

Ácido acetilsalicílico en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2

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. *JAMA* 2008;300:2134-41.

Análisis crítico: **Gema Fernández Fresnedo**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Revisión metodológica: **Fernando García López**

NefroPlus 2009;2(1):52-53.

■ Tipo de estudio y seguimiento

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y abierto, en el que participaron 163 instituciones japonesas. La inclusión de pacientes comenzó en diciembre de 2002 y se completó en mayo de 2005. El seguimiento se hizo hasta abril de 2008. La mediana de seguimiento fue de 4,3 años.

■ Asignación

Aleatorización no estratificada mediante un sistema de tabla numérica aleatoria. El centro participante recibía los sobres de aleatorización por correo convencional.

■ Ética y registro

El estudio clínico fue aprobado por los comités de ética locales. Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los participantes previo al inicio del mismo. El estudio está registrado en *ClinicalTrials.gov*, número NCT00110448.

■ Enmascaramiento

Sin enmascaramiento y tras la inclusión, aleatorización a cada rama de tratamiento.

■ Pacientes

2.539 participantes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, con edades comprendidas entre 30 y 85 años, y sin historia de enfermedad cardiovascular. Los criterios de exclusión fueron: cambios en el electrocardiograma consistentes en descensos del segmento ST de origen isquémico, elevaciones del segmento ST u ondas Q patológicas, historia de enfermedad coronaria, o enfermedad cerebrovascular u otra enfermedad arteriosclerótica que precisara tratamiento, historia de fibrilación auricular, embarazo, uso de fármacos antiplaquetarios o antitrombóticos tipo aspirina, ticlopidina, cilostazol dipiridamol, warfarina, historia de hemorragia digestiva grave, disfunción hepática o disfunción renal, así como alergia a la aspirina.

■ Intervenciones

Los pacientes se asignaron aleatoriamente a dos ramas:

- 1.262 pacientes: recibieron 81 o 100 mg de aspirina una vez al día.
- 1.277 pacientes: grupo no-aspirina.

Las visitas del estudio se realizaron cada cuatro semanas. A los pacientes se les permitió usar cualquier tratamiento necesario. A los pacientes del grupo no-aspirina se les permitió usar antiplaquetarios o antitrombóticos en caso necesario y viceversa.

■ Variables del estudio

- Principal: cualquier evento cardiovascular definido como muerte súbita, muerte por enfermedad coronaria, cerebrovascular o patología aórtica, infarto agudo de miocardio no mortal, angina inestable, angina de esfuerzo de nueva aparición, ictus hemorrágico o isquémico no mortal, enfermedad vascular periférica o aórtica no mortal.
- Secundarias: cada una de las variables principales por separado y mortalidad global.
- Efectos secundarios: hemorragias gastrointestinales y cualquier otro acontecimiento hemorrágico distinto al ictus.

■ Estadística

El análisis primario se realizó mediante el tiempo hasta el evento e incluyó todos los pacientes aleatorizados participantes (intención de tratar).

■ Promoción

El estudio recibió financiación del *Ministry of Health, Labour and Welfare* de Japón, pero éste no tomó parte en el diseño del estudio, en la interpretación y el análisis de resultados, o en la preparación del manuscrito. Los autores declaran haber recibido honorarios por asesoramiento, conferencias, becas y apoyo financiero de diversos laboratorios.

RESULTADOS PRINCIPALES

Datos basales a la inclusión: las características basales de los pacientes al inicio, incluyendo los tratamientos para la

DM, la Hipertensión Arterial (HTA) y la dislipemia, fueron similares entre los dos grupos. La edad media global de los pacientes fue de 65 ± 10 años, y un 55% de ellos eran varones. La duración media de la DM era de 7,3 años en el

grupo aspirina y 6,7 años en el grupo no-aspirina. La DM estaba bien controlada en ambos grupos, con medias de hemoglobina glucosilada de $7,1 \pm 1,4\%$ en el grupo aspirina y de $7 \pm 1,2\%$ en el grupo no-aspirina. La prevalencia de HTA y de dislipemia fue de 58 y 53%, respectivamente. La Presión Arterial (PA) estaba bien controlada en los dos grupos, con medias de PA sistólica y diastólica de 136 ± 15 mmHg y de 77 ± 9 mmHg para el grupo aspirina, y de 134 ± 15 mmHg y 76 ± 9 mmHg para el grupo no-aspirina. Al final de estudio, 123 pacientes (10%) del grupo aspirina habían dejado de tomarla y el 0,7% en el grupo no-aspirina tomaban aspirina u otra medicación antiplaquetaria.

