

Uso de aspirina para la prevención primaria de ECV en diabetes: recomendaciones de las asociaciones americanas

Debido a la magnitud del problema de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con diabetes y **las pruebas contradictorias que se han publicado acerca de la eficacia de la aspirina para la prevención primaria en este grupo**, la American Diabetes Association (ADA), la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology Foundation (ACCF) convocaron a un grupo para revisar y sintetizar la evidencia disponible y utilizar esta información para crear recomendaciones actualizadas. Las preguntas que abordaron fueron las siguientes:

1. ¿Cuál es la evidencia con respecto a la aspirina para la prevención inicial de eventos cardiovasculares en personas con diabetes?
2. ¿Cómo conciliar los resultados de los diferentes ensayos clínicos de prevención primaria?
3. ¿Cuáles son los riesgos de la aspirina y si éstos son similares o diferentes para las personas con diabetes, en comparación con no diabéticos?
4. ¿Qué sabemos sobre la dosis recomendada o rango de dosificación?
5. ¿Cómo podemos integrar los beneficios y riesgos potenciales de la aspirina para determinar qué pacientes con diabetes deben recibir aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares?
6. ¿Cuáles son las necesidades para futuras investigaciones?

El grupo concluyó que, aunque en la actualidad los ensayos clínicos sobre el efecto de la aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en los adultos con diabetes han llegado a resultados contradictorios, en general **sugieren que la aspirina reduce modestamente el riesgo de eventos**

cardiovasculares. Por ahora, con los datos que se tienen, han publicado en Diabetes Care¹ las siguientes recomendaciones:

- A dosis bajas (75-162 mg/día) el uso de aspirina para la **prevención primaria es razonable para los adultos con diabetes y sin antecedentes de enfermedad vascular que se encuentran en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (riesgo CV a 10 años >10%) y que no están en mayor riesgo de hemorragia**. Los adultos diabéticos con mayor riesgo CV incluyen la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años que tienen uno o más de los siguientes factores adicionales de riesgo: tabaco, hipertensión, dislipemia, antecedentes familiares de ECV prematuros y albuminuria.
- **La aspirina no debería ser recomendada para la prevención de ECV en adultos con diabetes y bajo riesgo CV** (hombres menores de 50 años y mujeres menores de 60 años sin factores adicionales importantes de riesgo CV o con riesgo a 10 años <5%) **ya que los posibles efectos adversos de una hemorragia contrarrestar los beneficios potenciales**.
- A dosis bajas (75-162 mg/día) el uso de aspirina para la **prevención primaria podría ser adecuada para las personas diabéticas con nivel intermedio de riesgo CV** (pacientes más jóvenes con uno o más factores de riesgo, o pacientes sin factores de riesgo, o pacientes con riesgo CV a 10 años entre 5-10%) **hasta que se disponga de nuevos datos**.

[1. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People with Diabetes. Diabetes Care 2010 33:6:1395-1402](#)

Duración de la terapia antiagregante dual en pacientes con "stents" farmacoactivos

La duración óptima del clopidogrel más allá del año de tratamiento no ha sido todavía establecida. Según un reciente estudio publicado en NEJM¹, **extender la terapia dual antiagregante (TDA) con clopidogrel y aspirina (AAS) más allá de 12 meses no mejora los resultados frente a la terapia con aspirina sola**.

En el estudio se analizan conjuntamente los resultados de dos ensayos clínicos (REAL-LATE y ZEST-LATE) que incluyen 2701 pacientes con "stents" farmacoactivos y que habían estado libres de eventos cardiovasculares o hemorrágicos tras 12 meses de tratamiento con TAD.

Tras ese periodo los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir clopidogrel (75 mg/día) con aspirina (100-200mg/día) o aspirina sola. Como objetivo primario se valoró la variable combinada "infarto de miocardio o mortalidad por causas cardiacas". El seguimiento medio fue de 19.2 meses.

