

## PREGUNTA 22:

# ¿DEBE TRATARSE CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A LAS PERSONAS CON DIABETES?

## AUTORES

- Jorge Navarro-Pérez *Hospital Clínico Universitario Valencia. Valencia.*
- Ana M.<sup>a</sup> Cieza-Rivera *Centro de salud Ribera de Órbigo. León.*

■ Marzo 2021 (Última revisión)

Los beneficios de la aspirina en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular son incuestionables, pero en prevención primaria surgen muchas dudas. En personas con diabetes, las evidencias anteriores a 2016 encontraron en prevención secundaria una pequeña reducción en resultados cardiovasculares, pero un incremento significativo en sangrado mayor; y en prevención primaria, no se observó reducción significativa de eventos cardiovasculares, y sí en cambio un incremento de sangrado.<sup>1</sup>

El estudio JPAD en su seguimiento *posttrial* de diez años no observó ningún beneficio cardiovascular (HR: 1,04; IC del 95 %: 0,91-1,42) frente a un incremento significativo de sangrado gastrointestinal (HR: 2,14; 1,10-4,42).<sup>2</sup>

Más recientemente se han publicado sobre eficacia del ácido acetilsalicílico (AAS) en prevención primaria cardiovascular el estudio ASCEND<sup>3</sup> con 15.480 personas con diabetes, el estudio ASPREE<sup>4</sup>, en ancianos, y el estudio ARRIVE<sup>5</sup>, que excluye personas con diabetes.

El estudio ASCEND, el más importante de todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados, analiza la eficacia de aspirina para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en personas con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular previa. 15.480 pacientes (edad media 63,2 años; IMC medio 30,8; fumadores 8,3 %, con HTA 61,6 %; duración de la diabetes siete años; riesgo cardiovascular 40,4 % bajo y 42,6 % moderado) fueron aleatorizados a recibir diariamente 100 mg de aspirina o placebo. La media de seguimiento fue de 7,4 años. El análisis por intención de tratar muestra una reducción significativa del riesgo del objetivo compuesto primario (infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio o muerte cardiovascular) del 12 % (RR: 0,88; IC del 95 %: 0,79-0,97); pero también un significativo incremento del riesgo de sangrado (RR: 1,29; IC del 95 %: 1,09-1,52). No hubo diferencias significativas por sexo, peso o duración de la diabetes. A lo largo de los años de seguimiento, la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares importantes pierde significación estadística, resultando no significativa a partir de los tres años.

El estudio ASCEND difiere claramente de los otros estudios previos por su tamaño y el largo periodo de seguimiento. Además, resulta más contemporáneo pues un importante porcentaje de pacientes recibió tratamiento cardioprotector como estatinas (75 %) y antihipertensivos (61,6 %), y había un porcentaje más bajo de fumadores. No obstante, presenta algunas limitaciones: pocos pacientes de alto riesgo cardiovascular, no hay análisis de subgrupos por factores de riesgo cardiovascular, y se infraestima el riesgo de sangrado al observarse una reducción progresiva en la adherencia al tratamiento en el grupo intervención y un incremento en el grupo control.

El estudio ASPREE analiza la eficacia y seguridad de la AAS en 19.114 ancianos sin enfermedad cardiovascular establecida (2.057 con diabetes), durante un seguimiento medio de 4,7 años. Se observó un

mayor riesgo de hemorragia mayor (HR: 1,38; IC del 95 %: 1,18-1,62) y ningún beneficio cardiovascular (HR: 0,95; IC del 95 %: 0,83-1,08). La aspirina no confiere un beneficio neto en pacientes ancianos sanos.

El estudio ARRIVE analiza la eficacia y seguridad de la aspirina en prevención cardiovascular en 12.546 pacientes con riesgo cardiovascular moderado, excluyendo pacientes de alto riesgo de sangrado y con diabetes. No se observó beneficio cardiovascular (HR: 0,96; IC del 95 %: 0,81-1,13) y sí un incremento de sangrado gastrointestinal (HR: 2,11; IC del 95 %: 1,36-3,28); no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de mortalidad por hemorragias y la tasa de mortalidad total (HR: 0,99; IC del 95 %: 0,8-1,24).

Tras la publicación de los estudios ASPREE, ASCEND y ARRIVE surge un conjunto de interesantes metaanálisis sobre prevención primaria cardiovascular. En total abarcan 13 ensayos clínicos aleatorizados (BMD 1988, PHS 1989, HOT 1998, TPT 1998, PPP 2001, WHS 2005, POPAPAD 2008, AAA 2010, JPPP 2014, JPAD 2016, ASPREE 2018, ASCEND 2018, ARRIVE 2018), con 164.225 sujetos, si bien uno de ellos excluye dos estudios (AAA y POPADAD), por incluir pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática, analizando en total 157.248 sujetos. Todos excluyen el ETDRS por incluir un 49 % de pacientes con enfermedad cardiovascular. Estos tres metaanálisis<sup>6-8</sup> coinciden, con matices estadísticos, en no observar una reducción significativa de la mortalidad, en observar una reducción significativa de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y en observar un incremento del sangrado.

