 1}, MARIANA CARNEVALINI¹, ESTELA FALCONI¹, RODRIGO OVEJERO¹, MARIANO GIORGI^{MTSAC, 1}, CHRISTIAN CAROLI^{MTSAC, 1}, CARLOS NOJEK^{MTSAC, 1}, JUAN J. BADIMON²

Recibido: 24/11/2011
Aceptado: 07/12/2011

Dirección para separatas:
Dr. Hernán Cohen Arazi
e-mail: carazi@fleni.org.ar

RESUMEN

Introducción

El 30% de los pacientes presentan antiagregación plaquetaria inadecuada con 100 mg/día de aspirina (AAS) luego de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM), que podría deberse a una acción inhibitoria menor de esta dosificación de AAS a la mayor activación plaquetaria y al aumento del recambio plaquetario que ocurren en el posoperatorio.

Objetivos

Evaluar la relación entre el recuento plaquetario y el menor efecto antiagregante y determinar si dosis fragmentadas de AAS mejoran la antiagregación.

Material y métodos

Luego de la CRM con bypass cardiopulmonar (2,95 puentes en promedio), se aleatorizaron prospectivamente 50 pacientes a tres grupos: 18 pacientes (G100) a 100 mg/día, 14 (G300) a 300 mg/día y 18 (G100×3) a 100 mg 3 veces por día de AAS. En el preoperatorio todos recibieron 100 mg/día. La reactividad plaquetaria se midió mediante agregación en sangre entera con ácido araquidónico antes de la cirugía (T0), al primero (T1), tercero (T2) y séptimo días (T3) y al mes (T4) pos-CRM.

Resultados

En el preoperatorio todos los pacientes tenían valores óptimos de antiagregación (0 W). En el posoperatorio, los pacientes del G100×3 tuvieron mejores niveles de antiagregación ($p < 0,05$). Ningún paciente del G100×3 tuvo valores ≥ 6 W, correspondientes a los de personas sanas sin AAS, a diferencia de 5 pacientes (28%) del G100 y 4 pacientes (29%) del G300. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la antiagregación plaquetaria y el recambio del número de plaquetas ($R^2 = 0,57$; $p = 0,001$). Un recambio diario $> 20\%$ se relacionó con valores de agregación plaquetaria ≥ 6 W con un OR = 2,1 (IC 1,8-4,21; $p = 0,0028$).

Conclusiones

En los pacientes sometidos a CRM, la menor respuesta antiagregante a la AAS se correlacionó con el recambio aumentado de plaquetas. El tratamiento podría fragmentarse con dosis bajas de AAS para obtener mejor antiagregación.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:114-120.

Palabras clave > Aspirina - Antiagregantes plaquetarios - Plaquetas - Inflamación - Interleucina 6 - Revascularización miocárdica

Abreviaturas >

Ω	Ohmio	CRM	Cirugía de revascularización miocárdica
AA	Ácido araquidónico	DASE	Determinación de agregación plaquetaria en sangre entera
AAS	Ácido acetilsalicílico (aspirina)	IL-6	Interleucina 6
AINE	Antiinflamatorios no esteroides	RIC	Rango intercuartil
BPCP	Bypass cardiopulmonar	TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
COX1	Ciclooxigenasa 1	TXA2	Tromboxano A2
COX2	Ciclooxigenasa 2		

Este trabajo ha sido ganador del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2011

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, FLENI

² Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

Fuentes de apoyo: Autofinanciado

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 30% de los pacientes tienen inhibición plaquetaria subóptima con aspirina (AAS) durante la primera semana del posoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica (CRM), (1, 2) lo que se asocia con mayor riesgo de oclusión de los puentes coronarios y mayor mortalidad. (3, 4)

Luego de la CRM, la AAS habitualmente se administra en una dosis diaria de 75 a 325 mg. (5) A pesar de que esta droga tiene una vida media de 13 a 19 minutos, (6) logra una inhibición permanente de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX1) a nivel plaquetario, lo cual, asociado al hecho de que las plaquetas son células que carecen de núcleo, incapaces de regenerar COX, provoca que la producción de tromboxano A2 (TXA2) quede casi exclusivamente relacionada con la generación de nuevas plaquetas. (7)

