

Es conocido que los pacientes con diabetes tienen mayor riesgo cardiovascular (RCV) que la población general no diabética por lo que puede contemplarse la aspirina (ácido acetil salicílico) como una opción terapéutica.

Aspirina en prevención primaria

Un metanálisis¹ compuesto por 6 ensayos en prevención primaria y 16 en prevención secundaria de eventos cardiovasculares (CV), puso de manifiesto que la aspirina reduce únicamente un 12 % el riesgo de eventos CV (0,51 % aspirina vs control 0,57 % por año, $p = 0,0001$) (RR: 0,88, IC 95 %: 0,82-0,94); a expensas de una menor incidencia del infarto de miocardio (IM) no fatal (0,18 % vs 0,23 % por año, $p < 0,0001$). Hubo diferencias por sexos ya que redujo significativamente más los eventos CV en hombres que en mujeres. El efecto neto sobre el accidente cerebrovascular (ACV) no fue significativo, pero la aspirina redujo significativamente el ACV en las mujeres pero no en los varones. Estas diferencias por sexos no se observaron en los 16 ensayos de prevención secundaria.

Los posibles efectos beneficiosos de la aspirina se ven contrarrestados por un aumento importante de las hemorragias gastrointestinales y extracraneales (0,10 % vs 0,07 % por año, $p < 0,0001$) (RR: 1,54, IC 95 %: 1,30-1,82).

En un metanálisis reciente² de 10 ensayos que evaluaron la eficacia de la administración de aspirina en comparación con placebo o ningún

tratamiento para la prevención primaria de eventos CV en pacientes diabéticos, logró una pequeña aunque significativa reducción de eventos CV mayores (RR: 0,90, IC 95 %: 0,81-0,99). Pese a lograrse esta reducción en el efecto neto de todos los eventos CV, la aspirina no redujo los eventos CV cuando se consideraban separadamente como: IM, ACV ni la mortalidad por todas las causas. Los análisis de subgrupos sugirieron que el efecto de la aspirina en los eventos CV mayores difería por el RCV previo, el cumplimiento de la medicación y el sexo.

Otros metanálisis^{3,5} con aspirina en pacientes con diabetes en prevención primaria no mostraron una reducción significativa en los resultados finales de eventos CV aunque hubo también diferencias por sexos. La explicación a estos datos pudiera ser debida a la disminución de la eficacia de la aspirina en la supresión de la función plaquetaria en pacientes con diabetes.

No hay evidencia suficiente para utilizar la aspirina como estrategia de prevención primaria en las personas con diabetes. **GRADO A.**

Aspirina en prevención secundaria

Los metanálisis publicados hasta este momento demuestran de manera clara que la aspirina reduce el riesgo de IM, ACV y muerte CV en pacientes de alto riesgo (IM agudo o IM previo, angina inestable, ACV isquémico y enfermedad arterial periférica)⁶ (Figura 1).

Los antagonistas del receptor P2Y12 en combinación con aspirina se deben utilizar durante al menos un año después de un síndrome coronario agudo⁷, pudiendo tener beneficios más allá de este periodo.

Dosis de aspirina

Muchos investigadores han estudiado la dosis de aspirina óptima necesaria para obtener estos beneficios. Hay poca evidencia para apoyar una dosis específica. Las dosis diarias medias más utilizadas en los ensayos clínicos en pacientes con diabetes variaron entre 50 y 650 mg, pero la mayoría se realizaron en el intervalo de 100-325 mg/día. La evidencia disponible proviene fundamentalmente de estudios en prevención

secundaria, estos estudios sostienen que las dosis mayores de 75 a 81 mg/día no mejoran la eficacia, y que las dosis más altas están asociadas con una mayor incidencia de eventos, principalmente relacionados con sangrado gastrointestinal. El análisis de subgrupos post-hoc del ensayo CARISMA⁸, no encontró diferencias entre las dosis iguales o mayores de 100 mg/día y las menores en la reducción de los eventos CV. La inhibición casi completa de la enzima COX-1 se consigue con dosis muy por debajo 162 mg, y, en general, los estudios han demostrado que altas dosis de aspirina aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas sin proporcionar una mayor reducción de eventos vasculares.

