

Resistencia a la Aspirina: Realidad o Ficción?

Dinaldo Cavalcanti de Oliveira^{1,2,3}, Rogério Ferreira Silva¹, Diego Jantsk Silva¹, Valter Correia de Lima²

Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio¹; Hospital São Paulo - Universidade Federal de São Paulo², São Paulo, SP; Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco³, Recife, PE - Brasil

Un metanálisis de estudios clínicos de pacientes con enfermedad cardiovascular demostró que el uso de aspirina estaba asociado a la reducción de 22% de muertes y a eventos vasculares isquémicos relevantes. Entre tanto, estudios clínicos revelaron que pacientes tomando regularmente aspirina presentaban recurrencia de eventos cardiovasculares. Tal constatación llevó a un cuestionamiento: si, en algunos pacientes, la aspirina no era eficaz en bloquear la agregación plaquetaria, siendo estos pacientes llamados de no responsivos o resistentes a la aspirina.

Se conceptúa resistencia clínica a la aspirina por la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes en la vigencia del tratamiento con aspirina, mientras que la resistencia de laboratorio es definida como la persistencia de la agregación plaquetaria, documentada por test de laboratorio, en pacientes tomando regularmente aspirina. Pacientes resistentes a la aspirina tuvieron, de acuerdo con tests de laboratorio, en media, 3,8 veces más eventos cardiovasculares cuando fueron comparados a los no resistentes.

Función das plaquetas

En el año 1963, en el *Journal of Physiology*, de forma pionera, Born y Cross¹ publicaron un estudio sobre agregación plaquetaria. Se iniciaba, de forma consistente, el estudio de la función de las plaquetas en la coagulación. Actualmente, esa función es de gran importancia en la fisiopatología de los síndromes coronarios².

Las plaquetas se adhieren, se activan y se agregan sobre una placa aterosclerótica rota, o sobre el endotelio afectado, contribuyendo de forma relevante para la formación de trombos en el interior de las arterias coronarias, lo que puede obstruir total o parcialmente estos vasos^{3,4}.

Inicialmente, las plaquetas se adhieren a la matriz extracelular, siendo esta adhesión mediada por las glicoproteínas Ib, V, IX, teniendo el factor de Von Willebrand

como mayor ligante. Es importante resaltar que las glicoproteínas VI y Ia, importantes receptores de colágeno, también tienen relevante papel en la adhesión plaquetaria⁵.

Después de la adhesión, el ADP, la trombina, la epinefrina y el tromboxane A2 (TXA2) amplifican el mecanismo y reclutan más plaquetas circulantes, que contribuyen a la formación del trombo^{5,6}.

En ese momento, las plaquetas se activan y secretan una serie de sustancias, tales como: ADP, serotonina, fibrinógeno, factor de von Willebrand, fibronectina, factores de crecimiento (factores de crecimiento derivados de las plaquetas, factor de crecimiento alfa, factor de crecimiento beta), procoagulantes (factor plaquetario 4 y factor V) y TXA2⁵.

Otro evento relevante para formación del trombo es la agregación plaquetaria, o sea, la unión de unas plaquetas a las otras. La vía final para la agregación plaquetaria es el receptor de la glicoproteína IIb/IIIa, que también es el principal receptor para adhesión. El fibrinógeno, por estabilizar el trombo plaquetario y servir de puente entre las plaquetas, también tiene importante participación en ese proceso^{5,6}.

El endotelio vascular controla la reactividad plaquetaria por medio de tres mecanismos principales: la vía del ácido aracdónico-prostaciclina, la de la L-arginina óxido nítrico y la de la endotelial ectoadenosina difosfato (Ecto-ADPasa)^{5,6}.

Células endoteliales convierten el ácido aracdónico en prostacilinas por acción de la ciclooxigenasa 1 (COX1), ciclooxigenasa 2 (COX2) y prostaciclina sintetasa. Las prostacilinas inhiben la función plaquetaria, elevando los niveles de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico intracelular^{5,6}.

El óxido nítrico, difundido dentro de las plaquetas, estimula la producción de guanosina monofosfato, causando disminución del flujo de calcio intracelular. Tal reducción del calcio modifica la conformación de la glicoproteína IIb/IIIa, permitiendo la formación de puentes de fibrinógeno y la agregación plaquetaria^{5,6}.