El aumento acelerado de la producción de plaquetas [recambio (*turnover*) plaquetario acelerado] en la primera semana del período posoperatorio es atribuible al estímulo trombopoyético que provocan las citocinas inflamatorias. (8-10) Este aumento plaquetario es uno de los mecanismos postulados como causa de “resistencia a la AAS”. (2, 6, 11)

Este estudio piloto fue diseñado para evaluar la relación entre el recambio plaquetario acelerado en la primera semana pos-CRM y la disminución del efecto antiagregante con AAS. Otro objetivo fue determinar si la fragmentación del tratamiento con AAS en 100 mg 3 veces al día permitía mejorar los niveles de antiagregación en comparación con una única toma diaria de 100 mg o de 300 mg.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico, en el que se seleccionaron pacientes con indicación de CRM aislada, electiva, con *bypass* cardiopulmonar (BPCP).

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que no tuvieran contraindicaciones para el tratamiento con AAS, que no requirieran tratamiento concomitante con clopidogrel o anticoagulación oral y que no recibieran otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se excluyeron pacientes de sexo femenino embarazadas y aquellos con depuración de creatinina menor o igual a 30 ml/min.

El estudio fue conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética de la institución (FLENI) y comunicado a la entidad regulatoria del país (ANMAT). Se confeccionó una base de datos *ad hoc* para incluir los datos de todos los pacientes en forma anónima mediante un código numérico.

Hasta el día de la CRM, todos los pacientes recibían tratamiento con AAS 100 mg/día y posteriormente fueron aleatorizados, mediante sobre cerrado, en el momento del ingreso al área de Recuperación Cardiovascular Posquirúrgica en el posoperatorio.

Se dosaron niveles de interleucina 6 (IL-6), el recuento plaquetario y se midió la agregación plaquetaria 24 horas antes de la CRM (T0), a las 24 horas (T1), a los 3 días (T2), a los 7 días (T3) y al mes (T4) posteriores a la cirugía.

T0 representa los valores de agregación plaquetaria con 100 mg/día de AAS en el período preoperatorio, T1 muestra

los posibles efectos del BPCP y la cirugía. Las muestras obtenidas en T3 corresponden a la semana del posoperatorio, período que los estudios consideran de mayor vulnerabilidad para la alteración de la respuesta a la acción de la AAS y de mayor riesgo de oclusión de los puentes coronarios. (1, 4, 9)

La sangre se obtuvo por venopuntura antecubital entre las 6:00 y las 8:00 horas (previo a la administración de la dosis correspondiente de AAS), se almacenó en tubos con citrato de sodio y se centrifugó a 160xg durante 15 minutos. La agregación plaquetaria se midió dentro de las 2 horas mediante impedancia en sangre entera (CHRONOLOG 590D) utilizando ácido araquidónico (AA) 0,5 mM/L como agonista y se expresó en ohmios (W).

Los valores de las plaquetas se expresaron como n/mm³ y los niveles de IL-6 se dosaron por ELISA y se expresaron en pg/ml.

Se definió recambio diario de plaquetas al porcentaje de cambio del recuento plaquetario dividido por el número de días transcurridos entre las dos determinaciones consideradas.

Para establecer un punto de corte que permitiera definir valores de agregación plaquetaria sin AAS, se determinó la agregación plaquetaria con el mismo método en 150 muestras de 30 controles que no recibían tratamiento con AAS.

Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución no normal se expresaron como medianas e intervalos intercuartiles y se compararon con Wilcoxon *signed-rank test* (entre sujetos) y Kruskal-Wallis y Wilcoxon *rank sum test* (entre grupos). Las variables con distribución normal se expresaron como medias \pm desviación estándar y se compararon con la prueba de la *t*.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentajes y se compararon con chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher según correspondiera.

Para las comparaciones múltiples de tres grupos se utilizó ANOVA, con prueba de Bonferroni-Sidak.

Para correlación se utilizó el coeficiente de Spearman y se analizó significación por valor de *p* y *R* cuadrado. Se consideró significativo un valor de *p* < 0,05. Para el análisis se utilizó STATA 9.0.

