

Pregunta: ¿Deben recibir tratamiento con aspirina los pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular conocida?

Lourdes Barutell Rubio¹, Magdalena Bundó Vidiella²

¹Médico de familia. Centro de Salud Andrés Mellado. Madrid. ²Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud Ronda Prim. Mataró

INTRODUCCIÓN

Desde su síntesis en 1853 por Charles Frédéric Gerhardt, al ácido acetilsalicílico (AAS) se le han atribuido muchas propiedades terapéuticas. Una de ellas se basa en el efecto antiagregante plaquetario que posee.

El efecto protector del tratamiento con antiagregantes plaquetarios, principalmente con AAS, en los pacientes que han presentado un evento cardiovascular (CV) se demostró en el metaanálisis **Antithrombotic Trialists Collaboration** (ATT), publicado en 1994. Una nueva publicación de este grupo en el año 2002 y una reciente en 2009 confirman la importancia del tratamiento antiagregante en prevención secundaria.

La indicación de aspirina en prevención primaria de enfermedad CV sigue siendo objeto de debate. Tras la publicación de los resultados de Haffner et al., se equiparó el riesgo CV del paciente con diabetes al de un paciente sin diabetes que ya había sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM), considerando la diabetes «un equivalente de riesgo coronario». El metaanálisis de Bulughapitiya et al. demostró que el riesgo de un paciente con diabetes no es equiparable al del paciente que ha padecido un IAM, ya que los diabéticos sin antecedentes de IAM tienen un riesgo un 43% inferior de presentar un evento coronario (OR: 0,56; IC 95%: 0,53-0,60), frente a los pacientes no diabéticos con antecedentes. Tras esta publicación se ha puesto en duda el abordaje terapéutico del paciente con diabetes como el de un paciente en prevención secundaria, y especialmente se ha cuestionado la indicación de aspirina en pacientes sin enfermedad CV conocida.

Además, existe un aspecto clave en la decisión de iniciar tratamiento preventivo con aspirina en sujetos asintomáticos sin enfermedad CV, y es que la valoración del beneficio potencial en términos de reducción de episodios CV debe superar netamente al riesgo de los posibles efectos adversos.

También es importante señalar que la prevención primaria abarca a sujetos de características y condiciones muy variadas. Esa heterogeneidad es todavía mayor si se trata de individuos con diabetes mellitus, que pueden tener marcadas diferencias en aspectos tan importantes como el control metabólico, la resistencia a la insulina, la duración de la enfermedad y, por lo tanto, el grado de enfermedad CV subclínica.

Las guías y recomendaciones que se han publicado están basadas en muy pocos estudios aleatorizados, pues básicamente se apoyan en conclusiones de análisis de subgrupos de diabéticos de grandes estudios, la mayoría de las veces con insuficiente poder estadístico.

Los resultados de la tercera publicación del ATT en 2009 y tres metaanálisis de este mismo año aportan nuevos datos a este debate.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON ASPIRINA EN POBLACIÓN GENERAL

En el año 2006, **Berger et al.** publicaron un metaanálisis de seis estudios aleatorizados con el objetivo de determinar si el beneficio del tratamiento con aspirina en prevención primaria varía con el sexo. En total incluyeron 95.456 pacientes (53,7% mujeres). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes tratados con aspirina en la mortalidad CV ni en la total, así como tampoco entre los dos sexos. Por otro lado, se observó una disminución estadísticamente significativa de eventos CV tanto en varones (OR: 0,86; IC 95%: 0,78-0,94) como en mujeres (OR: 0,88; IC 95%: 0,79-0,99). En los varones se apreciaba un menor número de IAM en los tratados con aspirina (OR: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86), y en mujeres, un descenso de ictus (OR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93).

El tratamiento con aspirina incrementó el riesgo de hemorragia grave tanto en mujeres (OR: 1,68; IC 95%:

1,13-2,52) como en varones (OR: 1,72; IC 95%: 1,35-2,20), y también el riesgo de hemorragia intracraneal en estos últimos (OR: 1,69; IC 95%: 1,04-2,73).

