



Revista Española de Salud Pública

ISSN: 1135-5727

resp@msc.es

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e
Igualdad
España

Maciá Bobes, Carmen; Ronzón Fernández, Aránzazu; Fernández García, Elisa
La prevención primaria con aspirina de enfermedades cardiovasculares en personas diabéticas.

Revisión de las pruebas disponibles

Revista Española de Salud Pública, vol. 80, núm. 6, noviembre-diciembre, 2006, pp. 613-620

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17080602>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

COLABORACIÓN ESPECIAL**LA PREVENCIÓN PRIMARIA CON ASPIRINA DE ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES EN PERSONAS DIABÉTICAS. REVISIÓN
DE LAS PRUEBAS DISPONIBLES****Carmen Maciá Bobes (1), Aránzazu Ronzón Fernández (2) y Elisa Fernández García (3)**

(1) Sección de Endocrinología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias

(2) Medicina de Familia. Avilés. Área III del Servicio de Salud del Principado de Asturias

(3) Medicina de Familia. Centro de Salud de Sotrandio. Área VIII del Servicio de Salud del Principado de Asturias

RESUMEN

El beneficio del tratamiento con aspirina en la reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte de origen vascular, está bien documentado en personas con enfermedad cardiovascular previa, incluido el subgrupo portador de una diabetes mellitus. Sin embargo el papel de la aspirina en prevención primaria es menos claro y objeto de discusión: los resultados de los ensayos clínicos disponibles no son consistentes, aunque los meta-análisis son favorables en algunos aspectos. Parece existir una disparidad entre el tipo de beneficio (cuando se observa) y el sexo. Y en particular los resultados son contradictorios en personas diabéticas, las cuales representan un pequeño porcentaje de la muestra de población incluida en los estudios. A pesar de esto, la *American Diabetes Association* desde 1997, y otras sociedades científicas (incluidas varias españolas) desde tiempos más recientes, recomiendan el uso de aspirina a dosis bajas en prevención primaria en todo paciente diabético mayor de 40 años, tipo 1 o tipo 2; y en todos los menores de 40 y mayores de 21 años que presenten otro factor de riesgo cardiovascular, además de la diabetes (antecedentes familiares de enfermedad vascular, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria).

En este trabajo se revisan los resultados de los ensayos clínicos randomizados y controlados sobre la prevención cardiovascular primaria con aspirina, en los que se podrían apoyar las directrices oficiales de la *American Diabetes Association*, y se llega a la conclusión de que no existen actualmente pruebas científicas suficientes para sostenerlas.

Palabras clave: Aspirina. Prevención primaria. Enfermedad cardiovascular. Diabetes tipo 1. Diabetes tipo 2. Sociedades científicas. Directrices. Revisión bibliográfica.

ABSTRACT**Aspirin for the Primary Prevention
of Cardiovascular Diseases in Diabetic
Patients. A Review of Currently
Available Tests**

The benefits of aspirin treatment in reducing the risk of myocardial infarction, cerebrovascular accidents and vascular death is well-documented among individuals having prior cardiovascular disease, including the subgroup with diabetes mellitus. The role of aspirin in primary prevention is less clear and debatable: the results of the clinical trials currently available are not consistent, although the meta-analyses are favorable in some aspects. There seems to be a disparity between the type of benefit (when found to exist) and gender, the findings being particularly contradictory for diabetic subjects, totalling a minor percentage of the population sample included in the studies. Despite this fact, in 1997, the American Diabetes Association and more recently other scientific societies (including several Spanish societies) have been recommending the use of aspirin in low doses in primary prevention in all type 1 or type 2 diabetic patients over 40 years of age and in all those within the 21-40 age range having any other cardiovascular risk factor in addition to diabetes (family history of vascular disease, hypertension, smoking, dyslipidemia or albuminuria). This study reviews the findings of the randomized, controlled clinical trials on primary cardiovascular prevention with aspirin, on which the official American Diabetes Association guidelines might be based, the conclusion being reached that there is not currently sufficient scientific evidence to uphold these guidelines.