Intervención

Previo a la CRM, los pacientes debían estar recibiendo AAS 100 mg/día al menos durante la semana previa, sin tratamiento concomitante con otro antiplaquetario o AINE. Al ingreso a Recuperación Cardiovascular se asignaron en forma aleatoria a tres grupos: G100, que recibían tratamiento con 100 mg/día de AAS en una toma diaria, G300, tratados con 300 mg/día en una sola toma diaria y G100x3, que recibían tratamiento con 100 mg cada 8 horas. No se permitió el uso de otras drogas antitrombóticas o AINE, excepto heparina en dosis para profilaxis de trombosis venosa profunda. Para el tratamiento del dolor se utilizaron derivados de la morfina y paracetamol.

La AAS monodosis se administró a la mañana, al igual que la primera dosis del G100x3.

RESULTADOS

Se seleccionaron 80 pacientes, 8 fueron excluidos porque la CRM se realizó sin BPCP, 7 pacientes por requerimiento de anticoagulación en el perioperatorio, 1 paciente por tratamiento concomitante con clopidogrel y 2 por requerimiento crónico de AINE. Un paciente murió en la cirugía y 5 pacientes fueron excluidos

por problemas operativos que impedían realizar las determinaciones de laboratorio en los días definidos por protocolo. Un paciente no se incluyó porque no recibía AAS la semana anterior a la cirugía y 5 no dieron su consentimiento para participar (Figura 1).

Finalmente se aleatorizaron 50 pacientes; 18 a G100, 14 a G300 y 18 a G100x3.

En la Tabla 1 se detallan las características poblacionales, el tratamiento concomitante y los datos de la cirugía. La edad promedio fue de 64,9 ± 9 años, el 94% eran de sexo masculino y no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes o tabaquismo entre los tres grupos. El 14% de la población global tenía antecedentes de angioplastia coronaria y 1 paciente había recibido revascularización quirúrgica previa. No hubo diferencias entre los grupos respecto del tratamiento previo.

Los pacientes recibieron un promedio de 2,95 ± 0,65 puentes coronarios (2,94 ± 0,64, 3,1 ± 0,6 y 2,77 ± 0,7 en G100, G100x3 y G300, respectivamente; ANOVA = 0,8). El tiempo de BPCP y de clampeo aórtico fue de 76 minutos (RIC 64-91) y de 44 minutos (RIC 37-52), sin diferencias entre los grupos.

Ningún paciente murió durante el período de estudio. Tres pacientes requirieron recirugía por sangrado, dos del G100 y uno del G100x3.

Interleucina 6

Los niveles de IL-6 mostraron un pico en T1, con un descenso progresivo hasta alcanzar niveles similares a los del preoperatorio (T0) en la muestra del mes posterior a la cirugía (T4) (Figura 2 y Tabla 2).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los momentos analizados.

El recuento plaquetario mostró un descenso inicial en T2, con un incremento importante en T3 (Figura

3). En promedio se observó un incremento del 50% (RIC 39,5-65,5%) entre T2 y T3, sin diferencias significativas entre los tres grupos [53% (RIC 39-66) en el G100, 47,5% (RIC 30-69) en el G300 y 61% (RIC 41-69) en el G100x3; ANOVA p = 0,87] (Tabla 3).

Todos los pacientes tuvieron niveles óptimos de antiagregación plaquetaria en T0 (0 W). En T2, 11 pacientes (61%) del G100, 3 (21%) del G300 y 1 (5%) del G100x3 tuvieron valores > 0 W. En T3, 11 pacientes (61%) del G100, 7 (50%) del G300 y 5 (27%) del G100x3 presentaron valores de agregación plaquetaria > 0 W (p = 0,154 para G100 vs. G300; p = 0,05 para G100x3 vs. G300; p = 0,044 para G100x3 vs. G100).

El grupo control sin tratamiento con AAS tuvo un valor de agregación plaquetaria por determinación en sangre entera con AA de 6 W (RIC 3-10 W). Ningún paciente del G100x3 tuvo este valor de agregación plaquetaria, a diferencia de 5 pacientes (28%) del G100 y 4 pacientes (29%) del G100 entre T2 y T3.