La Ecto-ADPasa limita el nivel plasmático de nucleótidos. La actividad de esa enzima anula la fase crítica de reclutamiento de la reactividad plaquetaria, pues remueve los nucleótidos del ambiente fluido⁵.

Antiagregación plaquetaria

El bloqueo de la agregación plaquetaria es considerado una estrategia eficaz en la prevención y en el tratamiento de eventos cardiovasculares decurrentes de la enfermedad aterosclerótica⁷.

La búsqueda por estrategias terapéuticas capaces de bloquear la agregación plaquetaria en pacientes con

Palabras clave

Aspirina, resistencia a medicamentos, tests de laboratorio, agregación plaquetaria.

Correspondencia: Dinaldo C. Oliveira •

Rua Abílio Soares, 625, apto 64 A - Paraíso - 04005-002 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: dinaldo@cardiol.br, dinaldoc@ig.com.br

Artículo recibido el 16/12/08; revisado recibido el 16/06/09; aceptado el 23/07/09.

enfermedad aterosclerótica, con el objetivo de disminuir la ocurrencia de eventos clínicos, fue blanco de varios estudios⁸⁻¹⁰.

La aspirina, por su inhibición de la cicloxigenasa 1, que impide la formación del tromboxane A2, es considerada un excelente fármaco antiagregante plaquetario¹¹.

La efectividad de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares fue demostrada por un metanálisis que evaluó 287 estudios, con más de 200 mil pacientes, y reveló una reducción de 22% de óbitos y eventos isquémicos vasculares en el grupo de pacientes tomando aspirina, cuando fueron comparados a los que no tomaban esta medicación¹².

Directrices americanas, europeas y brasileñas recomiendan el uso del ácido acetil salicílico (AAS) en el tratamiento de pacientes con enfermedad aterosclerótica y como medida de prevención de eventos futuros^{3,4,13,14}.

Entre tanto, estudios clínicos revelaron que pacientes tomando regularmente aspirina presentaban eventos cardiovasculares^{15,16}. Tal constatación llevó a un cuestionamiento: si, en algunos pacientes, la aspirina no era eficaz para bloquear la agregación plaquetaria, siendo estos pacientes denominados no responsivos o resistentes a la aspirina.

Resistencia a la aspirina

La constatación de la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes tomando aspirina representó la base para el surgimiento del concepto de resistencia a la aspirina, resistencia esta que puede ser clínica o de laboratorio^{17,18}.

Aunque no exista una definición consensual, se considera resistencia clínica a la aspirina la ocurrencia de eventos cardiovasculares en pacientes en la vigencia de tratamiento con aspirina, siendo su prevalencia de 5%-45%¹⁷, en cuanto la resistencia de laboratorio es definida como la persistencia de la agregación plaquetaria, documentada por test de laboratorio (en pacientes tomando regularmente aspirina), siendo su prevalencia de 5%-60%¹⁸.

No existe un test de laboratorio estándar, que pueda ser utilizado como test ideal para evaluación de la antiagregación plaquetaria determinada por la aspirina.

Los tests de laboratorio utilizados para evaluación de la acción de la aspirina en las plaquetas evalúan la función (*in vivo*) y la agregación plaquetaria (*ex vivo*)¹⁹.

Los principales tests de evaluación de la acción de la aspirina sobre la función plaquetaria son: nivel urinario del TXB2, cuantificación de la expresión de la P selectina y de la P selectina soluble. Los principales tests que evalúan la acción de la aspirina en la agregación plaquetaria son: test de evaluación óptica de la agregación plaquetaria (AOAP), analizador de la función plaquetaria (AFP), test de verificación rápida de la acción de la aspirina (VRAA) y tromboelastograma¹⁸.

Los tests que evalúan la acción de la aspirina pueden o no ser específicos para COX1. Los específicos usan el ácido aracdónico como estimulador de la agregación plaquetaria, o dosan los metabolitos del TXB2 (P selectina) en la orina o en la sangre. Los no específicos utilizan el colágeno, ADP o epinefrina como inductores de la agregación de las plaquetas¹⁹.