- La aspirina 100 mg/día se debe indicar en prevención secundaria en las personas con diabetes y enfermedad CV previa. **GRADO A.**
- La terapia antiplaquetaria dual debe administrarse durante un año después de un síndrome coronario agudo con colocación de un stent pero puede tener beneficios más allá de este periodo. **GRADO A.**
- En prevención secundaria, en las personas con diabetes y enfermedad CV previa y alergia a la aspirina, o cuando esta no es apropiada, el clopidogrel (75 mg/día) es la alternativa adecuada. **GRADO B.**

Efectos secundarios de la aspirina

Uno de los principales efectos adversos de la aspirina es el sangrado. Un importante estudio⁵ encontró un aumento de la hemorragia extracranial que requiere transfusión u hospitalización (RR: 0,86; IC 95 %: 0,67-1,11) en aquellos que tomaron aspirina sin beneficio en la reducción de eventos CV. Para determinar la incidencia de episodios de sangrados gastrointestinales e intracraneales en personas con y sin diabetes que tomaban aspirina, se realizó un estudio⁹ sobre 186.425 individuos que fueron tratados con dosis bajas de aspirina (≤ 300 mg/día) y 186.425 controles emparejados sin el uso de esta con una duración de 5,7 años. La tasa de incidencia global de eventos hemorrágicos fueron 5,58, IC 95 %: 5,39-5,77 por 1.000 personas/año para los usuarios de la aspirina, y 3,60, IC 95 %: 3,48-3,72 por 1.000 personas/año para aquellos que no tomaban aspirina.

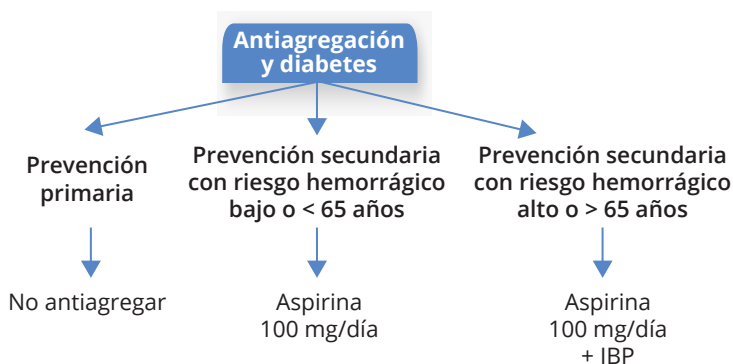
La aspirina no incrementa la incidencia de las hemorragias retinianas en los pacientes incluidos en el estudio ETDRS¹⁰. La gravedad y

la duración de estas hemorragias no se vieron afectadas de manera significativa por el uso de la aspirina.

Este estudio demuestra que la aspirina no aumenta el riesgo del desarrollo de la retinopatía diabética y, por lo tanto, no existen contraindicaciones oculares para su uso en personas con diabetes.

- El uso de aspirina se asocia con un mayor riesgo de hemorragia importante en individuos con y sin diabetes. **GRADO A.**
- No existe relación entre el uso de agentes antiplaquetarios como la aspirina y el riesgo de desarrollo de retinopatía diabética. **GRADO A.**

Figura 1 Recomendación antiagregación en pacientes con diabetes



Bibliografía

1. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-186.
2. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Aspirin for primary prevention of cardiovascular and all-cause mortality events in diabetes: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2017; 34:316-327.
3. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211-218.

4. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
5. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2510-2520.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
7. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Chest* 2012;141:1129]. *Chest* 2012;141(Suppl):e637S-e668S.
8. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al.; CHARISMA Investigators. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med*. 2009;150(6):379-386.
9. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 307:2286-2294.
10. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:779-793.