Se observó una correlación entre el recuento plaquetario y la agregación plaquetaria (p de correlación < 0,0001, R cuadrado = 0,57) (Figura 4). A mayor recambio plaquetario se observó menor efecto antiagregante con AAS; un recambio diario > 20% se asoció con riesgo de agregación plaquetaria ³ 6 W con OR de 2,14 (IC 1,08-4,21; p = 0,0028).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se observó una correlación entre el aumento del recuento plaquetario que ocurrió en el posoperatorio de CRM y la disminución del efecto antiagregante de la AAS. A pesar de obtenerse niveles óptimos de antiagregación plaquetaria con una dosis única de 100 mg/día en el preoperatorio, más del 50% de los dos grupos que continuaron con una única toma

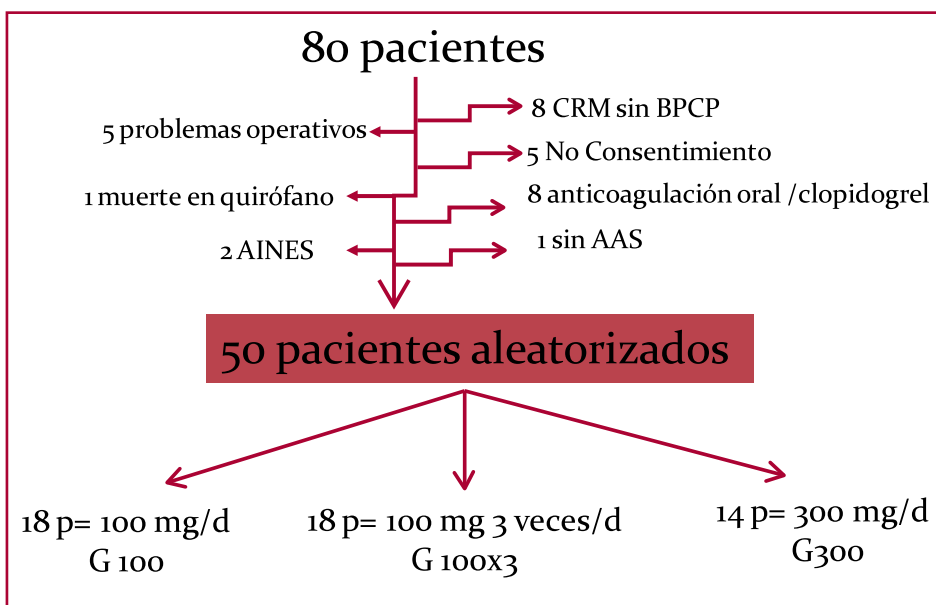


Fig. 1. Selección y aleatorización de pacientes.

Tabla 1. Características poblacionales y del procedimiento

	Global	100	100x3	300	p 100 vs. 200 100 vs. 300
Edad	64,9 ± 9	64,1 ± 4	64,2 ± 9	64,3 ± 5	ns
HTA	34 (69)	13 (72)	12 (71)	9 (64)	0,99 0,95
DM	11 (22)	4 (22)	4 (23)	3 (21)	0,9
TBQ	11 (22)	6 (33)	3 (18)	2 (14)	0,54 0,75
ex TBQ	23 (47)	8 (44)	11 (65)	4 (29)	0,62 0,51
ATC	7 (14)	1 (6)	4 (24)	2 (14)	0,94 0,99
CRM	1 (2)	1 (6)			
Estatinas	33 (67)	11 (61)	14 (82)	8 (57)	0,5 0,9
IECA	21 (43)	11 (61)	6 (35)	4 (29)	0,38 0,19
n Puentes	2,95 ± 0,65	2,94 ± 0,64	3,1 ± 0,6	2,77 ± 0,7	0,82 0,85
BPCP	76 (64-91)	76 (64-88)	77 (68-91)	69,5 (54-93)	0,8 0,95
Tiempo de clampeo	44 (37-52)	43 (39-51)	49 (42-55)	38,5 (30-47)	0,56 0,91

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. TBQ: Tabaquismo. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. BPCP: Bypass cardiopulmonar.

Tabla 2. Niveles de IL-6 por grupo de T0 a T4

	T0	T1	T2	T3	T4
G100	3	55	43,5	20	5
G300	4	54,5	38	22	9,5
G100x3	5,5	59,5	30	20	9

Tabla 3. Recambio plaquetario en T2-T3 por grupo

G100x3	G100	G300
61% (41-69)	53% (39-66)	47,5% (30-69)

ANOVA = 0,78. G100x3: Grupo de pacientes con 100 mg de AAS cada 8 horas. G100: Grupo de pacientes con 100 mg/día de AAS. G300: Grupo de pacientes con 300 mg/día de AAS.

