

EDITORIAL**PREVENCIÓN PRIMARIA, ASPIRINA Y DIABETES****Ignacio Balaguer Vintró**

El cambio de las relaciones entre diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares se ha resumido en pocas palabras: «La diabetes ha pasado de ser una enfermedad metabólica a ser una enfermedad cardiovascular de origen metabólico»¹. El estudio de Framingham² mostró desde la primera publicación que la diabetes era factor de riesgo de la cardiopatía isquémica. En su guía del año 2002 la American Heart Association³ aceptó que los diabéticos sin cardiopatía coronaria tienen el mismo riesgo de accidente coronario agudo que los sujetos no diabéticos que ya han sufrido un infarto. Por tanto no debe sorprender que la diabetes se homologue con la enfermedad coronaria y la prevención en los diabéticos se proponga como prevención secundaria de la cardiopatía coronaria. La aspirina había dado resultados favorables en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. Creo que la suma de ambas convicciones fue el motivo para la decisión en 1997 de la American Diabetes Association de recomendar el uso de aspirina a todos los diabéticos a partir de los 41 años. Esta recomendación fue ampliamente aceptada y difundida entre los médicos clínicos que cuidan de los diabéticos. John A Colwell del **Diabetes Center** de la Universidad de South Caroline⁴ reafirma en el año 2003 que la aspirina es apropiada para la prevención pri-

maria de los eventos cardiovasculares en la población con alto riesgo, incluyendo a las personas con diabetes y lo reafirma el año siguiente al responsabilizarse de la revisión del documento de la American Diabetes Association⁵. Para no perder la perspectiva de la propuesta conviene recordar que pocas páginas más adelante, la American Diabetes Association⁶ pone énfasis en la albuminuria como marcador del aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular de los diabéticos y que el hallazgo de microalbuminuria es indicación para una intervención agresiva sobre la dislipemia.

La inclusión de todos los diabéticos en la prevención con aspirina se debe al convencimiento de que el trastorno metabólico es la causa de la mayor frecuencia de enfermedad coronaria, accidentes vasculares cerebrales y enfermedad arterial periférica en los diabéticos y se discute si el pronóstico mejora en la diabetes controlada adecuadamente. Se defiende la hipótesis que la diabetes aumenta el riesgo bien por sí misma o por la hiperglicemia. La aspirina inhibe la síntesis del tromboxano A en las plaquetas por la acetilación irreversible de un residuo de serina en la posición 529 de la ciclooxigenasa de las plaquetas (COX-1). Es posible que las variaciones alélicas del gene del COX-1 u de otros genes que afectan la biosíntesis de las prostaglandinas puedan explicar la falta de respuesta en determinados casos a la aspirina⁷. La aspirina a baja dosis induce a las pocas semanas lesiones gastrointestinales

Correspondencia:
Ignacio Balaguer Vintró
Pi i Margall 19. 08024 Barcelona
2297ibv@comb.es

semejantes a las observadas con dosis superiores o con otros antiinflamatorios no esteroideos⁸. Parece obvio que en la indicación de la aspirina en prevención primaria no debe olvidarse este aumento del riesgo y es necesario colocarlo como contrapartida del número de eventos cardiovasculares evitados.

Cuando se publicó la recomendación de la **American Diabetes Association** no existían estudios definitivos en prevención primaria, es decir, antes que aparezca clínica cardiovascular, y menos todavía en los subgrupos de sujetos diabéticos, y tampoco existen actualmente estudios que sean aceptados sin discusión. Las investigaciones publicadas sólo contienen un limitado porcentaje de personas diabéticas y otro serio problema de los estudios de prevención primaria es el número reducido de eventos en intervenidos y controles, agravado por la edad relativamente poco avanzada habitual de la mayoría de los participantes en este tipo de estudios, lo que se aleja de la realidad clínica en la que se tratan pacientes de más edad y que presentan más eventos cardiovasculares.

En el último año han aparecido tres publicaciones. La de Ridker⁹ que aporta la experiencia en mujeres, el CHARISMA¹⁰ y un meta-análisis que selecciona seis ensayos¹¹. El CHARISMA dirigido por Eric J Topol de la Cleveland Clinic con más de quince mil participantes con clínica cardiovascular o riesgo elevado procedentes de 32 países incluye casi la mitad de diabéticos en el grupo con alto riesgo sin clínica, es decir en prevención primaria no se vieron beneficios de las dosis bajas de aspirina solas o con clopidogrel. Berger de la Duke University, con varios miembros del Instituto de Ricerche Farmacologiche de Milán y Brown de la Universidad del Estado de Nueva York, revisan todas las publicaciones, separan seis ensayos, confirman la disminución de los infartos en los hombres y de los accidentes vasculocerebrales isquémicos en las mujeres, pero sin cambios en la mortalidad car-

diovascular y en la mortalidad total. No hay ningún comentario específico sobre los diabéticos. Ridker y col. aprovechan su experiencia en la administración de 100 mg a días alternos de aspirina a mujeres, entre las que hay muy pocas diabéticas, para compararlo con los resultados de una serie de estudios de prevención primaria en hombres. En el editorial acompañante, Levin¹² señala las diferencias considerables entre los diferentes tipos de estudio.