En el test de evaluación óptica de la agregación plaquetaria, una muestra de sangre en citrato es centrifugada y se obtienen dos plasmas: uno, rico en plaquetas, y otro, pobre. En seguida, son adicionados los estimulantes de la agregación plaquetaria ácido aracdónico, ADP y colágeno. A partir del análisis comparativo de cambio de la coloración del plasma rico en plaquetas, se evalúa la agregación.

Se considera resistencia cuando ocurre un cambio de coloración > 20% con AA, o > 70% con ADP o colágeno²⁰.

En el analizador de la función plaquetaria, la sangre total atraviesa un orificio que contiene una fina membrana revestida por colágeno y epinefrina. El tiempo de oclusión del orificio, que ocurre por agregación de las plaquetas, es usado para evaluación de la agregación plaquetaria²¹.

En el test de verificación rápida de la acción de la aspirina, la sangre total es colocada en un tubo, que contiene en su base una membrana revestida por fibrinógeno y ácido aracdónico. La función plaquetaria es evaluada por medio de la unión de las plaquetas al fibrinógeno, siendo considerada resistencia a la aspirina la ocurrencia de más de 550 unidades de reacción²².

En el tromboelastograma, se adicionan a la sangre total reptilasa, factor VII, heparina y ácido aracdónico. En ese examen, se evalúa inicialmente el tromboelastograma de las vías intrínseca y extrínseca, siendo que, cuando están alterados (tiempo de formación del coágulo alterado), el tromboelastograma de la fibrina debe ser evaluado. La anormalidad de ese tromboelastograma indica alteración cuantitativa o cualitativa de las plaquetas²³.

El análisis comparativo de la prevalencia de la resistencia a la aspirina, de acuerdo con esos tests de laboratorio, reveló resultados conflictivos. En el estudio ASPECT²⁴, no hubo concordancia en la prevalencia de resistencia de laboratorio al AAS, cuando se comparó el AOAP, AFP, VRAA, TXB2 y tromboelastograma. Entre tanto, el estudio de Karon et al²⁵ demostró buena sensibilidad y concordancia entre AOAP, AFP, VRAA y TXB2 para el diagnóstico de resistencia.

Mecanismos de inadecuada antiagregación plaquetaria en pacientes tomando aspirina

Las causas para una inadecuada antiagregación plaquetaria en pacientes tomando aspirina son clínicas, farmacodinámicas, biológicas y genéticas^{19,26}.

Se sabe que, a despecho de la prescripción del ácido acetil salicílico y de las recomendaciones que los médicos transmiten a sus pacientes, un número considerable de ellos no toma este fármaco de manera adecuada, pues lo hace de forma irregular, o no es adherente después de algún tiempo de uso^{19,26}.

El tabaquismo, según algunos autores, aumentaría la activación plaquetaria, acentuando la formación de trombo plaquetario. Entre tanto, las informaciones científicas no apoyan consistentemente tal hipótesis^{19,26}.

En cuanto a la farmacodinámica del AAS, se cree que, en ciertos pacientes, el efecto antiagregante sea dosis dependiente; que la mayor duración de la terapia reduzca la potencia antiagregante; y que los antiinflamatorios no

hormonales atenúen, a largo plazo, el efecto de la aspirina sobre las plaquetas^{19,26}.

Algunos pacientes tienen generación de TXA₂ inducido por COX₂, o a partir de nueva formación de COX₁ de los macrófagos o células endoteliales. Es posible aun que ocurra activación plaquetaria por otras vías, tales como: aumento de la sensibilidad al colágeno, lo que también aumenta la adhesión plaquetaria, y falla en la inhibición de la activación plaquetaria mediada por las catecolaminas, o por mecanismos no mediados pelo TXA₂^{19,26}.

Ciertos isoprostanos (similares a las prostaglandinas) son producidos a partir de ácido aracónico o peroxidación de los lípidos y, posiblemente, tienen propiedades semejantes al TXA₂, pudiendo, de esta forma, estimular la agregación plaquetaria^{19,26}.