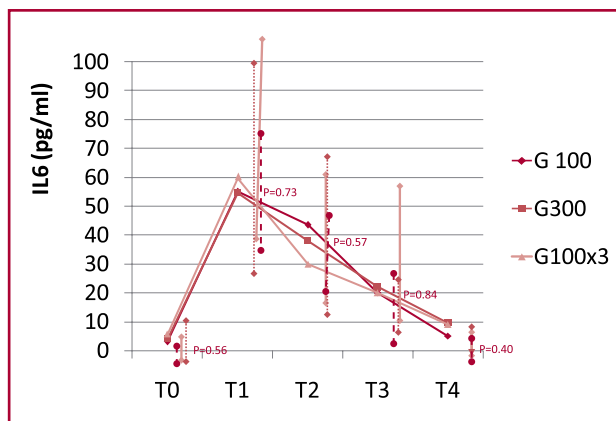


Fig.2. Niveles de IL-6. Los niveles de IL-6 alcanzaron el máximo valor en T1. No hubo diferencias entre los tres grupos.

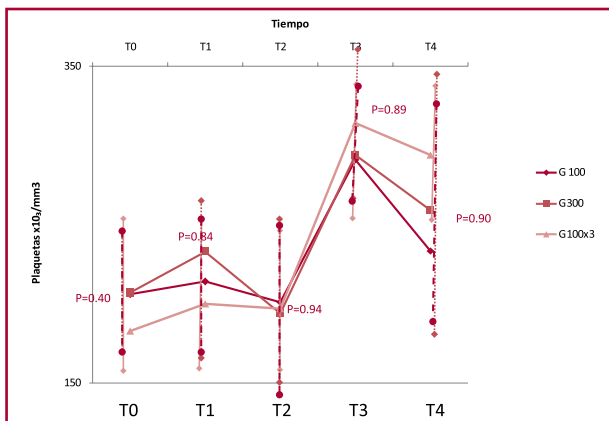


Fig.3. Recuento plaquetario. Se observa una disminución inicial del recuento plaquetario (T2) con un ascenso acentuado en T3.

diaria perdieron estos niveles de antiagregación óptima luego de la cirugía, a diferencia del 27% del grupo que fue tratado con dosis fragmentadas a lo largo del día (diferencia estadísticamente significativa).

Más importante aún resulta que el 28% y el 29% de los pacientes del G100 y el G300, respectivamente, tuvieron niveles de agregación plaquetaria iguales o superiores a los del grupo de sujetos sanos sin tratamiento con AAS. Sin embargo, ninguno de los pacientes del G100×3 presentó estos valores de agregación plaquetaria.

Especialmente en la etapa temprana del posoperatorio de CRM se ha comunicado una tasa alta de "resistencia a la aspirina", que afecta a cerca del 30% de los pacientes. (2, 12) Los factores que pueden influir en la menor respuesta antiagregante a la AAS en el período perioperatorio pueden ser múltiples, farmacocinéticos y farmacodinámicos. (4, 13) Uno de los mecanismos probables es el aumento plaquetario acelerado que ocurre en diferentes escenarios clínicos, como enfermedad coronaria, diabetes y cirugía cardíaca. (2, 6, 9, 17)

La AAS actúa inhibiendo en forma irreversible la COX1, la enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico (AA) en tromboxano A2 (TXA2), que es agonista para la agregación plaquetaria. (18, 19) Debido a que las plaquetas carecen de núcleo, no tienen capacidad para regenerar COX, por lo que la síntesis de TXA2 depende de la biosíntesis de nuevas plaquetas, lo que normalmente ocurre a una tasa del 10% por día. La inhibición irreversible de la enzima, junto con la lenta recuperación del número de plaquetas, explica el intenso efecto inhibitorio que se obtiene con dosis diarias bajas de AAS. (20, 21)

El proceso inflamatorio asociado con la CRM con BPCP, reflejado por la elevación de marcadores inflamatorios en sangre, se asocia con mayor activación plaquetaria y aumento del recambio plaquetario. (12, 22) Las citocinas inflamatorias, como la IL-6, la IL-11 y el TNF- α , desempeñan un papel importante en la trombopoyesis, directa e indirectamente a través de la producción de trombopoyetina. (8, 10) La elevación

de los niveles de trombopoyetina ocurre temprano luego de una cirugía y alcanzan el pico en el día 3. Posteriormente existe una demora de 2 a 3 días para alcanzar el máximo recuento plaquetario. (8) A pesar de que no se realizó dosaje de trombopoyetina, las comunicaciones son coincidentes con los resultados observados en nuestro estudio, en el que el pico de IL-6 ocurrió al primer día del posoperatorio y el mayor recuento plaquetario en el día 7.