En relación a la población con diabetes (29.814 sujetos) coinciden en no observar una reducción significativa de muerte por cualquier causa (HR: 0,97; IC del 95 %: 0,85-1,11) o cardiovascular (HR: 0,82; IC del 95 %: 0,19-2,43) o del resultado cardiovascular compuesto (HR: 0,90; IC del 95 %: 0,82-1,00) y sí un incremento de sangrado mayor (HR: 1,29; IC del 95 %: 1,11-1,51). Los beneficios cardiovasculares (reducción riesgo de MACE) del conjunto del subestudio de diabetes (RR: 0,91; IC del 95 %: 0,85-0,99) se deben exclusivamente a los resultados del ASCEND (RR: 0,89; IC del 95 %: 0,0-0,99).

Tres recientes metaanálisis<sup>9-11</sup> exclusivos sobre población con diabetes incluyen el ASCEND y el ASPREE, que suponen la mitad de la población estudiada. Analizan más de 33.000 sujetos a partir de diez ensayos clínicos aleatorizados (PHS 1989, ETDRS 1992, HOT 1998, PPP 2001, WHS 2005, POPAPAD 2008, JPPP 2014, JPAD 2016, ASPREE 2018, ASCEND 2018, ARRIVE 2018; el TPT 1998 solo se incluye en uno de ellos). Coinciden, con matices estadísticos, en observar que no se reduce de forma significativa la mortalidad por cualquier causa (RR: 0,92; IC del 95 %: 0,90-1,03) o cardiovascular (RR: 0,95; IC del 95 %: 0,83-1,09) y en el claro riesgo aumentado de sangrado mayor (RR: 1,29; IC del 95 %: 1,07-1,55), discrepando en la significación estadística de la reducción del riesgo de MACE (RR: 0,93; 0,87-1,00; RR: 0,92; 0,84-0,999; RR: 0,89; 0,83-0,95). El NNH (número necesario a tratar para producir un evento) sería de 109 frente a un NNT (número necesario a tratar para evitar un evento) de 192.

Las principales guías de práctica clínica que abordan la prevención primaria en personas con diabetes muestran precaución en la recomendación de la aspirina. La guía de la American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>12</sup> recomienda aspirina a bajas dosis (75-100 mg/d) solo en personas seleccionadas con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y sin riesgo aumentado de sangrado. La guía de la European Society of Cardiology/European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD)<sup>13</sup> recomienda considerar la aspirina (75-100 mg/d) solo en pacientes con diabetes de alto/muy alto riesgo en ausencia de contraindicaciones claras; y no recomendarla en pacientes con diabetes de riesgo moderado. La American Diabetes Association<sup>14</sup> recomienda la aspirina (75-162 mg/d) en personas con diabetes con un riesgo cardiovascular aumentado. El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)<sup>15</sup> en sus recomendaciones preventivas cardiovasculares de 2020 no recomienda la prevención primaria con AAS en personas con diabetes.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia	
1++	Existe un incierto beneficio cardiovascular del ácido acetilsalicílico en prevención primaria en personas con diabetes.
1++	Existe un significativo riesgo de sangrado al dar ácido acetilsalicílico en prevención primaria a personas con diabetes.
Grado de recomendación	
A	El ácido acetilsalicílico no debería recomendarse de forma rutinaria para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en personas con diabetes

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
MEDLINE, Cochrane	"Aspirin/therapeutic use"[Majr:NoExp] AND diabetes Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years.	Enero 2016-enero 2021

## BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro-Pérez J. Pregunta 22. ¿Deben tratarse con ácido acetilsalicílico las personas con diabetes? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación RedGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Eu
2. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, et al.; JPAD Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: 10-year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2017;135(7):659-670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760.
3. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-1539.
4. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-1528.
5. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al.; ARRIVE Executive. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10152):1036-1046.
6. Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY, Elgendy IY, Bavry AA. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40(7):607-617. doi: 10.1093/eurheartj/ehy813.
7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321(3):277-287. doi: 10.1001/jama.2018.20578.
8. Gelbenegger G, Postula M, Pecan L, Halvorsen S, Lesiak M, Schoergenhofer C, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med* 2019;17(1):198. doi:

10.1186/s12916-019-1428-0.

9. Khan SU, Ul Abideen Asad Z, Khan MU, Talluri S, Ali F, Shahzeb Khan M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(19):2034-2041. doi: 10.1177/2047487319825510
10. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Roncaglioni MC, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):70. doi: 10.1186/s12933-019-0875-4.
11. Caldeira D, Alves M, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease on diabetic patients: Systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(3):213-221. doi: 10.1016/j.pcd.2019.11.004.
12. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):1376-1414.
13. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020;41:255-323.
14. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl.1):S111-S134.
15. Orozco-Beltrán D, Brotons Cuixart C, Alemán Sánchez JJ, Banegas Banegas JR, Cebrián-Cuenca AM, Gil Guillén VF, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Actualización PAPPS 2020. *Aten Primaria* 2020;52(S2):5-31.