

PREGUNTA 22

¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes?

Jorge Navarro Pérez

La prevención cardiovascular contempla la eficacia terapéutica antiagregante. La consideración de las personas diabéticas como de mayor riesgo cardiovascular que las que no presentan diabetes ha situado a esta población en la diana del tratamiento antiagregante en prevención primaria.

El papel del ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria resulta incierto. Son pocos los estudios clínicos controlados que analizan la eficacia y seguridad del AAS en prevención primaria en población diabética, y no existe ninguno que analice el clopidogrel (solo o combinado con AAS). La calidad de la evidencia es baja.

Una revisión Cochrane¹ encontró seis ensayos clínicos aleatorizados (PHS, 1989; ETDERS, 1992; PPP, 2003; WHS, 2005; POPADAD, 2008; y JPAD, 2008), sin hallar un beneficio estadísticamente significativo en ninguna de las variables analizadas: episodios cardiovasculares principales (riesgo relativo [RR] = 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,81-1,00), infarto agudo de miocardio (RR = 0,86; IC del 95 %: 0,61-1,21), ictus (RR = 0,83; IC del 95 %: 0,60-1,14), muerte cardiovascular (RR = 0,94; IC del 95 %: 0,7-1,23) y mortalidad total (RR = 0,93; IC del 95 %: 0,82-1,05). En un análisis por sexos se observa una reducción significativa del riesgo de infarto agudo de miocardio en varones (RR = 0,57; IC del 95 %: 0,34-0,94). En el análisis de los datos sobre seguridad, se constató un RR de 2,50 (IC del 95 %: 0,76-8,21) para cualquier sangrado y de 2,11 (IC del 95 %: 0,64-6,95) para el sangrado gastrointestinal.

Los estudios incluidos tienen un diseño de prevención primaria (salvo el ETDERS, que es mixto). Unos estudios fueron doble ciego y otros abiertos. La población estudiada es muy heterogénea. Las dosis de AAS utilizadas van de 81 a 650 mg/día. El intervalo de duración de los estudios va de 3,6 meses a 10,1 años. La edad media es de 65 años.

Los ensayos clínicos aleatorizados más recientes incluidos en el metaanálisis son el POPADAD y el JPAD, y en ambos no se evidenció beneficio alguno en la prevención de episodios o muertes cardiovasculares. El POPADAD² compara la eficacia del AAS y antioxidantes frente a placebo en pacientes diabéticos y con enfermedad arterial periférica, y se ha cuestionado por comprender una muestra pequeña. El JPAD³ compara el AAS frente a placebo en prevención primaria en población japonesa diabética y, pese a ser más potente que el estudio anterior, la incidencia de episodios observados fue un tercio de la incidencia esperada.

En 2011, un metaanálisis⁴, que incorporaba el estudio HOT (1998), se centraba en los episodios cardiovasculares principales, y persistía en las conclusiones en que el posible beneficio cardiovascular (RR: 0,91; IC del 95 %: 0,82-1,00) quedaba ensombrecido por el mayor riesgo de sangrado. Otro metaanálisis⁵, centrado en la mortalidad y en las dosis empleadas, concluyó la no reducción de muertes al dar AAS en prevención primaria (RR: 1,01; IC del 95 %: 0,85-1,19).

El último metaanálisis publicado en la actualidad⁶ aumenta el número de ensayos clínicos aleatorizados incluidos de los 7 ensayos clínicos aleatorizados de las anteriores revisiones a 14 (añade el BDT, 1988; el ACBS, 1995; el TPT, 1998; el ECLAP, 2004; el CLIPS, 2007; el APLASA, 2007; y el AAA, 2010); ratifica la ausencia de beneficio en prevención de muerte cardiovascular y de ictus, mostrando una posible reducción de ictus en mujeres diabéticas y de infarto agudo de miocardio en varones diabéticos; y deja patente el daño significativo que acompaña a esta intervención: RR de sangrado de 1,55 (IC del 95 %: 1,35-1,78) y de ictus hemorrágico de 1,34 (IC del 95 %: 1,01-1,79). Es decir, el número necesario de pacientes a tratar para prevenir un episodio cardiovascular tras 8 años de seguimiento es de 284, mientras que el número de pacientes a tratar para provocar un sangrado importante es de 299.

Una reciente revisión sistemática sobre el AAS en prevención primaria tanto en población diabética como no diabética⁷ abunda en que la evidencia existente es conflictiva y que el aparente beneficio en la reducción de episodios cardiovasculares contrasta con el considerable riesgo de sangrado.

Una aproximación a las guías de práctica clínica internacionales y nacionales sobre diabetes refleja una heterogeneidad en la metodología utilizada y en las recomendaciones realizadas⁷. Un análisis de las guías de práctica clínica⁸ muestra que en las cinco analizadas sobre diabetes (American Heart Association, European Society of Cardiology, National Institute

for Health and Care Excellence, American Diabetes Association y Ministerio de Sanidad) existe una contradictoria disparidad en las recomendaciones pese a recurrir a las mismas evidencias. Asimismo, los sistemas de gradación y de clasificación de los niveles de evidencia utilizados no son los mismos (la ADA, por ejemplo, emplea uno propio). Existe, además, disparidad en las dosis de AAS recomendadas y en el umbral de riesgo que se usa^{8,9}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1++	Existe un incierto beneficio cardiovascular del AAS en prevención primaria en personas diabéticas
1++	Existe un significativo riesgo de sangrado al dar AAS en prevención primaria a personas diabéticas
Grado de recomendación	Recomendación
A	El AAS no está recomendado para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en personas diabéticas. Se debe administrar AAS en prevención secundaria

AAS: ácido acetilsalicílico.

BIBLIOGRAFÍA

- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b453.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. 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.
- 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.
- Butalia S, Leung A, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:25.
- Simpson SC, Gamble JM, Mereu Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011;26(11):1336-44.
- Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE* 2014;9(10):e90286.
- Brotans C, Benamouzing R, Filipiak KJ, Limmroth V, Borghi C. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;40256.
- Navarro-Pérez J, Navarro-Adam A, Orozco-Beltrán, Gil-Guillén V, Carratalá-Munuera C. Guías actuales de práctica clínica en la diabetes mellitus tipo 2: ¿cómo aplicarlas en atención primaria? *Aten Primaria* 2010;42(Supl 1):S9-15.
- Brotans C, Moral I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica? *Aten Primaria* 2010;42(9):470-81.