Para obtener una eficiente antiagregación plaquetaria se requiere el bloqueo de menos del 10% la producción de TXA2, lo que puede lograrse con dosis bajas de AAS. (19, 23) La AAS tiene una vida media de 20 minutos, (19, 23) por lo que cuando el ritmo circadiano de producción plaquetaria se encuentra aumentado, independientemente de la dosis utilizada, la liberación de nuevas plaquetas a la circulación pasados los 20-30 minutos expone COX1 no bloqueada y en condiciones de producir TXA2. En nuestro estudio observamos mejores valores de antiagregación plaquetaria con dosis fragmentadas de AAS a lo largo del día, que permiten volver a exponer a las plaquetas nuevas circulantes a la acción inhibitoria sobre la COX1, lo que evita la producción de TXA2 inter dosis que ocurre cuando se administra cada 24 horas (Figura 5).

Estudios previos evaluaron la utilización de dosis fragmentadas, pero de 325 y 600 mg dos o tres veces por día, con resultados dispares. (9) Esto puede explicarse porque niveles más elevados de AAS inhiben la producción de TXA2 a nivel plaquetario, pero también la producción de prostaciclina con efecto vasodilatador y antiagregante a nivel endotelial. (19) La utilización de dosis menores podría evitar este desequilibrio y favorecer así la acción antiplaquetaria de la AAS.

Otros mecanismos de activación plaquetaria no medibles con esta técnica, (24) así como la menor respuesta a la AAS de las plaquetas nuevas reticuladas, secundaria a menor acción sobre la COX1 y también a formación de TXA2 a través de COX2 presente en estas células, no se evaluaron y pueden explicar también parte de la menor respuesta antiagregante en procesos con trombocitosis. (25)

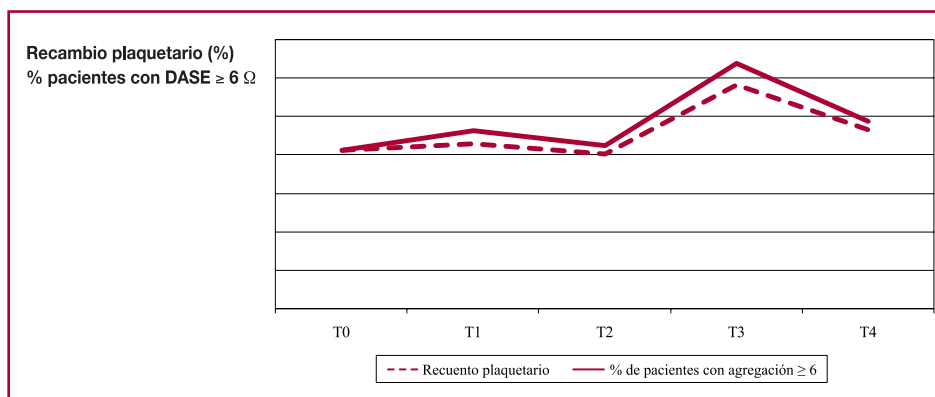
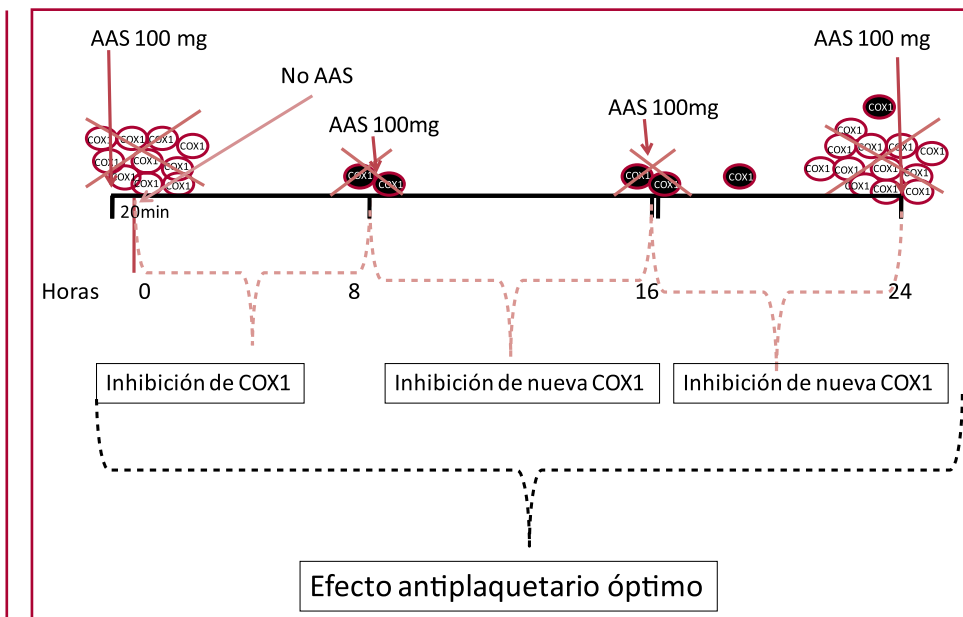