Key words: Aspirin. Primary prevention. Cardiovascular diseases. Diabetes mellitus, type 1. Diabetes mellitus, type 2. Societies, scientific. Guidelines. Review literature.

Correspondencia:
Carmen Maciá Bobes
C/ Pablo Laloux 13, esc Sur, 6ºA. 33405 Salinas.
Castrillón. Asturias
Teléfono: 619308685
Correo electrónico: cmacb@arrakis.es

INTRODUCCIÓN

Las guías clínicas y las recomendaciones más recientes de las sociedades científicas españolas^{1,2}, europeas³ y americanas⁴⁻⁶ sobre la indicación del tratamiento con aspirina para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en personas con diabetes mellitus secundan mayoritariamente las directrices al respecto de la American Diabetes Association (ADA), la cual preconiza desde 1997 la antiagregación plaquetaria casi sistemática de todas las personas diabéticas, tanto tipo 1 como tipo 2. En el documento anual sobre protocolos de asistencia médica de enero de 2006⁷, que remite a un informe técnico de la propia sociedad de enero de 2004⁸, la ADA aconseja la prevención primaria con dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día) para todos los individuos diabéticos mayores de 40 años sin excepción, y para todos los menores de 40 y mayores de 21 (por debajo de esta edad aumenta el riesgo del síndrome de Reye) que presenten al menos otro factor de riesgo vascular además de la diabetes, específicamente historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaquismo activo, dislipemia o albuminuria. La ADA adjudica una categoría a la recomendación dirigida a los diabéticos tipo 2, una categoría C a la dirigida a los tipo 1, y reconoce que no hay estudios en población menor de 30 años⁹.

En el informe técnico de 2004⁸, en el que se fundamentan estas recomendaciones, la ADA hace referencia a tres ensayos clínicos, los denominados *Physicians' Health Study* (PHS)¹⁰, *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)¹¹, e *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) Trial¹². De éstos, el segundo es un estudio mixto que presenta conjuntamente resultados en prevención primaria (52% de los pacientes diabéticos incluidos) y secundaria (48% de los pacientes); por tanto, poco adecuado como argumento a favor de la prevención primaria. La ADA no cita otros ensayos clínicos relevantes, ni siquiera para desestimarlos.

ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN GENERAL

Desde hace más de una década se sabe concluyentemente que el tratamiento antiagregante con aspirina reduce el riesgo de muerte de origen cardiovascular en torno a un 15-20%, y el riesgo de infarto de miocardio (IM) y de accidente cerebrovascular (ACV) no fatales en alrededor de un 30-35% de pacientes con angina inestable, sospecha de IM agudo, o antecedente de IM, ACV o episodio isquémico cerebral transitorio¹³.

El posible beneficio de la antiagregación plaquetaria en personas aparentemente sanas, sin enfermedad cardiovascular previa, resulta mucho más difícil de establecer. Por una parte, se trata en general de una población de bajo riesgo, con un número pequeño de eventos esperables, por lo que el seguimiento debe de ser prolongado para detectar diferencias entre los grupos de intervención y de control. Por otra parte, existe gran heterogeneidad en cuanto a las características de estos grupos de población (sexo, edad, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, presencia de hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, diabetes, etc.), y ello condiciona distintos grados de riesgo vascular a medio plazo. Sin embargo, al menos en dos meta-análisis sobre ensayos clínicos en prevención primaria se demostró algún tipo de beneficio con la antiagregación^{14,15}.

