

Antiagregación y Diabetes. La evolución de las recomendaciones de la ADA

Las Guías de Práctica Clínica y los Documentos de Consenso de Expertos tienen como objetivo fundamental presentar un análisis crítico de la evidencia científica actual sobre un problema de salud, para facilitar a los médicos y a los pacientes la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas habituales.

Suelen ser documentos con una alta aceptación y gozan de una gran credibilidad porque las conclusiones y recomendaciones son realizadas de forma rigurosa y objetiva por expertos. Sin embargo, a veces, las guías pueden emitir recomendaciones en base a una evidencia no suficientemente sólida, o bien, hacer una interpretación sesgada de la evidencia. En el año 2007, cuando desde el Centro de Información de Medicamentos del Sacyl se publicó el Sacylite sobre antiagregación, se revisó esta situación en pacientes con diabetes, un tema de gran importancia clínica. Desde entonces hasta este momento se ha recogido la evidencia publicada, que se analiza en este documento, junto con la evolución de las recomendaciones de las sociedades científicas.

2007

¿Qué recomendaba la ADA en el año 2007 en relación a la antiagregación en diabetes?

El uso de AAS (75-162 mg/día) como prevención primaria en el siguiente caso:

- Pacientes **diabéticos** (no definen qué tipo de diabéticos) con aumento de riesgo cardiovascular (RCV), incluidos **aquellos mayores de 40 años o con factores de RCV** (historia familiar de enfermedad cardiovascular (ECV), hipertensión arterial (HTA), tabaco, dislipemia o albuminuria). **Recomendación tipo A.**
- Los pacientes < 30 años no han sido estudiados. La terapia con AAS no ha sido recomendada en pacientes < 21 años de edad debido al riesgo aumentado del Síndrome de Reye en esta población. **Recomendación tipo E.**

¿Qué referencias utilizaba la ADA para emitir las recomendaciones?

Esta recomendación está basada en los estudios ETDRS, PHS, PPP y HOT (estos últimos recogidos en el metanálisis de Hayden):

- **ETDRS:** único ensayo de antiagregación en pacientes diabéticos. Se observa una **reducción de infartos de miocardio (IM) y de mortalidad con el uso de AAS similar** a la encontrada en los estudios en **población general** (no diabéticos) en prevención primaria.
- **PHS** (subgrupo de diabéticos): el **beneficio** del tratamiento con AAS **es similar** en el grupo de diabéticos que en el de no diabéticos (0,39 vs 0,60; p=0,22).
- **HOT** (análisis del grupo de diabéticos): el **beneficio** del tratamiento con AAS en los eventos cardiovasculares (EVCV) mayores y en los IM fue **el mismo** en los grupos de pacientes con diabetes que en la población general del estudio.

Estos estudios se valoraron en el metanálisis de **Hayden** y en la U.S. Preventive Services Task Force (**USPSTF**).

¿Estaban las recomendaciones de la ADA suficientemente fundamentadas?

- Del análisis de los estudios anteriores, la única conclusión a la que se puede llegar es que **el beneficio del AAS en los pacientes diabéticos es similar al obtenido en la población general**. El uso de antiagregantes en prevención primaria (diabéticos o no) se ha de considerar en pacientes con riesgo cardiovascular alto. (Sacylite 2007- Antiagregación en prevención primaria y secundaria).
- Las **recomendaciones tipo A** deben estar basadas en **ensayos clínicos o metaanálisis**. La recomendación de **la ADA** es una interpretación particular de los estudios, por lo que dicha recomendación no parece adecuada; podría considerarse recomendación **tipo E** (no tipo A).
- **El corte de edad establecido para el tratamiento (40 años) no está justificado**. En realidad esta edad solo coincide con el criterio de inclusión del estudio PHS, y en este no se observa un mayor efecto beneficioso en los diabéticos que en la población general.

