

**Endocrinología****Papel del
tratamiento
preventivo
del ácido
acetilsalicílico
en la diabetes****C. Brotos***Unidad de Investigación.
EAP Sardenya. Barcelona*

El ácido acetilsalicílico inactiva de forma permanente la actividad de la ciclooxigenasa (COX) impidiendo la formación de prostaglandina A sintetasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). Dosis bajas de ácido acetilsalicílico inhiben selectivamente la COX-1, teniendo un efecto de antiagregante plaquetario al inhibir el tromboxano A₂, y en dosis altas inhibe además la COX-2, con un efecto analgésico o antiinflamatorio al inhibir la formación de prostaglandinas y prostaciclina.

Está bien establecido que el beneficio del tratamiento antiagregante en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular supera el riesgo de efectos secundarios. Es el caso de pacientes con angina estable crónica, infarto de miocardio previo, angina inestable, accidente vascular transitorio o ictus, en quienes se observa una reducción global de un 22% de todos los episodios vasculares. Sin embargo, en el caso de la utilización de antiagregantes en prevención primaria, las cosas no están claras, aunque el uso de la aspirina para la prevención primaria de los episodios cardiovasculares probablemente proporciona más ventajas que inconvenientes a los hombres con un



riesgo aumentado de enfermedad coronaria y a las mujeres con un riesgo aumentado de ictus isquémico, como reconoce la nueva guía clínica del US Preventive Service Task Force.

En el caso de los pacientes diabéticos, y en relación con el tratamiento antiagregante, hasta la fecha se consideraban como pacientes de alto riesgo y prácticamente todas las guías recomendaban el tratamiento preventivo con aspirina a todos los pacientes diabéticos como si fueran pacientes de prevención secundaria. Sin embargo, no había ningún ensayo clínico con aspirina específicamente en diabéticos, y toda la evidencia se basaba en análisis de subgrupos y extrapolaciones de otros estudios.

Recientemente se ha publicado el estudio POPADAD, ensayo clínico que compara aspirina (y antioxidantes) con placebo en pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica. De una manera resumida, se seleccionaron 1.276 pacientes de 40 o más años con diabetes tipo 1 o 2 y con índice tobillo brazo $\leq 0,99$. Se aleatorizaron 4 grupos: 100 mg aspirina + antioxidante, 100 mg aspirina + placebo, placebo + antioxidante, placebo + placebo. Se definieron dos variables principales: una variable combinada de muerte por enfermedad coronaria o ictus, infarto de miocardio o ictus no mortales, amputación de una extremidad inferior, y la otra, muerte por enfermedad coronaria o ictus. El tiempo de seguimiento fue de 6,7 años como promedio, y no se observaron diferencias significativas para ninguno de los dos resultados principales (ni para aspirina ni para los antioxidantes). Este estudio, sin embargo, se ha criticado por tener una muestra pequeña y, por tanto, una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias significativas entre ambos grupos.

El estudio JPAD, también realizado en pacientes diabéticos en prevención primaria en Japón, aun teniendo

una muestra más grande (2.539 pacientes), tampoco observó diferencias significativas en la variable principal de resultado (enfermedad coronaria fatal y no fatal, ictus fatal y no fatal, enfermedad arterial periférica) sino solamente una tendencia a su reducción, aunque en este estudio sí observaron diferencias significativas en la variable principal a favor de la aspirina en pacientes mayores de 65 años, o para la variable de mortalidad por eventos cardíacos o cerebrales. En este estudio, como ya ocurrió también en el POPADAD, se encontraron inesperadamente con que la incidencia de eventos observados (52 por 1.000 personas-año) fue un tercio de la incidencia esperada (17 por 1.000 personas-año), por lo que finalmente tampoco tuvo potencia para detectar diferencias con la variable principal como se definió. Lamentablemente, el estudio POPADAD (ni tampoco el estudio JPAD), aun estando muy bien realizado, no nos confirma la necesidad de utilizar (o no) aspirina en pacientes diabéticos.

Actualmente hay dos ensayos clínicos en marcha con aspirina en pacientes diabéticos (estudios ACCEPT-D y ASCEND) con muestras mucho más grandes (5.000 y 10.000 pacientes respectivamente) que son los que nos darán resultados definitivos al respecto.

Mientras tanto, debemos seguir las recomendaciones de las guías más recientes de prescribir aspirina (siempre y cuando no existan contraindicaciones) en prevención primaria en aquellos pacientes diabéticos con riesgo alto de padecer un evento cardiovascular, sobre todo en hombres mayores de 45 años con riesgo alto de padecer un infarto de miocardio, y en mujeres mayores de 55 años con riesgo alto de padecer un ictus isquémico. Para calcular el nivel de riesgo cardiovascular del paciente diabético podemos emplear las fórmulas del estudio Framingham que consideran la diabetes como un factor de riesgo más a sumar o bien las tablas SCORE,

teniendo en cuenta que el riesgo resultante de la tabla deberá ser multiplicado por 5 en mujeres y por 3 en varones respecto a un paciente no diabético. 🇪🇸

Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor S, Prescott R, Lee R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: 1.030-1.034.

Farkouh M, Fuster V. Diabetes and aspirin: beware of underpowered negative trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009; 6:1.

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(18): 2.134-2.141.

Wolff T, Miller T, Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 150(6): 405-410.