En un artículo publicado en 2002 por el grupo «Antiplatelet Trialists»¹⁴ se efectúa un meta-análisis de los estudios disponibles hasta septiembre de 1997 en pacientes con características de alto riesgo (fibrilación auricular, enfermedad o cirugía valvular cardíaca, claudicación intermitente, cirugía arterial periférica, hemodiálisis, diabetes, obstrucción carotídea). Se incluyeron ensayos con cualquier fármaco antiagregante, no sólo aspirina y, al menos en el subgrupo de

pacientes diabéticos, el estudio del que se reclutó el mayor porcentaje de sujetos, el ETDRS¹¹, ofrecía datos conjuntos sobre prevención primaria y secundaria. En estas condiciones, la reducción del riesgo de un «episodio cardiovascular severo» (definido como la suma de muertes de origen vascular, IM y ACV no mortales) en el grupo de tratamiento fue de un 26% entre los pacientes con enfermedad cardíaca embolígena, de un 23% entre los pacientes con isquemia arterial periférica, de un 41% en los hemodializados, de un 7% en los diabéticos y de un 19% en los portadores de una obstrucción carotídea.

En enero de 2006 Berger y colaboradores¹⁵ publicaron en JAMA un meta-análisis sobre prevención exclusivamente primaria y exclusivamente con aspirina de eventos cardiovasculares, tanto en hombres (más de 40.000) como en mujeres (más de 50.000). Los autores revisaron en las bases de datos Medline y Cochrane los artículos publicados entre 1966 y 2005, depuraron las entradas en función de la adecuación y la calidad metodológica y, finalmente, retuvieron seis ensayos clínicos randomizados y controlados^{10,12,16-19}. Los puntos finales considerados, tanto en los ensayos como en el meta-análisis, fueron los episodios cardiovasculares severos, el IM, el ACV isquémico, el ACV hemorrágico, la mortalidad de origen vascular, la mortalidad total, y las hemorragias severas (definida la severidad por la necesidad de atención hospitalaria).

Los resultados del meta-análisis se exponen a continuación. En el grupo de las mujeres el tratamiento con aspirina se asoció a una reducción del 12% de los episodios cardiovasculares severos (Odds Ratio [OR]: 0,88; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,79-0,99; $p=0,03$) y a una reducción del 17% del total de ACV (OR: 0,83; IC 95%: 0,70-0,97; $p=0,02$), que se produjo a expensas de los ACV isquémicos (OR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93; $p=0,008$). En el grupo de los hombres el tratamiento con aspirina se

asoció a una reducción del 14% de los episodios cardiovasculares severos (OR: 0,86; IC 95%: 0,78-0,94; $p=0,01$), y a una reducción del 32% de IM (OR: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86; $p=0,001$). El tratamiento antiagregante aumentó significativamente el riesgo de hemorragia severa, tanto en mujeres (OR: 1,68; IC 95%: 1,13-2,52; $p=0,01$) como en hombres (OR: 1,72; IC 95%: 1,35-2,20; $p<0,001$).

ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS

No es posible realizar un meta-análisis de los resultados del tratamiento con aspirina en el subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en los ensayos clínicos de prevención primaria^{10,12,16-19} porque los investigadores no publican datos suficientes. Hasta ahora no existe tampoco un ensayo dirigido específicamente a pacientes con diabetes (100% de la muestra). Por esta razón es preciso recurrir al análisis de los resultados que cada estudio particular sobre prevención primaria con aspirina proporciona acerca del subgrupo diabético. Con alguna frecuencia no se ofrecen datos pormenorizados, sino que se hace constar que «no hubo diferencias en la respuesta a la aspirina» entre los pacientes con diabetes (no se aclara si tipo 1 o tipo 2) y el grupo general del estudio.

De los seis ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis de Berger y colaboradores¹⁵, hay uno, el *Thrombosis Prevention Trial*¹⁷, que no especifica cuántos pacientes diabéticos están incluidos en la muestra del estudio ni, por supuesto, proporciona información particular sobre este subgrupo. Los otros cinco ensayos sí detallan este punto.