Variabes del estudio: ocurrieron un total de 154 eventos cardiovasculares. Respecto a la variable principal, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de estudio: 68 eventos (5,4%) en el grupo aspirina y 86 eventos (6,7%) en el grupo no-aspirina (HR, 0,80; IC 95%, 0,58-1,10; $p = 0,16$). La mortalidad combinada por enfermedad coronaria o ictus ocurrió en un paciente (un ictus) en el grupo aspirina y en 10 (5 infartos agudos de miocardio fatales y 5 ictus fatales) en el grupo no-aspirina (HR, 0,10; IC 95%, 0,01-0,79; $p = 0,0037$). En la tabla 1 se muestran los resultados de todas las variables secundarias analizadas.

Análisis por subgrupos: en los sujetos mayores de 65 años, la incidencia de eventos cardiovasculares fue significativamente más baja en el grupo de aspirina, 6,3 vs. 9,2% (HR, 0,68; IC 95%, 0,46-0,99; $p = 0,047$), y no se encuentra diferencia para los menores de 65 años. Sin embargo, un test formal para detectar la interacción de la edad no mostró un resultado significativo. El resto de

análisis por subgrupos (género, hipertensos, dislipémicos, etc.) tampoco mostró ninguna diferencia.

Seguridad: los problemas hemorrágicos consistieron en sangrado gastrointestinal en 12 pacientes del grupo aspirina y 4 del grupo no-aspirina, y hemorragia retiniana en 8 pacientes del grupo aspirina y 4 del grupo no-aspirina. Cuatro pacientes del grupo aspirina precisaron transfusión sanguínea por un evento hemorrágico grave, y ninguno en el grupo de no-aspirina. No hubo diferencias significativas cuando se analizaron los casos de hemorragia gastrointestinal e ictus hemorrágico conjuntamente.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En los pacientes diabéticos tipo 2, dosis bajas de aspirina administradas como prevención primaria no reducen el riesgo de eventos cardiovasculares.

CLASIFICACIÓN Y COMENTARIOS

Clasificación

Subespecialidad: diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Aspirina. Diabetes tipo 2. Ensayo clínico. Prevención primaria.

Clase de recomendación: IIb.

Nivel de evidencia: B.

■ Tabla 1

Resultados de todas las variables secundarias analizadas

Eventos	Grupo aspirina		N.º (%)	Grupo no-aspirina		HR (IC 95%), p
	N.º (%)	N.º por 1.000 personas-año		N.º por 1.000 personas-año		
Variable principal: todos los eventos	68 (5,4)	13,6	86 (6,7)	17,0		0,80 (0,58-1,10), 0,16
Mortalidad coronaria y cerebrovascular	1 (0,08)	0,2	10 (0,8)	2,0		0,10 (0,01-0,79), 0,0037
IAM mortal	0	0	5 (0,4)	1		
IAM no mortal	12 (1,0)	2,4	9 (0,7)	1,8		1,34 (0,57-3,19), 0,50
Angina inestable	4 (0,3)	0,8	10 (0,8)	2,0		0,40 (0,13-1,29), 0,13
Angina estable	12 (1,0)	2,4	11 (0,9)	2,2		1,10 (0,49-2,50), 0,82
Enfermedad cerebrovascular (mortal y no mortal)	28 (2,2)	5,6	32 (2,5)	6,3		0,84 (0,53-1,32), 0,44
Ictus mortal	1 (0,08)	0,2	5 (0,4)	1,0		0,20 (0,024-1,74), 0,15
Ictus no mortal						
Isquémico	22 (1,7)	4,4	24 (1,9)	4,6		0,93 (0,52-1,66), 0,80
Hemorrágico	5 (0,4)	1,0	3 (0,2)	0,6		1,68 (0,40-7,04), 0,48
AIT	5 (0,4)	1,0	8 (0,6)	1,6		0,63 (0,21-1,93), 0,42
Enfermedad arterial periférica	7 (0,6)	1,4	11 (0,9)	2,2		0,64 (0,25-1,65), 0,35

IAM: Infarto Agudo de Miocardio; AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

Comentarios de la revisora

The Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) ha sido realizado para examinar la eficacia de una dosis baja de aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tipo 2. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto, sin las ventajas del ensayo doble-ciego. Es uno de los ensayos en prevención primaria con mayor número de pacientes diabéticos incluidos.

