

En prevención primaria, bajas dosis de aspirina no disminuirían el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

In primary prevention, low doses of aspirin would not decrease the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes

Saito Y. Circulation 2017; 135:659-670

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del uso de aspirina a bajas dosis en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) para la prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Diseño, lugar y pacientes

Estudio observacional que refleja el seguimiento durante diez años de los pacientes del estudio JPAD¹ (Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes), ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, abierto y controlado, realizado en Japón, con el objetivo de evaluar la eficacia de la aspirina a dosis bajas en pacientes de 30 a 85 años con DM2 para la prevención primaria de eventos cardiovasculares (ECV) que había enrolado 2539 pacientes y finalizó en 2008, sin poder demostrar un beneficio neto de la aspirina.

Intervención

El grupo intervención (n= 1262) recibió aspirina en dosis de 81 ó 100 mg diarios, mientras que el grupo placebo (n: 1277) no recibió medicación. Los pacientes de ambos grupos continuaron con los tratamientos que estaban realizando.

Medición de resultados principales

El resultado primario estaba compuesto por: muerte súbita, muerte de causa coronaria, cerebrovascular o aortica; infarto de miocardio (IAM) no fatal; angina inestable o de reciente comienzo; accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico no fatal, o accidente isquémico transitorio (AIT). Para evaluar la seguridad de la aspirina y el riesgo de sangrado se registraron: sangrado gastrointestinal, ACV hemorrágico o sangrado de cualquier otro sitio. La medición de resultados primarios se realizó mediante un análisis por protocolo y el análisis de sensibilidad fue por intención de tratar. Los eventos hemorrágicos fueron analizados por intención de tratar, ya que los sangrados son la principal causa por la cual los participantes interrumpen el tratamiento.

Resultados principales

El seguimiento promedio total de los pacientes fue de 10,3 años (IC95% 10,2 a 10,5), y 1621 pacientes (64%) fueron seguidos hasta que presentaron su primer ECV o hasta el fin del estudio. Ver resultados en la tabla 1.

Tabla 1. resultados principales y secundarios en ambos grupos

Resultados	Grupo aspirina n=992	Grupo placebo n=1168	HR (IC 95%)
Primario	151	166	1,14 (0,91 a 1,42)
Secundarios			
Eventos coronarios	57	68	1,06 (0,74 a 1,49)
Eventos cerebrovasculares	61	72	1,06 (0,75 a 1,49)
Eventos vasculares	26	19	1,71 (0,95 a 3,14)
Muerte súbita	7	7	1,3 (0,45 a 3,8)

HR: Hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

El análisis de sensibilidad realizado por intención de tratar arrojó resultados similares: HR 1,01 (IC95% 0,82 a 1,25).

En el grupo que recibió aspirina se registraron 80 eventos hemorrágicos (6%), mientras que en el grupo placebo se registraron 67 casos (5%). En el análisis ajustado según edad, la presencia de hipertensión o el consumo de medicamentos antiulcerosos, también se encontró que dosis bajas de aspirina aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal HR 2,14 (IC95% 1,10 a 4,42), pero no se evidenciaron diferencias en relación al riesgo total de sangrados HR 1,22 (IC95% 0,88 a 1,69) o al riesgo de ACV hemorrágico: HR 0,71 (IC95% 0,32 a 1,55).

Conclusiones

No se pudo demostrar la eficacia de administrar dosis bajas de aspirina en la prevención primaria de ECV en pacientes con DM2, documentándose mayor incidencia de sangrados gastrointestinales.

Fuente de financiamiento: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón y Fundación Japonesa del Corazón.

Comentario

Si bien en poblaciones sin diabetes, pero con alto riesgo cardiovascular, varios estudios, habían documentado beneficios de la aspirina en prevención primaria; al igual que el JPAD¹, el estudio que hemos resumido no pudo demostrarlo en pacientes con DM2. De hecho, la Fuerza Norteamericana de Tareas de Servicios Preventivos (en inglés USPSTF) recomienda su administración en pacientes entre 50 y 59 años de edad que tengan un riesgo cardiovascular mayor al 10% y no tengan riesgo aumentado de sangrado⁷. Sin embargo, varios metaanálisis,^{8,9} han demostrado que, si lo comparamos con la población general, el beneficio de la aspi-

rina en prevención primaria cardiovascular es menor en pacientes con DM2, lo que podría estar asociado a disfunción plaquetaria, resistencia a la aspirina u otros factores aún desconocidos.

Conclusión de la comentadora

Este estudio ayuda a poner el foco en una práctica muy arraigada, casi automatizada, que muchas veces se realiza sin tener en cuenta los riesgos y beneficios que conlleva. Consideramos importante informar a los pacientes los potenciales riesgos y beneficios de esta intervención para que participen de la toma de decisión.

Yamila Mahumud [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Italiano de Buenos Aires. yamila.mahumud@hospitalitaliano.org.ar]

Mahumud Y. En prevención primaria, bajas dosis de aspirina no disminuirían el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. *Evid Act Pract Ambul.* 2018 21(2): 46-47. **Comentado de: Saito Y y col. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial.** *Circulation.* 2017 Feb 14;135(7):659-670. PMID: 27881565.

Referencias

1. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321:129-135.
2. Ridker P y col. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293-1304. doi: 10.1056/NEJMoa050613.
3. Thrombosis prevention trial: randomised 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: the Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet.* 1998;351:233-241.
4. Ogawa H y col; 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;300:2134-2141.
5. Xie M, y col. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS One.* 2014;9:e90286. doi: 10.1371/journal.pone.0090286.
6. Guirguis-Blake JM, y col. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:804-813. doi: 10.7326/M15-2113.
7. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016;164:836-845. doi: 10.7326/M16-0577.
8. De Berardis G, y col. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b4531.
9. Pignone M, Williams CD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:619-628. doi: 10.1038/nrendo.2010.169.



Obituario

Adiós a un amigo.

Hace unas pocas semanas se nos fue nuestro querido Agustín González Calbano, un médico cordobés a quien conocimos en los Congresos de la Federación Argentina de Medicina Familiar y General, donde compartimos con él varios años la tarea del Comité de Trabajos Científicos de dichos eventos.

Además de haber tenido el honor que que haya participado como comentarador de nuestra revista EVIDENCIA, lo vamos a recordar por su entusiasmo y por su actitud para ponerle el hombro a tareas que implican mucho esfuerzo y poco reconocimiento, como fue su titánico empuje para mantener funcionando y hacer crecer desde su lugar de trabajo (Bahía Blanca) a la revista Archivos de Medicina Familiar y General.

Gracias Agustín. Te vamos a extrañar.