El aumento en la expresión del ligante CD40 de la membrana plaquetaria, posiblemente, representa una nueva vía de la agregación plaquetaria y puede estar asociado al desencadenamiento de la agregación plaquetaria en situaciones de inflamación vascular^{19,26}.

Mutaciones genéticas o polimorfismos de los genes de la COX₁ y polimorfismos del gene codificador de las glicoproteínas IIb/IIIa representan mecanismos genéticos de la resistencia al AAS^{19,26}.

Impacto clínico de la resistencia de laboratorio a la aspirina

Como ya mencionamos, aunque no haya un test de laboratorio ideal, estándar y único para evaluación de la acción del AAS sobre la agregación plaquetaria, diversos estudios evaluaron las implicaciones clínicas de la resistencia de laboratorio al AAS, de acuerdo con los tests de laboratorio disponibles²⁷⁻²⁹.

Snoep et al³⁰ realizaron un metanálisis que incluyó 16 estudios de evaluación de la acción del AAS sobre la agregación plaquetaria, de acuerdo con tests de laboratorio, y sus desdoblamiento clínicos.

La población de los estudios, 1.813 pacientes, fue sometida a la cirugía de revascularización del miocardio (CRM) e intervención coronaria percutánea (ICP). Esa población tenía enfermedad arterial coronaria o había sufrido accidente vascular encefálico (AVE). La dosis del AAS varió de 80-1.500 mg y el seguimiento clínico de los pacientes fue de un día a 4 años.

La prevalencia de la resistencia de laboratorio a la aspirina fue de 27,4%. Pacientes resistentes al AAS, cuando fueron comparados a no resistentes, tuvieron 4,37 veces (IC = 2,19 - 8,73) más eventos clínicos isquémicos; 2,43 (IC = 0,4 - 14,2) más reoclusión de la arteria tratada; 3,11 (IC = 1,6 - 5,4) más mionecrosis; y 3,78 (IC = 2,34 - 6,11) más eventos clínicos.

Krasopoulos et al³¹ publicaron recientemente un metanálisis que incluyó 20 estudios que evaluaron la acción del AAS sobre la agregación plaquetaria, de acuerdo con tests de laboratorio.

Fueron estudiados 2.930 pacientes, sometidos a la ICP y CRM o que presentaron síndrome coronario agudo, AVE o enfermedad cardiovascular. La dosis del AAS varió de

75-1.500 mg.

La prevalencia de la resistencia de laboratorio a la aspirina fue de 27,6%. Pacientes resistentes al AAS, cuando comparados a no resistentes, tuvieron 3,85 veces (IC = 3,08 - 4,8) más eventos cerebrovasculares; 5,99 (IC = 2,28 - 15,72) más muertes; y 4,06 (IC = 2,96 - 5,56) más síndrome coronario agudo. El subanálisis de pacientes tomando AAS y clopidogrel reveló que los resistentes al AAS tuvieron 4,12 veces (IC = 2,87 - 5,92) más eventos cardiovasculares que los no resistentes, o sea, el clopidogrel no atenuó los riesgos de eventos clínicos en pacientes resistentes al AAS. La prevalencia de resistencia a la aspirina fue menor en los hombres cuando fueron comparados a las mujeres, y mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Esos estudios apoyan el concepto de que, aunque no exista un método estándar y único utilizado para diagnosticar resistencia de laboratorio a la aspirina, pacientes que tienen tal resistencia, de acuerdo con tests de laboratorio, presentan riesgo más elevado de eventos isquémicos cardiovasculares (Tabla 1), incluyendo muerte.

Conclusiones

Es hecho incontestado que determinados pacientes tomando aspirina presentan recurrencia de eventos cardiovasculares.

Esos pacientes han sido llamados resistentes o no responsivos a la aspirina, siendo multifactoriales los mecanismos responsables por esta resistencia.

No existe un test de laboratorio aceptado como ideal para evaluación de la acción del ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria. Tampoco existió uniformidad en los tests usados para el diagnóstico de la resistencia al AAS en estudios con desenlaces clínicos.

Entre tanto, pacientes que son resistentes al AAS, de acuerdo con los tests de laboratorio disponibles para uso, tienen mayor ocurrencia de eventos cardiovasculares, cuando son comparados a los no resistentes.

