

## POSICIONAMENT GEDAPS 2010

### **Pregunta:**

Ha de ser tractat amb aspirina el pacient amb diabetis *mellitus* sense malaltia cardiovascular coneguda?

### **Introducció**

La indicació del tractament amb aspirina del pacient amb diabetis *mellitus* (DM) sense malaltia cardiovascular (CV) coneguda, es des de fa molts anys tema de debat.

Durant molts anys s'ha equiparat el risc de patir un esdeveniment CV d'un pacient amb DM al d'un pacient sense diabetis que ja ha patit un infart agut de miocardi (IAM). El metanàlisis de Bulugahapitiya et al **1** va demostrar que això no es cert i que els pacients amb DM i sense antecedents d'IAM tenen un risc 43% inferior de presentar un esdeveniment coronari (OR 0,56; IC 95%: 0,53 – 0,60) que els pacients no diabètics amb antecedents d'IAM. Després d'aquesta publicació s'ha posat en dubte l'abordatge terapèutic del pacient amb DM com el d'un pacient en prevenció secundària i especialment s'ha qüestionant d'indicació de l'aspirina en pacients sense malaltia CV coneguda.

Els resultats de tres metanàlisis publicats a l'any 2009 aporten noves dades a aquest debat.

### **Prevenió primària amb aspirina en el malaltia amb DM**

#### **1. Estudis randomitzats d'aspirina vs control realitzats únicament amb pacients amb DM:**

S'han publicat tres estudis realitzats únicament amb pacients amb DM i cap d'ells ha demostrat diferències significatives en els risc d'aparició d'esdeveniments CV entre els tractats amb aspirina y el grup control.

<b>ESTUDI/ ANY</b>	<b>PACIENTS EN L'ESTUDI I CARACTERÍSTIQUES</b>	<b>DOSIS ASPIRINA</b>	<b>SEGUIMENT I VARIABLE PRINCIPAL</b>	<b>RESULTATS</b>
<b>ETDRS ACA.2 (1992)</b>	n=3.711 DM1 y DM2. DM de llarga evolució (83% > 10 anys de evolució), retinopatia, ≥ 1 FRCV i 49% MCV prèvia.	650 mg/dia	5 anys Mortalitat total	No hi ha diferència de mortalitat per qualsevol causa, ni mort d'origen CV, o en variables com IAM fatal o no fatal.



<p><b>POPADAD<sup>3</sup></b> ACA doble cec, 2x2 (2008)</p>	<p>n=1.276 Diabètics &gt; 40 anys amb malaltia arterial perifèrica asintomàtica. ITB ≤ 0,99.</p>	<p>100 mg/dia</p>	<p>8 anys 1- IAM e ictus fatal+ IAM e ictus no fatal+ amputació per sobre del turmell 2- Mort o ictus</p>	<p>No s'observaren diferències estadísticament significatives en el risc de presentar algun esdeveniment CV (HR = 0,98; IC 95%: 0.76 - 1.26) en el grup aspirina vs placebo.</p>
<p><b>JPAD<sup>4</sup></b> ACA obert (2008)</p>	<p>n=2.539 DM2 sense Malaltia CV coneguda. Edat mitjana 65 anys, amb HTA (58%), xifres elevades de colesterol (53%) o alguna complicació microvascular (57%).</p>	<p>81- 100mgr/dia</p>	<p>4,37 anys IAM fatal y no fatal+ ictus fatal i no fatal+ malaltia arterial perifèrica</p>	<p>No hi han diferències significatives en el risc de patir un esdeveniment CV en ambdós grups (HR = 0,80; IC 95%: 0,58 - 1,10). De les variables secundàries analitzades, únicament es varen trobar diferències estadísticament significatives en la combinació de mortalitat coronària y cerebrovascular (HR = 0,10; IC 95% 0,01- 0,79), que va ser inferior en el grup tractat amb aspirina, però analitzades per separat les diferències no varen ser significatives. Analitzant els subgrups de diabètics ≥ 65 anys, el grup intervingut presentaven un menor nombre d'esdeveniments CV respecte als més joves (HR = 0,68; IC 95%: 0,46-0,99).</p>

ACA: assaig clínic aleatori. n: Població de l'estudi. DM: diabetis *mellitus*. FRCV: factors de risc cardiovascular. MCV: malaltia cardiovascular. IAM: infart agut de miocardi. CV: cardiovascular. ITB: índex turmell-braç. CI: cardiopatia isquèmica. HR: Hazard ratio.