Por otro lado, **no se consideran los riesgos asociados al uso de AAS:** En todos los estudios se valoran los beneficios y riesgos del tratamiento y, como se muestra en el estudio de Hayden M, el **uso de AAS** está asociado a un **aumento de hemorragias digestivas del 70%**. El beneficio global del tratamiento aumenta a medida que aumenta el RCV basal del paciente y, **en pacientes con RCV alto, el balance beneficio riesgo es positivo, a diferencia de los pacientes con RCV bajo.**

¿Qué otros estudios y guías se habían publicado hasta el año 2007?

- **Metaanálisis de Sanmuganathan (2001):** este autor había realizado ya las mismas valoraciones anteriores y llegaba a la conclusión que **con el uso de AAS en prevención primaria sólo es seguro** en pacientes con riesgo de eventos coronarios **≥ 1,5% al año**; seguro pero con valor limitado, en riesgo coronario de 1% al año; e inseguro en riesgo de eventos coronarios de 0,5% al año (riesgo medido según tabla Sheffield).
- **Recomendaciones CKS (2007) de la antiagregación en prevención primaria en DM2:**
 - ≥ 50 años,
 - < 50 años con otros factores de RCV (síntomas de síndrome metabólico, fuerte historia familiar de ECV, hábito tabáquico, HTA, microalbuminuria).

Sin embargo, resalta la importancia de valorar **beneficios y riesgos** en estos pacientes:

- El beneficio potencial en población con alto RCV es menor que para la población con ECV.
- En pacientes con alto riesgo de toxicidad gastrointestinal (G-I) por la antiagregación, el beneficio-riesgo del tratamiento es incierto.
- **Guía SIGN (2007):** Recomienda antiagregación (AAS 75 mg/día) en DM2:
 - > 50 años,
 - < 50 años y RCV elevado.

La ADA en su documento de consenso sobre diabetes seguía proponiendo **la misma recomendación** (tipo A) de antiagregación en prevención primaria pero especifica el tipo de diabéticos (**tipo I o tipo II**), ya que en 2007 no se especificaba, y además añade que no se recomienda por debajo de 30 años, debido a lagunas en la evidencia sobre el beneficio.

Sin embargo, los resultados de los **nuevos estudios** publicados no conseguían demostrar claramente la eficacia de antiagregación en diabéticos:

- **Estudio POPADAD:** valora la antiagregación en pacientes con DM1 o 2, > 40 años y con enfermedad arterial periférica. **No se observaron diferencias significativas** entre los grupos tratados (AAS 100 mg/día con o sin antioxidante) y los grupos placebo en la variable principal combinada ni en la variable muerte por ECV o ictus. Tampoco se encontraron diferencias en las variables secundarias analizadas.
- **Estudio JPAD:** valora la antiagregación en prevención primaria en DM2. Incluye pacientes con edades entre 30 y 85 años. **No se observaron diferencias** en la variable principal combinada (eventos ateroscleróticos) ni en las variables por separado entre el grupo tratado (AAS 81-100 mg/día) y el placebo. Sólo se observaron diferencias en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años y en la variable mortalidad cerebrovascular y coronaria. Sin embargo, los autores concluyen que la antiagregación no reduce el riesgo de ECV en los pacientes del estudio.

Las **guías** de referencia en este año plantean un abordaje más prudente que la ADA:

- **Guía de diabetes del MSC:** recomienda valorar el beneficio (reducción ECV) y el riesgo (aumento de hemorragia y toxicidad G-I) a la hora de iniciar antiagregación en pacientes con DM2 en prevención primaria. Los beneficios de la antiagregación son directamente proporcionales al RCV basal, de forma que los pacientes de mayor RCV son los que más se benefician del tratamiento.
- **Guía NICE:** recomienda la antiagregación (AAS 75 mg/día) en pacientes con DM2 en las siguientes situaciones:
 - ≥ 50 años y con TA > 145/90.
 - < 50 años con factores de RCV (síntomas de síndrome metabólico, fuerte historia familiar de ECV, hábito tabáquico, HTA, microalbuminuria).

La ADA sigue estableciendo los mismos criterios respecto a la edad, pero la recomendación de **tipo A** pasa a **tipo C**.