Estudios futuros, con estandarización de los tests de laboratorio utilizados y de los desenlaces clínicos y mayor número de pacientes, contribuirán a un mejor conocimiento del fenómeno de la resistencia a la aspirina.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Tabla 1 - Resistencia a la aspirina y ocurrencia de eventos cardiovasculares

Eventos	Nº eventos Pts resistentes AAS	Nº eventos Pts sensibles AAS	OR (IC 95%)
Cardiovasc.	151/497	167/1316	3,78 (2,34 - 6,1) *
Cardiovasc.	316/810	357/2812	3,85 (3,08 4,8)**

Cardiovasc. - cardiovasculares; pts - pacientes; AAS - ácido acetil salicílico; *referencia 30; **referencia 31.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de post grado.

Referencias

1. Born GVR, Cross MJ. The aggregation of platelets. *J Physiol.* 1963; 168: 178-95.
2. Antman EM, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1207-32.
3. ACC/AHA 2007 Guidelines for management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction): Developed in collaboration with the American College of Emergency physicians, the society for cardiovascular angiography and interventions, and society of thoracic surgeons: Endorsed by the American Association of cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007; 116: e148-e304.
4. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: Developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 for management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation.* 2008; 117: 296-329.
5. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2482-94.
6. Konkle BA, Simon D, Schafer A. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis, and cardiovascular disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 2049-78.
7. Cannon C, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* (8th ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1319-51.
8. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS 2 (Second International Study of Infarction Survival) Collaborative Group. *Lancet.* 1988; 2: 349-60.
9. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1179-89.
10. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1607-21.
11. Patrono C, Collier B, Dallen JE, Fitzgerald GA, Fuster V, Gent M, et al Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest.* 2001; 119: 39s-63s.
12. 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.
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (supl. 4): 8-69.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (4): e89-e131.
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA.* 2000; 284: 835-42.
16. Alexander JH, Harrington RA, Tuttle RH, Berdan LG, Lincoff AM, Deckers JM, et al. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST elevation acute syndromes. PURSUIT investigators. Platelet IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. *Am J Cardiol.* 1999; 83 (8): 1147-51.
17. Akay OM, Canturk Z, Akin E, Bal C, Gulbas Z. Aspirin-resistance frequency: a prospective study in 280 healthy Turkish volunteers. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15 (1): 98-102.
18. Shenkman B, Matetsky S, Fefer P, Hod H, Einav Y, Lubestky A, et al. Variable responsiveness to clopidogrel and aspirin among patients with acute coronary syndrome as assessed by platelet functions tests. *Thromb Res.* 2008; 122: 336-45.
19. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 370-80.
20. De Gaetano G, Cerletti C. Aspirin resistance: a revival of platelet aggregation tests? *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 2048-50.
21. Homoncki M, Jilma B, Hergovich N, Panter S. Monitoring of aspirin (ASA) pharmacodynamics with the platelet function analyzer PFA-100. *Thromb Haemost.* 2000; 82: 316-21.
22. Wang JC, Aucoin-Barry D, Manuelian D, Monboquette R, Neisman M, Gray W, et al. Incidence of aspirin nonresponsiveness using the Ultegra rapid platelet function assay-ASA. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 1492-4.
23. Rivard GE, Brummel-Ziedins KE, Mann KG, Fan L, Hofer A, Cohen E. Evaluation of the profile of thrombin generation during the process of whole blood clotting as assessed by thromboelastography. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 2039-43.
24. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, et al. Evaluation of dose related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) Study. *Circulation.* 2007; 115: 3156-64.
25. Karon ES, Wockenfus A, Scott R, Hartman SJ, Mcconell JP, Santrach PJ, et al. Aspirin responsiveness in healthy volunteers measured with multiple assay platform. *Clin Chem.* 2008; 54: 1060-5.
26. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 986-93.
27. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1122-6.
28. Gum PA, Kotte-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. 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.
29. Mueller MR, 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.
30. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JCJ, van der Bom JC, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (15): 1593-9.
31. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Elliot RF, Buchanan MR. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336: 195-8.