## 2. Estudis randomitzats d'aspirina vs control amb una mostra amplia de pacients amb DM:

<b>ESTUDI/ ANY</b>	<b>PACIENTS EN L'ESTUDI I CARACTERÍSTIQUES</b>	<b>AM B DM</b>	<b>DOSIS ASPIRI NA</b>	<b>SEGUIMENT I VARIABLE PRINCIPAL</b>	<b>RESULTATS</b>
<b>Physicians Health Study (PHS)<sup>5</sup></b> ACA doble ceg (1989)	n=22.071 100% ♂ > 60 anys 25, 2% Diabètics 2% HTA 9,4% Fumadors 11%	441	325 mg/48h	5 anys Mortalitat CV	Redueix el risc d'IAM: (RR = 0,56; IC 95%: 0,45 – 0,70). Es beneficien més els ≥50 anys. Efectes similars en pacients amb diabetis (OR: 0,39, no es facilita l'IC del 95%). El risc de sagnat greu va ser superior en el grup tractat amb antiagregant: (OR= 1,71; IC 95%: 1,07-2,73) per el conjunt d'individus inclosos.
<b>Primary Prevention Project (PPP)<sup>6</sup></b> ACA obert amb disseny factorial 2x2. (2001)	n=4.495 42% ♂ > 60 anys 71% Diabètics 19% HTA 50% Fumadors 15%	103 1	100 mg/dia	3,7 anys Mortalitat total+ IAM no fatal+ ictus no fatal	El comportament del subgrup de diabètics va ser diferent al dels no diabètics. En els primers no es van observar diferències significatives en el risc de presentar un esdeveniment CV (RR = 0.91; IC 95%: 0.80 -1.03), ni mortalitat CV (RR = 0.95; IC 95%: 0.74 – 1.22), ni mortalitat total (RR = 0.95; IC 95% 0.85 – 1.06). Els autors comenten una possible resistència a l'efecte antiagregant de l'aspirina en els pacients amb diabetis per explicar els resultats.



<p><b>Women's Health Study (WHS)<sup>7</sup></b> ACA (2005)</p>	<p>n=39.876 100% ♀ &gt; 60 anys 10,3% Diabètics 2,6% HTA 25,9% Fumadors 13,1%</p>	<p>103 7</p>	<p>100 mg /48h</p>	<p>10,1 anys Mortalitat CV+ IAM fatal i no fatal+ ictus fatal i no fatal</p>	<p>L'únic punt final en el que el tractament antiagregant va demostrar un benefici va ser en l'AVC isquèmic, amb un efecte encara millor en el subgrup de diabètics (OR= 0,42; IC 95%: 0,22-0,82) que en la mostra general (OR: 0,76; IC 95%: 0,63-0,93) El risc d'hemorràgies greus va ser superior en el grup intervingut (OR = 1,40; IC 95%: 1,07- 2,52).</p>
---	---	------------------	------------------------	--	--

DM: diabetis mellitus. ACA: assaig clínic aleatori. n: Població d'estudi. HTA: hipertensió arterial. IAM: infart agut de miocardi. RR: risc relatiu. OR: odds ratio. CV: cardiovascular. ACV: accident cerebrovascular. FRCV: factor de risc cardiovascular.

### 3. Metanàlisis

A l'any 2009 es varen publicar tres metanàlisis realitzats amb els estudis esmentats:

<b>METANÀLISIS/ ANY 2009</b>	<b>ESTUDIS</b>	<b>PACIENTS AMB DM</b>	<b>RESULTATS</b>
<p><b>Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trial.<sup>8</sup></b> De Berardis et al</p>	<p>6 estudis (PHS, ETDRS, PPP, WHS, POPADAD, JPAD)</p>	<p>10.117</p>	<p>No es van trobar diferències estadísticament significatives en la reducció d'esdeveniments CV greus (5 estudis amb un total de 9584 participants; RR = 0.90; IC 95%: 0.81-1), mortalitat CV (4 estudis, n=8557; RR = 0.94; IC 95%: 0.72 -1.23), o mortalitat total (4 estudis, n=8557; RR = 0.93; IC 95%: 0,82 -1,05). Es va trobar una gran heterogeneïtat en l'anàlisi de l' IAM i de l'ictus. L'aspirina va reduir significativament el risc d'IAM en els homes (RR= 0.57, IC 95%: 0.34 - 0.94) però no en les dones (RR = 1.08, IC 95%: 0.71- 1.65; p = 0.056).</p>
<p><b>Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis.<sup>9</sup></b> Zhang et al.</p>	<p>7 estudis (PHS, ETDRS, HOT, PPP, WHS, POPADAD, JPAD)</p>	<p>11.618</p>	<p>No es varen trobar diferències ni en el risc d'aparició d'esdeveniments CV (RR= 0,92 ; IC 95%: 0,83 - 1,02), ni IAM (RR= 0,85; IC 95%: 0,65 - 1,11), ni ictus (RR= 0,83; IC 95%: 0,63 - 1,10), ni mortalitat total (RR= 0,95; IC 95%: 0,85 - 1,05). El risc de sagnat greu en el grup intervingut va ser superior (RR= 2,46; IC 95%: 0,70 - 8,61)</p>
<p><b>Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular</b></p>	<p>8 estudis (PHS, ETDRS,</p>	<p>11.634</p>	<p>No es varen trobar diferències significatives al comparar el benefici de l'aspirina entre els pacients amb DM ,</p>

<p><b>Events. A systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. 10</b> Calvin et al.</p>	<p>HOT, PPP, WHS, APLASA1, POPADAD, JPAD)</p>		<p>respecte als no diabètics per mortalitat, IAM e ictus isquèmic (RR=1.12; IC 95% 0,92-1,35), (RR=1,19; IC 95%: 0,82-1,17), <math>\gamma</math> (RR= 0,70; IC 95%: 0,25-1,97) respectivament. Els autors varen arribar a la conclusió que possiblement el benefici de l'aspirina es similar en els diabètics i en els no diabètics.</p>
--	---	--	--

DM: Diabetis mellitus. RR: risc relatiu. IC: interval de confiança. IAM: infart agut de miocardi. CV: cardiovascular.

### 3. Possibles explicacions de la falta d'evidència del benefici de l'aspirina en prevenció primària en el pacient amb DM

Actualment no disposem d'una evidència clínica suficient per aconsellar l'ús d'aspirina en prevenció primària en la població general.

En població diabètica les evidències a favor de la antiagregació son encara mes minses. Poden haver-hi diferents explicacions per aquest fet que podrien no ser excloents. La primera seria la qualitat metodològica de les revisions realitzades. Els autors dels tres metanàlisis, estan d'acord a l'hora de comentar les importants limitacions que tenen els seus treballs perquè els estudis inclosos presenten una gran heterogeneïtat. Els estudis difereixen en quan a la dosi d'aspirina, la durada del seguiment i les característiques dels participants, i molts d'ells presenten limitacions en la potencia estadística.

Un altre aspecte a valorar son els múltiples factors que poden intervenir en l'aparició de la malaltia CV, com poden ser els factors de risc CV, el seu grau con control, així com fàrmacs com les estatines i els IECA que no s'han tingut en compte en els estudis realitzats i per tant no poden ser avaluats tampoc en els metanàlisis.

També s'ha postulat la idea que els pacient amb DM presenti una idiosincràsia en la seva resposta a l'aspirina. S'han escrit molts articles esmentant la importància de la hiperglicèmia, l'hiperinsulinèmia, l'hiperreactivitat plaquetar i les alteracions en la coagulació sanguínia que presenten aquest pacients i que podrien conferir-les una resistència especial al fàrmac.

Per tots els que s'ha comentat fins aquí:

**En el moment actual no hi ha cap evidència que justifiqui la prescripció de l'aspirina en el pacient amb DM sense malaltia cardiovascular coneguda.**

Les intervencions que han de ser prioritzades en els pacients amb diabetis *mellitus* son el control de la pressió arterial, els nivells de colesterol, el control glucèmic i l'hàbit tabàquic.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis y col. *Diabetic Medicine* 2009; 26: 142-8.
- 2.- 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
- 3.- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840-a1890.
- 4.- 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;300:2134-41.
- 5.- 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.
- 6.- Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). *Lancet* 2001;357: 89-95
- 7.- 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.
- 8.- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b4531.
- 9.- C. Zhang, et al., Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis, *Diab. Res. Clin. Pract.* 2009,oi:10.1016/j.diabres. 2009.09.029.
- 10.- Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Patients With and Without Diabetes. *Diabetes Care* 2009,3212:2300-06