Fig.4. Relación entre recambio plaquetario y agregación plaquetaria. Se observó una correlación elevada entre la variación del recuento plaquetario y los niveles de agregación plaquetaria. A mayor recambio de plaquetas, mayores niveles de agregación plaquetaria. DASE: Determinación de agregación plaquetaria en sangre entera.

Fig. 5. Efecto antiagregante de dosis fragmentadas de AAS. La fragmentación de una dosis baja de AAS permite inhibir la aparición de COX1 presente en las plaquetas nuevas cuando existe un recambio acelerado.



Implicaciones clínicas en otras áreas de la cardiología

La CRM con BPCP es un modelo de inflamación y aumento del recambio plaquetario; sin embargo, con diferentes gradientes, estos datos podrían trasladarse a otros escenarios clínicos en los que se refiere respuesta inflamatoria, aumento del recuento plaquetario y resistencia a los antiagregantes, como es el caso de los síndromes coronarios agudos y la angioplastia coronaria.

Limitaciones

Es un estudio con un número bajo de pacientes, pero debe considerarse que fue diseñado como un piloto. Se requieren estudios de mayores dimensiones para confirmar los resultados y evaluar el impacto clínico de esta variación de los niveles de antiagregación plaquetaria a mayor escala.

Por tratarse de un estudio realizado en un único centro, no es metodológicamente correcto extrapolar directamente los datos; sin embargo, como se utilizó una estrategia quirúrgica estándar, no deberían existir factores que influyan en las variables analizadas.

Se utilizó una única técnica de medición de agregación plaquetaria. Las metodologías descritas son numerosas y algunas de ellas son complementarias. Sin embargo, la utilizada en este estudio se considera actualmente el método patrón. (26)

CONCLUSIONES

La variación del efecto antiplaquetario de la AAS en el posoperatorio de CRM se relaciona con el recuento plaquetario. Un recambio aumentado, mayor del 20% por día, duplica el riesgo de tener, al séptimo día de la CRM, valores de agregación plaquetaria iguales a los de un grupo que no recibió AAS.

La fragmentación en dosis bajas de AAS (100 mg cada 8 horas) fue mejor para evitar variaciones en los niveles de antiagregación y evitó que los pacientes alcanzaran valores de agregación iguales o superiores a los del grupo que no recibía AAS.

SUMMARY

The Association of Antiplatelet Aggregation Effect of Aspirin and Platelet Count. Possible Dosage Implications

Background

Thirty percent of patients do not achieve an adequate antiplatelet effect despite therapy with aspirin (ASA) 100 mg/d after coronary artery bypass-graft surgery (CABGS), probably due to reduced inhibitory effect of ASA, increased platelet activation and increased platelet turnover secondary to the surgical procedure.

Objectives

To evaluate the relation between platelet count and lower antiplatelet effect and to determine if antiaggregation improves by dividing the dose of ASA.