En el consenso de 2002, liderado por la American Heart Association³ se recomiendan 75 a 150 mg de aspirina para las personas con alto riesgo, especialmente aquéllas con al menos 10% de eventos coronarios en diez años. Se indican claramente las contraindicaciones como la intolerancia a la aspirina y el riesgo de hemorragia gástrica. En la misma fecha la US Preventive Services Task Force señala que la decisión de tomar aspirina en prevención primaria debe estar también influida por las preferencias del paciente¹³.

La Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades europeas¹⁴ recomiendan que en prevención primaria solo se intervenga cuando el riesgo en diez años es por lo menos de 10% de eventos cardiovasculares mortales. Esta misma Task Force aconseja la aspirina u otros modificadores de las plaquetas virtualmente en todos los pacientes diabéticos cuando ya han presentado enfermedad cardiovascular clínica. En su adaptación en España¹⁵ también se recomienda la aspirina u otros agregados antiplaquetarios en prácticamente todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares. No puede olvidarse, como lo señala esta guía, que el riesgo es inferior en la población de los países del sur de Europa en comparación con las del norte y oeste de Europa.

En el artículo publicado en este número¹⁶ se exponen detalladamente la metodología y los resultados de los ensayos de prevención primaria con dedicación preferente a lo indi-

cado para los participantes con diabetes y se concluye proponiendo que antes de aceptar la recomendación de dar aspirina como prevención primaria se lleve a cabo un ensayo de casos y controles incluyendo solo a sujetos diabéticos. Este proyecto de ensayo en diabéticos tiene el riesgo de ser motivo para que no se aprovechen al máximo las oportunidades que ofrecen nuestros actuales conocimientos para la prevención cardiovascular de los diabéticos. Con la excusa de la necesidad de disponer de los resultados de este estudio se pueden aminorar las actividades para reducir los restantes factores de riesgo en los pacientes diabéticos y los esfuerzos realmente muy útiles dirigidos a retardar la aparición de la diabetes clínica, para lo cual se sabe que es útil su prevención por el control del sobrepeso. También debemos preguntarnos si en la actualidad alguna otra medida pueda ser superior a la aspirina en prevención primaria. Los resultados de prevención primaria con estatinas probablemente abren nuevas posibilidades.

Después de releer las guías y recomendaciones que he citado, puede confirmarse que se recomienda las dosis bajas de aspirina en los diabéticos por la muy frecuente presencia de otros factores de riesgo coronario, pero en el diabético sin otros signos, es decir no hipertenso y con lípidos normales, la recomendación de dar dosis bajas de aspirina sólo es admisible si creemos que el diabético, por el hecho de serlo ya es un paciente coronario. Como conclusión práctica acepto la propuesta de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades¹⁴ de plantear la indicación de aspirina a dosis bajas cuando a la diabetes se asocien otros factores de riesgo. Para la diabetes sin ningún otro factor de riesgo, creo que el tratamiento permanente con aspirina u otro antiagregante plaquetar es una indicación no justificada. Conviene insistir que cuando el médico proponga la aspirina no debe olvidar nunca sus contraindicaciones. La American Diabetes Association en 2004⁵ las enumeraba en detalle: alergia al ácido acetil salicílico, tendencia a san-

grar, hemorragia gastrointestinal reciente, tratamiento anticoagulante y hepatitis activa. Conviene recordar que las dosis bajas de aspirina presentan las mismas alteraciones de la mucosa gastrointestinal que las dosis altas y que los excelentes resultados de los inhibidores de la bomba de protones no justifica se prescinda de las contraindicaciones de la administración de aspirina a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palomo L, Márquez-Calderón S, Ortún V, Benavides FG. Modelos de enfermedad en el mundo desarrollado. *Gac San* 2006; 20, supl 1: 2-9.
2. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerosis disease. Cambridge: Mass, Harvard University Press; 1954.
3. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA Science advisory and Coordinating Committee. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
4. Colwell JA. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetics. *Diabetes Care* 2003; 26: 3349-52.
5. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 suppl 1: 72-3.
6. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: 79-83.
7. Muench A, Zoldhelyi P. Genetic of atherothrombotic disease. En *Atherothrombosis and coronary artery disease*. Ed V Fuster, EJ Topol, EG Nabel. Filadelfia: Lippincott Williams Wilkins 2005: 373-388.
8. Lanás A, Fernández A. ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis bajas de aspirina de forma crónica? *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1361-64.
9. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JME, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *NEJM* 2005; 352: 1293-04.

10. Bhatt DL, Fox KAA, Werner Hacke ChB, Berger PB, Black HR, Boden WE et al for the CHARISMA investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *NEJM* 2006; 354: 1706-17.
11. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown D. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. A sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-13.
12. Levin RI. The puzzle of aspirin and sex. *NEJM* 2005; 352: 1366-68.
13. US Preventive Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157-60.
14. Pocket Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Society of Cardiology; 2003.
15. Tercer Grupo de Trabajo de la Sociedades Europeas y otras Sociedades sobre Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 439-56.
16. Maciá Bobes C, Ronzón Fernández A, Fernández García E. La prevención primaria con aspirina de las enfermedades cardiovasculares en personas diabéticas. Revisión de las pruebas disponibles. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 613-620.