El estudio **Antithrombotic Trialists Collaboration**, publicado a finales de 2009, a diferencia de los dos anteriores publicados en 1994 y 2002, incluye un apartado para analizar el beneficio de la aspirina en prevención primaria. Los artículos incluidos son los mismos que en el trabajo de Berger y las conclusiones son muy parecidas: no se encontraron diferencias en la mortalidad CV (RR: 0,97; IC 95%: 0,87-1,09) ni en la total (RR: 0,95; IC 95%: 0,88-1,02). En el subgrupo de pacientes con diabetes no se observó disminución de eventos CV graves en el grupo tratado (RR: 0,88; IC 95%: 0,67-1,15). Se encontró una disminución del riesgo de presentar un evento coronario (RR: 0,82; IC 95%: 0,75-0,90); éste únicamente fue significativo en varones (RR: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89), pero no en mujeres (RR: 0,95; IC 95%: 0,77-1,17). Respecto al riesgo de presentar un ictus, no hubo diferencias entre los pacientes tratados y los no tratados (RR: 0,86; IC 95%: 0,74-1,00), pero sí las hubo en las mujeres (RR: 0,77; IC 95%: 0,59-0,99). También se hallaron diferencias en el riesgo de presentar un evento CV grave (RR: 0,88; IC 95%: 0,82-0,94), aunque sólo obtuvieron beneficios los varones y de forma muy discreta (reducción del 0,51% al año en el grupo de aspirina y del 0,57% al año en el grupo control. Reducción absoluta del riesgo de 0,07% al año).

El tratamiento con aspirina incrementó el riesgo de hemorragias extracraneales graves (OR: 1,54; IC 95%: 1,30-1,82) y de hemorragia intracraneal (OR: 1,39; IC 95%: 1,08-1,78).

En resumen, los estudios realizados concluyen que el tratamiento con aspirina en prevención primaria en población general no disminuye la mortalidad CV ni la total. Podría reducir el riesgo de IAM en varones y el de ictus isquémico en mujeres, así como el riesgo de padecer un evento CV en ambos sexos, pero con un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal y digestiva.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON ASPIRINA EN EL PACIENTE CON DIABETES

Existen dos tipos de estudios que se deben tener en cuenta: los realizados únicamente con pacientes diabéticos (tabla 1) y los que incluyen una muestra amplia de diabéticos (tabla 2) y, por lo tanto, permiten obtener conclusiones por análisis de subgrupos.

Estudios aleatorizados de aspirina frente a control, realizados únicamente en pacientes con diabetes

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

Este estudio se publicó en el año 1992. Incluye diabéticos tipo 1 y tipo 2, con y sin enfermedad CV al inicio del estudio. Se utilizaron 650 mg/d de aspirina. No se observaron diferencias significativas en la aparición de eventos CV ni en la mortalidad total entre los diabéticos tratados con aspirina y los del grupo control.

The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial

En este estudio participaron 1.276 diabéticos tipo 1 y tipo 2, mayores de 40 años, que presentaban un índice tobillo-brazo (ITB) $\leq 0,99$ y estaban asintomáticos. Se trata de un estudio 2 x 2, con 100 mg/d de aspirina y un preparado de antioxidantes. El seguimiento fue de 8 años.

Resultados: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de presentar algún evento CV (HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,26) en el grupo aspirina comparado con el grupo placebo.

Riesgo de sangrado: Se produjeron muy pocos casos de sangrado, aunque no se encontraron diferencias significativas.

Comentario: Los autores comentan que la aspirina no ha sido efectiva porque estos pacientes tenían poco riesgo en relación con la enfermedad arterial periférica. El punto de corte elegido para el ITB de 0,99 es cercano a la normalidad (la definición de enfermedad arterial periférica se establece con ITB $\leq 0,9$); además, los pacientes tenían unos niveles de colesterol muy bajos por estar muchos de ellos en tratamiento con estatinas. Los autores se preguntan acerca del efecto de la aspirina en pacientes cuyas cifras de colesterol están controladas con estatinas.