Material and Methods

A total of 50 patients undergoing CABGS (with an average of 2.95 grafts per surgery) were randomly assigned to three groups depending on the dose of ASA indicated: G100 (100 mg/d, n=18 patients), G300 (300 mg/d, n=14) and G100x3 (100 mg TID, n=18). All the patients received 100 mg/d before surgery. Platelet reactivity was assessed by whole blood impedance using arachidonic acid before surgery (T0), 24 h (T1), 72 h (T2), 7 days (T3), and one month post-CABG (T4).

Results

Before surgery, all patients had optimal values of antiaggregation (0 W). During the postoperative period, antiaggregation

values were better in patients from G100×3 ($p < 0.05$). No patients in G100×3 had values ≥ 6 W, which correspond to those of healthy subjects who do not receive ASA. This value was observed in 5 patients (28%) from G100 and 4 patients (29%) from G300. The association between antiaggregation and platelet turnover was statistically significant ($R^2=0.57$; $p=0.001$). A daily turnover $>20\%$ was related with values of platelet aggregation ≥ 6 W; OR=2.1 (CI 1.8-4.21; $p=0.0028$).

Conclusions

In patients undergoing CABGS, the lowest antiplatelet effect of ASA was associated with the highest platelet turnover. A better antiaggregation might be achieved by dividing therapy in low dose of ASA.

Key words > Aspirin - Antiplatelet Agents - Platelets - Inflammation - Interleukin 6 - Myocardial Revascularization

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Cohen Arazi H, Doiny DG, Spampinato Torcivia R, Grancelli H, Waldman SV, Nojek C, et al. Impaired anti-platelet effect of aspirin, inflammation and platelet turnover in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:863-7.
- Golanski J, Chlopicki S, Golanski R, Gresner P, Iwaszkiewicz A, Guatala C. Resistance to aspirin in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on the monitoring of aspirin antiplatelet therapy. *Ther Drug Monit* 2005;27:484-90.
- Lev EI. Aspirin resistance. Transient laboratory finding or important clinical entity? (editorial comment). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:678-80.
- Stein PD, Schunemann HJ, Dalen JE, Gutterman D. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:600-8.
- Zimmermann N, Kienzle P, Weber AA, Winter J, Gams E, Schror K, et al. Aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:982-4.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
- Folman CC, Ooms M, Kuennen B, De Jong SM, Vet RJ, Haas M, et al. The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Br J Haematol* 2001;114:126-33.
- Zimmermann N, Gams E, Hohlfeld T. Aspirin in coronary artery bypass surgery: new aspects of an alternatives for an old antithrombotic agent. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:93-108.
- Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720-5.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet* 2006;367:606-17.
- Zimmermann N, Wenk A, Kim U, Kienzle P, Weber AA, Gams S, et al. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003;108:542-7.
- Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, Conroy RM, Crean P, Cox D, et al. Platelet response to low-dose enteric coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1258-63.
- Grove EL, Hvas AM, Mortensen SB, Larsen, SB, Kristensen D. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2010;9:185-91.
- Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, et al. 24-hour-time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;105:336-44.
- Anfossi G, Russo I, Trovati M. Resistance to aspirin and thienopyridines in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Curr Vas Pharmacol* 2008;6:313-28.
- Zimmermann N, Kurt M, Winter J, Gams E, Wenzel F, Hohlfeld T. Detection and duration of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:947-8.
- Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxane: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975;72:2994-8.
- Fuster V, Sweeny M. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation* 2011;123:768-78.
- Di Minno G, Silver MJ, Murphy S. Monitoring the entry of new platelets into the circulation after the ingestion of aspirin. *Blood* 1983;61:1081-5.
- Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
- Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:715-20.
- Zimmermann N, Kurt M, Wenk A, Winter J, Gams E, Hohlfeld T. Is cardiopulmonary bypass a reason for aspirin resistance after coronary artery bypass grafting? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:606-10.
- Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Habib A, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low dose aspirin is not reflected by platelet function assays: implications for aspirin "resistance". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:667-77.
- Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743-9.
- Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases. *Circulation* 2004;110:489-93.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los médicos residentes de cardiología de FLENI.

Al Dr. Nicolás Caturla.

A la Sra. María Fernanda Cobas.

Al Personal de enfermería, administrativo y mucamas de Recuperación Cardiovascular.

A la Dra. Silvina Waldman.

Al personal del laboratorio de FLENI.