Los resultados mostraron un riesgo acumulado a los dos años en la variable principal de 1.8% en la TDA y de 1.2% con la aspirina sola (HR 1.65; IC95% 0.8-3.36, p=0.17). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias aunque las combinadas por IAM, ictus o mortalidad total y por IAM, ictus o mortalidad cardiovascular se incrementaron de manera no significativa en el grupo de TDA.

Debido que la tasa de eventos fue menor de lo esperado, **los resultados deben interpretarse con precaución** y esperar a que sean confirmados o no por otros ensayos clínicos en curso como el DAPT (Dual Antiplatelet Therapy study)².

[1. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents. N Engl J Med 2010. 362: 1374-1482](#)

[2. The Dual Antiplatelet Therapy study: critical path drives unique collaboration to improve patient safety. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration \(<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/SpotlightonCPIProjects/ucm171900.htm>\)](#)

Estudios epidemiológicos sobre IBP y riesgo de fracturas

La FDA ha emitido una nota informativa, dirigida a los profesionales¹ y a la población² en general, anunciando que se están revisando las fichas técnicas de los inhibidores de bomba de protones (IBP), para incluir nueva información de

seguridad sobre el posible incremento de riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna al usar IBP. Se ha publicado los datos de los siete estudios epidemiológicos (algunos ya comentados en el boletín HL de febrero 2009³).

| ESTUDIO | PERIODO ESTUDIO | POBLACIÓN | RESULTADOS |
|------------------|--|---|---|
| Vestergaard 2006 | 1/1/2000-31/12/2000 | 124.655 casos con fractura 373.962 controles emparejados Fuente: Base de datos sanitaria de Dinamarca | Uso de IBP en último año En general, riesgo de fractura, Odds Ratio (OR) = 1,18 (IC95%, 1,12-1,43) Riesgo de fractura de cadera, OR = 1,45 (IC 95%, 1,28-1,65) Riesgo de fractura de la columna, OR = 1,60 (IC 95%, 1,25- 2,04) Riesgo de fractura en el antebrazo, OR = 0,95 (0,82- 1,11) No encuentran relación dosis-respuesta entre consumo de IBP y el riesgo de fractura |
| Yang 2006 | 1987-2003 | 13.556 casos con fracturas 135.386 controles emparejados Edad: ≥ 50 años Fuente: UK/GPRD | Riesgo de fractura de cadera, con el uso de IBP > 1 año Odds Ratio ajustada (ORa) ± = 1,44 (IC 95%, 1,30-1,59) Riesgo de fractura de cadera aumenta con el uso de altas dosis de IBP durante > 1 año: ORa = 2,65 (IC 95%, 1,80-3,90) El riesgo de fractura de cadera aumenta conforme se prolonga el tratamiento con IBP: 1 año, ORa = 1,22 (IC 95%, 1,15 -1,30) 4 años, ORa = 1,59 (IC 95%, 1,39-1,80) |
| Targownik 2008 | 1996-2004 | 15.792 casos con fracturas 47.289 controles emparejados Edad: ≥ 50 años Fuente: PHDR / 3 de Manitoba, Canadá | Riesgo de fractura de cadera, muñeca, fracturas de la columna con el uso de IBP ≥ 7 años: Odds Ratio ajustada (ORa) ≠ = 1,92 (IC 95%, 1,16 - 3,18) El riesgo de fractura de cadera aumenta con la duración del tratamiento: ≥ 5 años, ORa = 1,62 (IC 95%, 1,02-2,58) ≥ 6 años, ORa = 2,49 (IC 95%, 1,33 -4,67) ≥ 7 años, ORa = 4,55 (IC 95%, 1,68-12,29) |
| Kaye 2008 | 1995-2005 | 1.098 casos con fracturas 10.923 controles emparejados Edad: 50-70 años Fuente: UK/GPRD | RR de fractura de cadera = 0,9 (IC 95%, 0,7-1,11) (se excluyeron del análisis a los pacientes con riesgo de fractura) El riesgo de fractura de cadera no se relacionó con un mayor número de recetas de IBP |
| Corley 2010 | 1995-2007 | 33.752 casos con fracturas 130.471 controles emparejados Edad: ≥ 18 años Fuente: KPNC / California, EE.UU | Riesgo de fractura con ≥ 2 años de uso IBP y 1 factor de riesgo Odds Ratio (OR) = 1,30 (IC 95%, 1,21-1,39) factores o riesgos: el abuso del alcohol, artritis, diabetes, enfermedad renal, los glucocorticoides, la enfermedad cerebrovascular, demencia, epilepsia, trastorno de la marcha, hemiplejía, psicosis, el tabaquismo, la deficiencia visual, ansiolíticos El riesgo de fractura aumenta con la dosis más alta de IBP:(Dosis = cantidad de pastillas por día > 1,5) OR = 1,41 (95% CI, 1,21 a 1,64) El riesgo de fractura no siempre aumenta con la duración más larga de uso |
| Yu 2008 | Mujeres: 7,6 años promedio de seguimiento Hombres: 5,6 años promedio de seguimiento | Mujeres (4.574 no IBP, 234 si IBP) Hombres (4.920 no IBP, 487 si IBP) Edad: ≥ 65 años Fuente: MROS/SOF | Riesgo de fractura de cadera: Mujeres: riesgo relativo ajustado (ARR) ≠ = 1,16 (IC 95%, 0,80- 1,67) Hombres: ARR = 0,62 (IC 95%, 0,26 - 1,44) Riesgo de fractura no espinal: Mujeres: ARR = 1,34 (IC 95%, 1,10-1,64) Hombres: ARR = 1,21 (IC 95%, 0,91-1,62) |
| Gray 2010 | 7,8 años promedio de seguimiento | 2.831 usuarios de IBP 127.756 no usuarios IBP Post-menopausia: mujeres entre los 50 - 79 años Fuente: WHI OS / Riesgo WHI CT | Riesgo total de las fracturas, Ratio ajustadas de peligro (AHR) ≠ = 1,25 (IC 95%, 1,15-1,36) Riesgo fractura de cadera, AHR = 1,00 (IC 95%, 0,71-1,40) Riesgo fractura de la columna, AHR = 1,47 (IC 95%, 1,18 a 1,82) Riesgo fractura de muñeca, AHR = 1,26 (IC 95%, 1,05-1,51) No hay datos consistentes de riesgo de fractura con la duración del uso |