Limitaciones: El estudio fue diseñado para reclutar 1.600 pacientes y únicamente se reclutaron 1.276.

Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD)

En el estudio participaron 2.539 diabéticos tipo 2 entre 30 y 85 años. Se compara un grupo tratado con

Pregunta: ¿Deben recibir tratamiento con aspirina los pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular conocida?

Tabla 1: Estudios aleatorizados de aspirina frente a control, realizados únicamente con pacientes diabéticos

Estudio/año	Pacientes en el estudio y características	Dosis aspirina	Seguimiento y variable principal	Resultados
ETDRS ECA (1992)	n = 3.711 DM tipo 1 y tipo 2 DM avanzada (83% > 10 años de evolución), retinopatía, algún FRCV y 49% ECV previa	650 mg/día	5 años Mortalidad total	No hay diferencia de mortalidad por cualquier causa, ni muerte de origen CV o en variables como IAM fatal o no fatal
POPADAD ECA doble ciego, 2 x 2 (2008)	n = 1.276 DM tipo 1 y tipo 2, > 40 años con enfermedad arterial periférica asintomática ITB ≤ 0,99	100 mg/día	8 años 1. IAM e ictus fatal + IAM e ictus no fatal + amputación encima tobillo 2. Muerte CI o ictus	No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de presentar algún evento CV (HR: 0,98; IC 95%: 0,76-1,26) en el grupo aspirina frente a placebo
JPAD ECA abierto (2008)	n = 2.539 DM tipo 2 sin EV conocida Edad media 65 años, con HTA (58%), cifras elevadas de colesterol (53%) o alguna complicación microvascular (57%)	81-100 mg/día	4,37 años IAM fatal y no fatal + ictus fatal y no fatal + enfermedad arterial periférica	No hay diferencias en el riesgo de padecer un evento CV entre ambos grupos (HR: 0,80; IC 95%: 0,58-1,10). De las variables secundarias analizadas, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la combinación mortalidad coronaria y cerebrovascular (HR: 0,10; IC 95% 0,01-0,79), que fue menor en el grupo tratado con aspirina, pero analizadas por separado las diferencias no fueron significativas. Al analizar los subgrupos, se observó que los diabéticos ≥ 65 años del grupo intervenido presentaban menor número de eventos CV con respecto a los más jóvenes (HR: 0,68; IC 95%: 0,46-0,99)

ECA: ensayo clínico aleatorio; n: población del estudio; DM: diabetes mellitus; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; CV: cardiovascular; ITB: índice tobillo-brazo; CI: cardiopatía isquémica; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; EV: enfermedad vascular; HTA: hipertensión arterial.

81-100 mg/d de aspirina frente a no tratados, y el seguimiento fue de 4,37 años.

Resultados: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer un evento CV entre ambos grupos (HR: 0,80; IC 95%: 0,58-1,10). De las variables secundarias analizadas, únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la combinación mortalidad coronaria y cerebrovascular (HR: 0,10; IC 95%: 0,01-0,79), que fue menor en el grupo tratado con aspirina; pero analizadas por separado las diferencias no fueron signi-

ficativas. En el análisis más detallado de los subgrupos, se observó que los pacientes con diabetes ≥ 65 años del grupo intervenido presentaban menor número de eventos CV con respecto a los más jóvenes (HR: 0,68; IC 95%: 0,46-0,99).

Riesgo de sangrado: Se produjeron muy pocos casos de sangrado.

Comentario: La población de pacientes con diabetes incluida en el estudio presentaba una prevalencia de factores de riesgo CV y un control de los mismos muy distinta de los

Tabla 2: Estudios aleatorizados de aspirina frente a control, con una muestra amplia de diabéticos