Los tres metanálisis publicados en este año tampoco identificaron un beneficio claro de la antiagregación en estos pacientes:

- **Metaanálisis de Calvin:** incluye los estudios citados anteriormente (ETDRS, PHS, JPAD, POPADAD, etc). Compara el beneficio del tratamiento antiagregante entre pacientes con y sin diabetes y los resultados sugieren que es similar: no se observaron diferencias significativas en las variables analizadas (mortalidad, IAM e ictus) entre los dos grupos.
- **Metaanálisis de De Berardis:** incluye también los estudios anteriores. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de ECV mayores ni en la mortalidad CV ni en mortalidad por otras causas, entre el grupo tratado con antiagregante y el placebo. Solo se observó beneficio en la reducción del IM en el subgrupo de varones. Este metanálisis sugiere que el beneficio de aspirina en la prevención primaria de ECV o muerte en población con diabetes puede ser menor que en otras poblaciones de riesgo.
- **Metaanálisis Antitrombotic Trialists Collaboration (ATC):** No se observan beneficios netos de la antiagregación en el subgrupo de pacientes diabéticos en prevención primaria. Tampoco se observaron diferencias entre los subgrupo de diabéticos y no diabéticos en los eventos.

¿Qué recomienda la ADA en el año 2010 en relación a la antiagregación en diabetes?

- Considerar la terapia antiagregante con AAS (75-162 mg/d) como prevención primaria en aquellos pacientes con DM1 o 2 y RCV elevado (RCV 10 años > 10%). Esto incluye a los hombres > 50 años o mujeres > 60 años que tienen al menos otro factor de riesgo adicional mayor (historia familiar de ECV, hipertensión, tabaco, dislipemia o albuminuria) (**Recomendación tipo C**).
- No hay suficiente evidencia para recomendar AAS para la prevención primaria en pacientes de bajo riesgo, varones < 50 años o mujeres < 60 años sin otros factores de riesgo (**Recomendación C**).

¿Cuáles han sido los cambios relevantes de la ADA 2010 respecto a los años anteriores?

- Requisito: la edad ya no es un requisito suficiente para antiagregar a pacientes con diabetes en prevención primaria. Es necesario tener otros factores de RCV.
- Tipo de pacientes: se incluyen los pacientes **diabéticos tipo I y II** (anteriormente no se especificaba el tipo de diabetes: ADA 2007).
- Límite de edad de los pacientes: **hombres > 50 años y mujeres > 60 años** (anteriormente eran hombres o mujeres > 40 años).
- Cuantificación del RCV: se especifica que el **RCV 10 años > 10%** (anteriormente se incluían a los pacientes con factores de RCV, sin especificar exactamente dicho riesgo).
- La recomendación actual es una **recomendación C**. La recomendación previa empezó siendo A, pero en el 2009 ya pasó a ser tipo C.

Están pendientes de publicar los estudio **ASCEND** y **ACCEPT-D**, que incluyen más de 15.000 participantes y pueden ayudar a clarificar el papel de la aspirina en la prevención primaria de la enfermedad CV en la población diabética.

CONCLUSIONES

1. La antiagregación en prevención primaria en pacientes diabéticos es un tema muy controvertido, y a lo largo del tiempo se han realizado diferentes recomendaciones.
2. El beneficio de la antiagregación en estos pacientes aumenta en la medida que se incrementa el RCV basal de los mismos. Por tanto, es preciso evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento.
3. La presencia de diabetes y edad avanzada, por sí solas, no justifican el tratamiento antiagregante. Es preciso que se asocien factores de riesgo cardiovascular (según la recomendación de la ADA 2010: RCV 10 años >10%).
4. Es importante seleccionar adecuadamente los candidatos a la antiagregación, ya que una mala selección puede suponer un balance beneficio/riesgo negativo y provocar efectos adversos.
5. Las guías y documentos de consenso son una fuente de evidencia muy importante y apreciada. Sin embargo, en ocasiones, conviene ser crítico con las recomendaciones que en ellas figuran, principalmente cuando suponen cambios importantes en el abordaje de patologías frecuentes y que muestran discrepancias con otras fuentes (metaanálisis, ensayos clínicos, etc).