El *British Doctors' Trial* (BDT)¹⁶, publicado en 1988, incluyó a 5.139 médicos varones aparentemente sanos, de los cuales 103 (un 2%) eran diabéticos. No se especifica la edad.

El grupo de intervención recibió 500 mg/día de aspirina, y el seguimiento medio se prolongó por espacio de 6 años. No existieron diferencias entre los resultados obtenidos en el subgrupo diabético y el grupo general. No se objetivó beneficio del tratamiento con aspirina en ninguno de los puntos finales considerados. Para el conjunto de los sujetos de la muestra la OR (IC 95%) del grupo de intervención fue 0,98 (0,80-1,20) para los episodios cardiovasculares severos; 0,97 (0,66-1,42) para los IM y 1,13 (0,72-1,78) para el total de ACV (isquémicos y hemorrágicos). Las hemorragias graves fueron más frecuentes en el grupo tratado, aunque no significativamente: OR: 1,43 (IC 95%: 0,60-3,38).

El ensayo PHS¹⁰, publicado en 1989, incluyó a 22.071 médicos varones, también sanos, un 2% de los cuales (441 individuos) eran diabéticos. No se detalla la edad. La dosis de aspirina fue de 325 mg a días alternos y el período medio de seguimiento de 5 años. El subgrupo de personas diabéticas mostró una notable reducción del riesgo de IM con aspirina, con una OR: 0,39 (no se proporciona el IC 95%) superior al de la muestra general, cuya OR fue: 0,58 (IC 95%: 0,47-0,71). Los episodios cardiovasculares severos del grupo general se beneficiaron del comportamiento del IM, con una OR: 0,86 (IC 95%: 0,71-0,96); no se proporcionan datos a este respecto sobre los pacientes diabéticos. 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.

El estudio HOT¹² de 1998, reunió una muestra de 18.790 pacientes hipertensos, de los cuales el 8% (773 hombres y 728 mujeres) era portador de una diabetes. La edad media de los hombres era de 60,8 años (desviación estándar: 7,1) y la de las mujeres 62,3 \pm 7,8 años. La dosis de aspirina fue de 75 mg/día y el seguimiento medio de 4 años. No se facilitan datos particulares acerca del subgrupo diabético, pero se hace constar que no se encontraron diferencias significativas

respecto a la muestra global. Por lo que se refiere al tratamiento con aspirina en mujeres, no se demostró ninguna ventaja frente al placebo y sí desventaja en cuanto a los episodios hemorrágicos: OR: 1,89 (IC 95%: 1,16-3,08). Por lo que se refiere a los hombres, el tratamiento con aspirina fue beneficioso para prevenir IM, con una OR: 0,57 (IC 95%: 0,41-0,81), que no fue suficiente para que se demostrase un beneficio estadísticamente significativo en el total de los episodios cardiovasculares severos, pero también aumentó el riesgo hemorrágico (OR: 1,70, IC 95%: 1,19-2,41).

El *Primary Prevention Project* (PPP)¹⁸ publicado en 2001, incluyó a 4.495 sujetos con al menos un factor mayor de riesgo cardiovascular. El 58% de las personas de la muestra eran mujeres y el número de diabéticos ascendió a 355 hombres (19%) y 387 mujeres (15%). La edad de los hombres era de 64,0 \pm 7,7 años (media \pm desviación estándar) y la de las mujeres 64,7 \pm 7,4 años. La dosis diaria de aspirina que se administró fue de 100 mg. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,6 años. Los resultados del tratamiento con aspirina fueron muy favorables en el subgrupo (mayoritario) no diabéticos, con beneficio en todos los puntos finales considerados (excepto hemorragias), por lo que el comité externo de seguimiento recomendó una suspensión precoz del estudio tras un período de tiempo relativamente corto.