Estudio/año	Pacientes en el estudio y características	Con DM	Dosis aspirina	Seguimiento y variable principal	Resultados
Physicians Health Study (PHS) ECA doble ciego (1989)	n = 22.071 100% varones Diabetes 2% HTA 9,4% Fumadores 11%	441	325 mg/48 h	5 años Mortalidad CV	Reduce el riesgo de IAM (RR: 0,56; IC 95%: 0,45 - 0,70) Se benefician más los ≥ 50 años Efectos similares en pacientes con diabetes (OR: 0,39, no se facilita el IC del 95%) El riesgo de sangrado grave fue mayor con la terapia antiagregante (OR: 1,71; IC 95%: 1,07-2,73) para el conjunto de los sujetos incluidos
Primary Prevention Project (PPP) ECA abierto con diseño factorial 2 x 2 (2001)	n = 4.495 42% varones > 60 años 71% Diabetes 19% HTA 50% Fumadores 15%	1.031	100 mg/día	3,7 años Mortalidad total + IAM no fatal + ictus no fatal	El comportamiento del subgrupo de diabéticos fue diferente al de no diabéticos. En los primeros no se observaron diferencias significativas en el riesgo de presentar algún evento CV (RR: 0,91; IC 95%: 0,80-1,03), ni mortalidad CV (RR: 0,95; IC 95%: 0,74-1,22), ni mortalidad total (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,06) Se comenta una posible resistencia al efecto antiagregante de la aspirina entre los individuos con diabetes como una de las explicaciones de sus resultados
Women's Health Study (WHS) ECA (2005)	n = 39.876 100% mujeres > 60 años 10,3% Diabetes 2,6% HTA 25,9% Fumadores 13,1%	1.037	100 mg/48 h	10,1 años Mortalidad CV + IAM fatal y no fatal + ictus fatal y no fatal	El único punto final en que el tratamiento antiagregante demostró beneficio fue el ACV isquémico, con un comportamiento aún mejor en el subgrupo diabético (OR: 0,42; IC 95%: 0,22-0,82) que en la muestra general (OR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93) El riesgo de hemorragias graves fue superior en el grupo de intervención (OR: 1,40; IC 95%: 1,07-2,52)

DM: diabetes mellitus; ECA: ensayo clínico aleatorio; n: población del estudio; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; RR: riesgo relativo; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; CV: cardiovascular; ACV: accidente cerebrovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular.

Pregunta: ¿Deben recibir tratamiento con aspirina los pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular conocida?

diabéticos atendidos en nuestro medio. También hay que tener en cuenta que en Japón hay una alta incidencia de eventos cerebrovasculares, en concreto ictus hemorrágicos, y una relativamente baja incidencia de enfermedad coronaria. Todo ello hace difícil la extrapolación de los resultados del estudio a nuestro país.

Limitaciones: Estudio con muy baja potencia estadística, porque la muestra se calculó esperando 52 eventos/1.000 personas año, y sólo se produjeron 13,6 en el grupo tratado con aspirina y 17 en el control.

Estudios aleatorizados de aspirina frente a control, con una muestra amplia de pacientes con diabetes

Physicians Health Study (PHS)

Este estudio se publicó en el año 1989. Incluyó 22.071 varones, de los cuales 441 (2%) eran diabéticos. El grupo de intervención recibió tratamiento con 325 mg de aspirina/48 h, y el seguimiento fue de 5 años.

Resultados: Se encontró una disminución del riesgo de IAM en el grupo tratado (RR: 0,56; IC 95%: 0,45-0,70). El resultado fue similar en el grupo de pacientes con diabetes, aunque los autores no facilitan el intervalo de confianza (OR: 0,39; IC 95%: ?).

Comentario: Al analizar los subgrupos, se observa que los pacientes que se beneficiaban más eran los ≥ 50 años y los que presentaban unos niveles de colesterol bajos.

Limitaciones: Se produjeron muy pocos eventos entre los diabéticos (11/275 en el grupo aspirina y 26/258 en el grupo placebo).

Riesgo de sangrado: El riesgo de hemorragia grave fue superior en el grupo tratado (OR: 1,71; IC 95%: 1,07-2,73), pero no el de hemorragia intracraneal (RR: 1,92; IC 95%: 0,95-3,86).