Con la excepción de los eventos coronarios y cerebrovasculares mortales, ninguna de las variables primarias ni secundarias analizadas se redujo significativamente en el grupo de aspirina. En el grupo aspirina, en el grupo de sujetos mayores de 65 años, se observó una reducción significativa ($p = 0,04$) del 32% en la variable principal. Los beneficios en mortalidad cardiovascular se consiguieron a costa de un pequeño incremento del riesgo de sangrado gastrointestinal grave, pero no un exceso de hemorragias gastrointestinales y cerebrales mortales.

La interpretación de los resultados debe ser cuidadosa, ya que el número de eventos fue bajo (17 por cada 1.000 pacientes diabéticos), un tercio de los calculados inicialmente en el diseño del ensayo, basándose en estudios epidemiológicos previos realizados en Japón. Este hecho podría limitar el efecto que pretende demostrarse con la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares. Además, según comentan sus autores, el control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 en la práctica clínica en Japón ha mejorado en los últimos años, lo que ha podido contribuir a este menor número de eventos. Todo ello hace que sean necesarios más estudios para valorar la utilidad de la aspirina en prevención primaria.

CONCLUSIONES DE LA REVISORA

La decisión de prescribir aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 como prevención primaria debería hacerse de manera individualizada y tras una cuidadosa evaluación; se debe basar en el balance entre los beneficios esperados y el riesgo de episodios hemorrágicos graves. Asimismo, el efecto sumatorio de la terapia antiplaquetaria sobre la terapia estándar basada en antihipertensivos y estatinas en la prevención primaria debe seguir siendo explorado.

NOTAS CLÍNICAS

The American Diabetes Association recomienda el uso de aspirina como estrategia de prevención primaria en aquellos sujetos con DM con un riesgo cardiovascular aumentado, incluyendo a aquellos sujetos mayores de 40 años o a aquellos con factores de riesgo adicionales, como historia familiar de enfer-

medad coronaria o historia personal de HTA, tabaco, dislipemia o albuminuria.

Sin embargo, la evidencia de ensayos clínicos que apoyen esta recomendación es escasa. Está basada en la extrapolación de los datos de otros grupos de riesgo, más que en una revisión pertinente de los datos. De hecho, las principales Sociedades científicas europeas y americanas, en sus recomendaciones sobre el uso de aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos, son totalmente divergentes. También existen datos que podrían sugerir que la eficacia de la aspirina en pacientes diabéticos es sustancialmente menor que en individuos sin DM. Este ensayo representa el primer estudio prospectivo diseñado específicamente para evaluar el efecto de la aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 sin enfermedad cardiovascular. Si este trabajo añade algún dato nuevo en la eficacia de la aspirina para la prevención primaria de pacientes diabéticos o si debería considerarse una prueba definitiva sobre la menor eficacia de la aspirina en la población de diabéticos que en otros grupos riesgo, son cuestiones pendientes. Los últimos metaanálisis en la eficacia del tratamiento antiplaquetario en la prevención de los eventos cardiovasculares han mostrado claros beneficios en la población general, pero sin beneficios estadísticamente significativos en el grupo de diabéticos, resultados compatibles con los de este ensayo.

Por otro lado, este estudio tiene algunos problemas en cuanto a la posible generalización de sus resultados, como la baja tasa de eventos cardiovasculares. ¿Podrían estos resultados ser similares en una población de mayor riesgo cardiovascular? En este caso, ¿podrían los beneficios superar los riesgos en individuos con un riesgo cardiovascular similar al usual de la práctica clínica? Es más, las características epidemiológicas de la enfermedad cardiovascular en la población japonesa difieren de las de una población no japonesa. Por tanto, el papel de la terapia antiplaquetaria en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos es una cuestión pendiente y todavía debe ser dilucidada.

BIBLIOGRAFÍA

- Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007;28:1925-27.
- Buse JB, Ginsberg HN. American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162-72.
- Ryden L, Standt E, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the study of Diabetes. *Eur Heart J* 2007;28:88-136.