Sin embargo, el comportamiento del subgrupo de diabéticos fue completamente diferente. Los autores proporcionan resultados detallados sobre este particular en una publicación posterior¹⁹, con una muestra ampliada hasta 1.031 individuos, que fue inmediatamente contestada sobre la base de deficiencias metodológicas en un editorial de ese mismo número de *Diabetes Care*²⁰, el órgano oficial de expresión de la ADA. Sacco y colaboradores, responsables del estudio PPP, aducen una posible resistencia al efecto antiagregante de la aspirina entre los indivi-

duos con diabetes como una de las explicaciones a sus resultados (de hecho, existe una línea de investigación sobre este aspecto que ha generado varias publicaciones en los últimos años²¹⁻²³), aunque admiten que el cierre prematuro y la baja tasa anual del 1% de episodios cardiovasculares (en vez del 4% previsto) restan potencia al estudio.

De los 1.031 pacientes diabéticos estudiados finalmente en el PPP, un 48,2% eran mujeres, la edad media fue de 64,2 años (desviación estándar: 7,5), presentaban obesidad el 33,0%; hipertensión arterial el 62,4%; hipercolesterolemia el 29,9%; tabaquismo activo el 16,5% e historia familiar de enfermedad cardiovascular el 8,2%. No se registraron diferencias significativas en cuanto a estas características entre el grupo de intervención y el grupo de control. Las OR (IC 95%) del grupo tratado para diversos sucesos cardiovasculares fueron: episodios cardiovasculares severos (suma de muertes de origen vascular, IM y ACV no letales): 0,90 (0,50-1,62); IM: 0,49 (0,17-1,40); ACV isquémicos y hemorrágicos: 0,89 (0,36-2,17); mortalidad de origen cardiovascular: 1,23 (0,49-3,10); y mortalidad de origen no cardiovascular: 1,23 (0,58-2,61). No se facilitan datos sobre efectos secundarios de tipo hemorrágico.

El más reciente de los ensayos clínicos de prevención cardiovascular primaria con aspirina, el llamado *Women's Health Study* (WHS)²⁴, se publicó en marzo de 2005. Se realizó sobre 39.876 mujeres aparentemente sanas, a las que se les administró una dosis de aspirina de 100 mg a días alternos. El 3% de la muestra (1.037) eran diabéticas. La edad media era de 54,6 años (con una desviación estándar de 7,0). El período medio de seguimiento fue de 10,1 años. 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

hemorragia severa fue mayor en el grupo global de intervención (no hay datos pormenorizados sobre las pacientes diabéticas): OR: 1,40, IC 95%: 1,07- 2,52.

COMENTARIOS

Hasta la fecha no se ha realizado un estudio de intervención a gran escala para definir de modo concluyente el papel de la aspirina en la prevención primaria de episodios cardiovasculares en personas con diabetes, con el que se podría además examinar el papel de ciertas características de la diabetes (tipo 1 o tipo 2, tiempo de evolución, grado de control glucémico, etc.), o de las dosis de aspirina y el grado de resistencia a su efecto en ciertos pacientes. De modo que la información disponible, extraída de ensayos clínicos en los que el porcentaje de diabéticos es pequeño (inferior al 15-20% siempre y con frecuencia del 2-3%), resulta fragmentaria.

En pacientes varones con diabetes y sin enfermedad cardiovascular previa el tratamiento con aspirina a dosis bajas (75-162 mg/día) parece ocasionar un beneficio en la prevención del IM, según los resultados de los estudios PHS¹⁰ y HOT¹² (que también mostraron beneficio de la antiagregación para el grupo general). Esta conclusión no queda avalada por los resultados del estudio BDT¹⁶, en el que se utilizaron dosis más altas de aspirina (500 mg/día), ni por los del ensayo PPP¹⁹, aunque la potencia de este estudio (lastrada por un tiempo corto de seguimiento) no fue suficiente.