Vistos los resultados y dada la incertidumbre, conviene recordar que los IBP podrían no ser fármacos tan "protectores" como podrían parecer. Recordemos además que no están exentos de interacciones⁴, muy polémicas y comentadas no hace mucho.

En julio 2009 publicamos el incremento de consumo de IBPs en España en los últimos años, cifras obtenidas de la publicación Inf Ter Sist Nac Salud⁵, comentando que en 2008, en torno a uno de cada 10 españoles consumían un IBP.

Esta alerta de la FDA y las cifras de utilización en nuestro país, nos deben hacer reflexionar en las consultas sobre la indicación y utilización correcta de los IBP. **¿Realmente nuestro paciente necesita un IBP? Si es afirmativo, recordemos prescribir la mínima dosis eficaz, en indicaciones aprobadas y reevaluar de forma periódica la necesidad de seguir el tratamiento.**

1. Food and Drug Administration (FDA). Possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. May 2010.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>

2. FDA. Possible increased risk of bone fractures with certain antacid drugs. May 2010

<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm213240.htm>

3. **Inhibidores de la Bomba de Protones y posible riesgo de fracturas osteoporóticas. Hemos leído 2009; 4(2)**

4. FDA. Follow-Up to the January 26, 2009, Early Communication about an Ongoing Safety Review of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) and Omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). Nov 2009 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190784.htm>)

5. **García del Pozo J. Estudio de la utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Inf Ter Sist Nac Salud 2009;33:49-54**