Primary Prevention Project (PPP)

Este estudio incluyó a 4.495 personas con uno o más factores de riesgo CV y ≥ 50 años. La muestra de diabéticos era de 1.031 (19%). Es un estudio 2 x 2, con 100 mg de AAS y 300 mg de vitamina E. El seguimiento fue de 3,7 años.

Resultados: El estudio se interrumpió antes del tiempo previsto debido al beneficio de la aspirina en el grupo de in-

tervención, con una disminución estadísticamente significativa en todas las variables estudiadas. Curiosamente, no se encontraron estos beneficios en el subgrupo de diabéticos ni se observaron diferencias significativas en el riesgo de presentar algún evento CV (RR: 0,91; IC 95%: 0,80-1,03), ni mortalidad CV (RR: 0,95; IC 95%: 0,74-1,22), ni mortalidad total (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,06).

Limitaciones: Se produjo una muy baja tasa anual de episodios CV entre los diabéticos (1% frente al 4% esperado); muchos de los pacientes del grupo control tomaron aspirina y el 28% del grupo control dejaron la medicación. Asimismo, la aleatorización no tenía en cuenta la presencia de diabetes mellitus.

Riesgo de sangrado: Se observaron complicaciones hemorrágicas más frecuentes en el grupo tratado (1,1% frente al 0,3%; $p = 0,0008$).

Women's Health Study (WHS)

En este estudio, la muestra fue de 39.876 mujeres ≥ 45 años, de las cuales 1.037 (3%) eran diabéticas. El tratamiento del grupo de intervención fue de 100 mg/48 h de aspirina, y el seguimiento, de 10,1 años.

Resultados: No se hallaron diferencias en el riesgo de presentar un evento CV, ni mortalidad CV, ni mortalidad total. Se observó una disminución del riesgo de ictus de un 17% (OR: 0,83; IC 95%: 0,69-0,99), especialmente a expensas del isquémico, que disminuyó un 24% (OR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93).

En el subgrupo de pacientes diabéticas en tratamiento con aspirina no se produjo una disminución significativa en el número de eventos CV graves (RR: 0,90; IC 95%: 0,63-1,29), pero se produjo un efecto protector de la aspirina respecto a la aparición de ictus isquémicos (OR: 0,42; IC 95%: 0,22-0,82).

Comentario: Las mujeres que más se beneficiaron fueron las ≥ 65 años, las ex fumadoras y las que no habían fumado nunca.

Limitaciones: Sólo un 10% de las mujeres tenían más de 65 años, y el 76% no tenía ningún factor de riesgo CV o sólo uno.

Riesgo de sangrado: El riesgo de hemorragias graves fue superior en el grupo de intervención (OR: 1,40; IC 95%: 1,07-2,52). Se observó un aumento no significativo del ictus hemorrágico (RR: 1,24; IC 95%: 0,82-1,87).

Metaanálisis (tabla 3)

En el año 2009 se han publicado tres metaanálisis realizados con los estudios expuestos hasta ahora:

De Berardis: Se realizó con los seis estudios comentados (n = 10.117). Los autores no encontraron diferencias en el riesgo de presentar un evento CV grave (RR: 0,90; IC 95%: 0,81-1,00), ni IAM (RR: 0,86; IC 95%: 0,61-1,21), ni ictus (RR: 0,83; IC 95%: 0,60-1,14), ni muerte CV (RR: 0,94; IC

95%: 0,72-1,23), ni mortalidad total (RR: 0,93; IC 95%: 0,82-1,05). Se halló un beneficio del tratamiento con aspirina en la prevención del IAM en los varones (RR: 0,57; IC 95%: 0,34-0,94), debido al gran peso del estudio PHS en el análisis de los datos.

