

Pregunta:

¿Debe recibir tratamiento con aspirina el paciente con diabetes *mellitus* sin enfermedad cardiovascular conocida?

1.- Introducción

La indicación de aspirina en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (CV) en pacientes con diabetes sigue siendo objeto de debate.

Se ha equiparado durante muchos años el riesgo de sufrir un evento CV de un paciente con diabetes al de un paciente sin diabetes que ya ha sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM). El metanálisis de Bulugahapitiya et al¹ demostró que esto no era cierto ya que los diabéticos sin antecedentes de IAM tienen un riesgo 43% inferior de presentar un evento CV coronario (OR 0,56; IC 95%: 0,53 – 0,60) que los pacientes no diabéticos con antecedentes de IAM. 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.

Los individuos con diabetes mellitus sin enfermedad CV pueden tener marcadas diferencias en aspectos como el control metabólico, la resistencia a la insulina, la duración de la enfermedad, y, por lo tanto, el grado de enfermedad CV subclínica. Los resultados de tres metanálisis publicados en el año 2009 aportan nuevos datos a este debate.

2.- Prevención primaria con aspirina en el paciente con diabetes

2.1.- Estudios randomizados de aspirina vs. control realizados únicamente con pacientes con diabetes:

Ninguno de los estudios publicados que incluyen únicamente pacientes con diabetes ha demostrado diferencias significativas en el riesgo de aparición de eventos CV entre los tratados con aspirina y el grupo control.

ESTUDIO/ AÑO	PACIENTES EN EL ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS	DOSIS ASPIRINA	SEGUIMIENTO Y VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS
ETDRS ² ECA. (1992)	N=3.711 DM1 y DM2. DM avanzada (83% > 10 años de evolución), retinopatía, algún FRCV y 49% ECV previa.	650 mgr/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 ³ ECA doble ciego, 2x2 (2008)	N=1.276 Diabéticos >40 años con enfermedad arterial periférica asintomática (ITB ≤ 0,99).	100 mgr/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 vs placebo.
JPAD ⁴ ECA abierto (2008)	N=2.539 DM2 sin EV conocida. Edad media 65 años, con HTA (58%), cifras elevadas de colesterol (53%) o alguna complicación microvascular (57%).	81-100mgr/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. Analizando 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 factores de riesgo cardiovascular.
ECV enfermedad cardiovascular. IAM infarto agudo de miocardio. CV cardiovascular. ITB índice tobillo-brazo.
CI cardiopatía isquémica. HR Hazard ratio. EV enfermedad vascular.

2.2.- Estudios randomizados de aspirina vs control con una muestra amplia de diabéticos:

ESTUDIO/ AÑO	PACIENTES EN EL ESTUDIO Y CARACTERISTICAS	CON DM	DOSIS ASPIRINA	SEGUIMIENTO Y VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS
Physicians Health Study ⁵ ECA doble ciego (1989)	n=22.071 100% ♂ > 60 años 25, 2% Diabetes 2% HTA 9,4% Fuman 11%	441	325 mg/48h	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 severo 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) ⁶ ECA abierto con diseño factorial 2x2. (2001)	n=4.495 42% ♂ > 60 años 71% Diabetes 17% HTA 50% Fuman 15%	1031	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 a sus resultados.
Women's Health Study (WHS) ⁷ ECA (2005)	n=39.876 100% ♀ > 60 años 10,3% Diabetes 2,6% HTA 25,9% Fuman 13,1%	1037	100 mgr /48h	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 intervenido (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.

2.3.- Metanálisis

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

METANÁLISIS/ AÑO 2009	ESTUDIOS	PACIENTES CON DM	RESULTADOS
<i>Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trial.</i> De Berardis et al ⁸	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 9584 participantes; RR = 0.90; IC del 95% 0.81-1), mortalidad CV (4 estudios, n=8557; RR = 0.94; IC del 95% 0.72 -1.23), o mortalidad total (4 estudios, n=8557; RR = 0.93; IC del 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 IAM en el hombre (0.57, 0.34 - 0.94) pero no en las mujeres (RR = 1.08, 0.71 - 1.65; p = 0.056).
<i>Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis.</i> Zhang et al ⁹	7 estudios (PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD)	11.618	No encontraron diferencias ni 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)
<i>Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes.</i> Calvin et col ¹⁰	8 estudios (PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, APLASA1, POPADAD, JPAD)	11.634	No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el beneficio de la aspirina entre pacientes con DM y sin DM para mortalidad, IAM e ictus isquémico (1.12 (95% IC 0.92–1.35), 1.19 (0.82–1.17), y 0.70 (0.25–1.97) respectivamente. Los autores llegaron a la conclusión 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.

3.- Posibles explicaciones de la falta de evidencia del beneficio de la aspirina en prevención primaria en el paciente diabético

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

En 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 metanálisis 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 a 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, así como fármacos como estatinas e IECAs que no se han considerado en los estudios realizados y por lo tanto no pueden ser evaluados tampoco en los metanálisis.

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 hiperglicemia, la hiperinsulinemia, la hiperreactividad plaquetar y las alteraciones en la coagulación sanguínea que presentan estos pacientes y que podría conferirles una resistencia especial al fármaco.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Bulughapitiya 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.
- 2.- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA* 1992;268:1292-300
- 3.- 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- a1890.
- 4.- 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.
- 5.- 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.
- 6.- Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). *Lancet* 2001;357: 89-95
- 7.- 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.
- 8.- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
- 9.- C. Zhang, et al., Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis, *Diab. Res. Clin. Pract.* 2009,oi:10.1016/j.diabres.2009.09.029.

10.- 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 2009,3212:2300-06

Por lo anteriormente comentado, la RedGEDAPS concluye:

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

Las intervenciones que deben ser priorizadas en pacientes con diabetes son sobre control de la presión arterial, de los niveles de colesterol, control glucémico y hábito tabáquico