En las mujeres diabéticas el tratamiento con aspirina (a dosis de 50 mg/día) en prevención primaria acaba de obtener algún resultado positivo en el estudio WHS²⁴ publicado en 2005, concretamente sobre los ACV isquémicos. El resto de los ensayos que incluyen mujeres (HOT¹² y PPP¹⁹) no mostraron ventaja alguna derivada de la antiagregación. Este diferente comportamiento de género en individuos sometidos a

antiagregación es lo que Levin, en un editorial²⁵ que acompaña a la publicación del WHS, denomina «el puzzle de la aspirina y el sexo», una base para nuevas investigaciones sobre posibles diferencias en la biología cardiovascular de hombres y mujeres.

Como contrapartida, existen áreas grises en el uso de aspirina, tanto en población general como, presumiblemente, en personas diabéticas. La primera el indudable aumento del riesgo de sangrados no leves (gastrointestinales, cerebrales y en otras localizaciones). En el meta-análisis de Berger y colaboradores¹⁵, la OR (IC 95%) del ACV hemorrágico entre los hombres tratados con aspirina fue de 1,69 (1,04-2,73) con un comportamiento también diferente al de las mujeres. Parece probable que un buen control de la tensión arterial reduzca el riesgo de sangrado cerebral, aunque el estudio HOT¹², con una muestra subdividida en función de las tensiones, no llega a ofrecer este dato.

Otra incógnita son los efectos colaterales o las disfunciones que la antiagregación pueda ocasionar en términos de tratamiento indefinido: la aspirina es un fármaco barato, pero los inhibidores de la bomba de protones (que con frecuencia se asociarán a la primera en la práctica clínica) lo son mucho menos; a mayor número de medicamentos prescritos a un paciente, mayor es el riesgo de error u omisión en las tomas; algunas pruebas diagnósticas deberán posponerse o suspenderse en pacientes antiagregados; las intervenciones quirúrgicas urgentes se verán comprometidas por el riesgo hemorrágico y las electivas precisarán una des-antiagregación, etc.

Otro aspecto no resuelto es el derivado de la posible resistencia «in vitro» al efecto antiagregante de la aspirina en algunos subgrupos de pacientes, particularmente diabéticos²⁶. Se desconoce si existe un buen correlato entre los hallazgos en los tests de laboratorio y los efectos clínicos, y queda abierto el interrogante de si sería preciso antiagregar al

grupo «resistente» con dosis más altas de aspirina, o bien con otros antiagregantes o con una combinación de ambos.

Si retomamos las directrices de la ADA, y de otras muchas sociedades científicas, sobre el uso de la aspirina en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con diabetes, surgen varias cuestiones a las que los ensayos clínicos publicados hasta ahora no dan respuesta.

En primer lugar, en los estudios (salvo en el PPP¹⁹) no se especifica el tipo de diabetes de los pacientes que la presentan. Aunque los expertos de la ADA parecen dar por supuesto que la gran mayoría de los diabéticos incluidos en la muestra de los ensayos serán tipo 2 (como ocurre en la población general) cabe argumentar la posibilidad de un sesgo en la distribución tipo 1/tipo 2 por cuanto el porcentaje mismo de diabéticos incluidos (2-3%) resulta muy inferior al observado en la población occidental de edad media en torno a 60 años (por encima del 15-20%²⁷). Carece de apoyo, por tanto, la separación en dos categorías muy diferentes de la recomendación sobre el uso de aspirina en diabéticos tipo 2 (A) y tipo 1 (C).

En segundo lugar, la edad media de los pacientes reclutados en los ensayos se sitúa entre los 55 y los 65 años. La ADA no justifica de modo explícito la razón por la que recomienda antiagregación sistemática por encima de los 40 años, ni tampoco la razón por la que la recomienda por encima de los 21 años si coexiste otro factor de riesgo vascular, además de la propia diabetes (aunque sí reconoce explícitamente que no hay datos en menores de 30 años). Es posible que la línea argumental del comité de expertos sea que a mayor riesgo cardiovascular, mayor beneficio del tratamiento, de modo análogo a lo que ocurre en la población general²⁸. Sin embargo, aunque la diabetes en sí misma es considerada un potente factor de riesgo vascular, y los objetivos del control lipídico en pacientes diabéticos asimilados a los de pre-