Zhang et al. realizaron el metaanálisis con los mismos estudios aleatorizados y el Hypertension Optimal Treatment (HOT). No hubo diferencias en el riesgo de aparición de eventos CV (RR: 0,92; IC 95%: 0,83-1,02), ni IAM (RR: 0,85; IC

Tabla 3: Metaanálisis

Metaanálisis/año 2009	Estudios	Pacientes con DM	Resultados
Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trial De Berardis et al.	6 estudios (PHS, ETDRS, PPP, WHS, POPADAD, JPAD)	10.117	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de eventos CV graves (5 estudios con un total de 9.584 participantes; RR: 0,90; IC 95%: 0,81-1), mortalidad CV (4 estudios, n = 8.557; RR: 0,94; IC 95%: 0,72-1,23) o mortalidad total (4 estudios, n = 8.557; RR: 0,93; IC 95%: 0,82-1,05) Se encontró una gran heterogeneidad en el análisis del IAM y del ictus La aspirina redujo significativamente el riesgo de infarto de miocardio en los varones (RR: 0,57; IC 95%: 0,34-0,94), pero no en las mujeres (RR: 1,08; IC 95%: 0,71-1,65; p = 0,056)
Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis Zhang et al.	7 estudios (PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD)	11.618	No encontraron diferencias en el riesgo de aparición de eventos CV (RR: 0,92; IC 95%: 0,83-1,02), ni IAM (RR: 0,85; IC 95%: 0,65-1,11), ni ictus (RR: 0,83; IC 95%: 0,63-1,10), ni mortalidad total (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,05) El riesgo de sangrado grave en el grupo de intervención fue superior (RR: 2,46; IC 95%: 0,70-8,61)
Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes Calvin et al.	8 estudios (PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, APLASA1, POPADAD, JPAD)	11.634	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compara el beneficio de aspirina entre pacientes con DM y sin DM para mortalidad, IAM e ictus isquémico (RR: 1,12; IC 95%: 0,92-1,35), (RR: 1,19; IC 95%: 0,82-1,17) y (RR: 0,70; IC 95%: 0,25-1,97), respectivamente Los autores llegaron a la conclusión de que posiblemente el beneficio de la aspirina es similar en los diabéticos y en los no diabéticos

DM: diabetes mellitus; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; IAM: infarto agudo de miocardio; CV: cardiovascular.

Pregunta: ¿Deben recibir tratamiento con aspirina los pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular conocida?

95%: 0,65-1,11), ni ictus (RR: 0,83; IC 95%: 0,63-1,10), ni mortalidad total (RR: 0,95; IC 95%: 0,85-1,05). Cuando los autores analizaron los datos separando los estudios con un porcentaje de varones \geq 50% de los que tenían < 50%, encontraron únicamente una disminución del riesgo de IAM en el primer grupo cercana a la significación estadística (RR: 0,71; IC 95%: 0,50-1,00; $p = 0,05$). El riesgo de sangrado grave en el grupo de intervención fue superior (RR: 2,46; IC 95%: 0,70-8,61).

Calvin et al. se plantearon la revisión con el objetivo de identificar las posibles diferencias en la respuesta al tratamiento con aspirina entre los pacientes con diabetes con respecto a los no diabéticos. Incluyeron los seis estudios principales más el HOT y un pequeño estudio de tratamiento con aspirina en el síndrome antifosfolípido. En los pacientes diabéticos no se encontró una disminución del riesgo de mortalidad total (RR: 0,97; IC 95%: 0,87-1,08), ni IAM (RR: 0,86; IC 95%: 0,67-1,11), ni ictus isquémico (RR: 0,62; IC 95%: 0,31-1,24). Al analizar a los pacientes conjuntamente, no encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento a la aspirina entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, y los autores llegaron a la conclusión de que posiblemente el beneficio de la aspirina sea similar en ambos tipos de pacientes.

En resumen, los estudios realizados concluyen que el tratamiento con aspirina, en los pacientes con diabetes mellitus sin enfermedad CV conocida, no disminuye la aparición de eventos CV, ni la mortalidad CV, ni la mortalidad total. Podría reducir el riesgo de IAM en varones, pero no en mujeres.

POSIBLES EXPLICACIONES DE LA FALTA DE EVIDENCIA DEL BENEFICIO DE LA ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN EL PACIENTE CON DIABETES

Actualmente no disponemos de una evidencia clínica suficiente para aconsejar el uso de aspirina en prevención primaria en población general.

En la población diabética, las evidencias a favor de la antiagregación son todavía más escasas. Puede haber varias explicaciones para este hecho que podrían no ser excluyentes. La primera sería la calidad metodológica de las revisiones realizadas. Los autores de los tres metaanálisis mencionados están de acuerdo a la hora de comentar las importantes limitaciones que poseen sus trabajos, ya que los estudios incluidos presentan una gran heterogeneidad. Los estudios difieren mucho entre ellos en cuanto a la dosis de aspirina, la duración del seguimiento y las características de los participantes, y muchos de ellos presentan problemas de potencia estadística.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta son los múltiples factores que han podido intervenir en la aparición de la enfermedad CV, como pueden ser los factores de riesgo CV, su grado de control y fármacos como las estatinas o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que no se han considerado en los estudios realizados y por lo tanto no pueden ser evaluados tampoco en los metaanálisis.

También se ha postulado la idea de que el paciente con diabetes presente una idiosincrasia en su respuesta a la aspirina. Se han escrito múltiples artículos sobre la importancia de la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la hiperreactividad plaquetar y las alteraciones en la coagulación sanguínea que presentan estos pacientes y que podrían conferirles una resistencia especial al fármaco.

ESTUDIOS EN CURSO

En estos momentos hay dos estudios, pendientes de finalizar, que podrán aportar más información. **A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND)** se inició en 2004 y espera reclutar 10.000 pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 sin enfermedad CV conocida. Es un estudio aleatorizado 2 x 2, con 100 mg/día de aspirina frente a placebo, y 1 g de ácidos grasos omega 3 frente a placebo. El **Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D)** es un estudio aleatorizado en el que se compara la ingesta de 100 mg/día de aspirina más simvastatina, con simvastatina sola, en una muestra de 5.107 diabéticos tipo 1 y tipo 2 sin enfermedad CV conocida.

Sin embargo, será difícil que ambos estudios den una respuesta contundente a la pregunta que formulamos en este artículo, debido, como se ha comentado anteriormente, a que son muchos los factores que pueden intervenir en el pronóstico del paciente y esto dificulta el análisis de los datos.

RECOMENDACIONES DE DIFERENTES SOCIEDADES CIENTÍFICAS

A pesar de las escasas evidencias del beneficio de la aspirina en prevención primaria en pacientes con diabetes, las actuales guías siguen recomendándola en determinados pacientes (tabla 4).

¿Se debe prescribir aspirina a un paciente con diabetes en prevención primaria?

En el momento actual, no hay evidencia suficiente que justifique la prescripción de aspirina en el paciente con diabetes sin enfermedad CV conocida.

Tabla 4: Prevención primaria con aspirina según diferentes sociedades científicas

NICE 2008	Se deberían dar dosis de 75 mg/día de aspirina a > 50 años si su presión arterial es < 145/90 mmHg, y a < 50 años si tienen otros factores de riesgo CV significativos (por ejemplo tabaquismo, hipertensión arterial)
ACC/AHA 2009	El beneficio del tratamiento con aspirina en el paciente diabético no está demostrado. El control estricto de la presión arterial y del colesterol reduce el riesgo de presentar cardiopatía isquémica
ADA 2010	Hay que considerar el tratamiento con aspirina (75-162 mg/día) en prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 y riesgo CV aumentado (riesgo en 10 años > 10%). Esto incluye a la mayoría de los varones > 50 años y a las mujeres > 60 años que tienen al menos un factor de riesgo CV mayor adicional (historia familiar de enfermedad CV, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) (C) No hay suficiente evidencia para recomendar la aspirina en prevención primaria en individuos de bajo riesgo , como varones < 50 años o mujeres < 60 años sin otros factores de riesgo CV mayores. Para pacientes en ese grupo de edad con muchos factores de riesgo CV, se requerirá una valoración clínica individualizada (C)

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ADA: American Diabetes Association; CV: cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306-13.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis y col. *Diabetic Medicine* 2009;26:142-8.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840-90.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.
- Steering Committee for the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357:89-95.
- Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
- Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-8.
- Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2300-6.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11-61.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
- ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Circulation* 2009;120:1296-336.