vención secundaria por algunas guías clínicas²⁹, no se deduce claramente de (todos) los estudios analizados que el beneficio de la antiagregación sea mayor entre los pacientes diabéticos que entre los sujetos de bajo riesgo, como son los que no presentan historia personal de enfermedad cardiovascular previa. Desde este punto de vista, la diabetes no equivale a una situación de prevención secundaria a efectos de la indicación de antiagregación.

En tercer lugar, la ADA no hace ninguna alusión al diferente comportamiento entre sexos en respuesta al tratamiento con aspirina en los casos en los que se encontró beneficio. En puridad, hasta el WHS²⁴ del año 2005 ningún estudio avalaba el tratamiento en mujeres, y los anteriores no daban pie para hacer extensivos a las mujeres los resultados encontrados en los hombres.

En cuarto lugar, la dosis de aspirina que debería administrarse para minimizar los efectos secundarios hemorrágicos y maximizar el beneficio no ha sido establecida. Las dosis bajas, entre 75 y 162 mg/día, recomendadas por la ADA proceden de los estudios HOT¹² y PHS¹⁰. La dosis del WHS²⁴ fue de 50 mg/día, y la del estudio ETDRS¹¹, citado repetidamente por la ADA en apoyo de sus recomendaciones, fue de 650 mg/día.

CONCLUSIONES

Tras revisar los ensayos clínicos publicados hasta la actualidad sobre prevención cardiovascular primaria con aspirina en individuos con diabetes se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) Las recomendaciones vigentes de la ADA carecen de apoyos sólidos en muchos de sus extremos.
- 2) Es posible que la antiagregación proporcione algún tipo de beneficio a los pacientes diabéticos en términos de

prevención cardiovascular primaria, como sugieren los resultados de algunos estudios.

- 3) Serían necesarios estudios de intervención a gran escala para definir de modo concluyente el papel de la aspirina en la prevención primaria de episodios cardiovasculares en pacientes con diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:435-8.
2. Grupo para el Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (Gedaps), Sociedad Española de Cardiología (SEC), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente tipo 2 en España. Abordaje de otros factores de riesgo cardiovascular. *Av Diabetol* 2005;21 Supl 1:34-44.
3. Tercer grupo de trabajo de las Sociedades Europeas y otras Sociedades sobre Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:439-56.
4. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:234-64.
5. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
6. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al, American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2006;29 Supl 1:4-42.

8. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Supl 1:72-3.
9. US Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. Guide to Clinical Preventive Services. [Internet] Third Edition: Periodic Updates, 2000-2003. Rockville : Agency for Healthcare Research and Quality. [citado el 18 de junio de 2006]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/ratings.htm>
10. 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.
11. The 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.
12. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
13. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
14. 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.
15. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D. 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.
16. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-6.
17. Medical Research Council. Thrombosis Prevention Trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998; 351:233-41.
18. 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.
19. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al, The PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
20. Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3349-50.
21. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113:97-9.
22. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2005;42:99-103.
23. Mehta SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;97:567-70.
24. 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.
25. Levin RI. The puzzle of aspirin and sex. *N Engl J Med* 2005;352:1366-8.
26. Hennekens CH, Schror K, Weisman S, FitzGerald GA. Terms and conditions: Semantic complexity and aspirin resistance. *Circulation* 2004;110:1706-8.
27. Botas Cervero P, Delgado Álvarez E, Castaño Fernández G, Díaz de Greñu C, Prieto Santiago J, Díaz Cadórniga FJ. Prevalencia de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa en población entre 30 y 75 años en Asturias, España. *Rev Clin Esp* 2002;202:421-9.
28. Eidelman RS, Herbert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An update on the primary prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2006-10.
29. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.