



## Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus

**Sr. Editor:** Recientemente, Esmatjes et al<sup>1</sup> publicaban un original en el que se informaba de la prevalencia del consumo de ácido acetilsalicílico para la prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos afiliados a la Asociación de Diabéticos de Cataluña. El estudio consistía en una encuesta a los citados pacientes, de los cuales contestaron 1.735. En esa muestra, los autores obtuvieron que el 21% tomaba ácido acetilsalicílico (un 53% en prevención secundaria y el 14% en prevención primaria). Desde hace unos años venimos desarrollando un proyecto (de nombre BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria) que consiste en crear una base de datos que agregue la información clínica relevante procedente de pacientes que son atendidos por médicos de atención primaria con la consulta informatizada<sup>2</sup>. Actualmente se están desarrollando los trabajos de validación y por eso nos ha interesado contrastar los datos ofrecidos por el estudio de Esmatjes et al con los registrados en BIFAP. A fecha de hoy, BIFAP recoge datos procedentes de unos 400 médicos de atención primaria correspondientes a 11 comunidades autónomas. La población cubierta por BIFAP supera ligeramente el medio millón de personas. Hemos identificado a 24.751 personas con diagnóstico de diabetes y edades comprendidas entre 18 y 100 años. El 19,5% de los pacientes tenía recetas de ácido acetilsalicílico registradas, cuya indicación reflejaba cardioprofilaxis primaria o secundaria. En el subgrupo de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, un 50,1% tomaba ácido acetilsalicílico, mientras que en el resto de los pacientes diabéticos el consumo era del 11%. Para prevención primaria, no se apreciaban diferencias en el consumo por sexo: el 10,7% en los varones y el 11,2% en las mujeres. En prevención secundaria, el 52,7% de los varones tomaban ácido acetilsalicílico frente al 45,7% de las mujeres. Estas cifras son muy similares a las obtenidas por Esmatjes et al en Cataluña e indican que sus conclusiones son probablemente extrapolables a otras partes de España. La utilización de bases de datos computarizadas con información sanitaria constituye una alternativa muy eficiente a las fuentes tradicionales de información basadas en la entrevista, la encuesta por correo o la revisión manual de los registros médicos. Con la ventaja adicional, en el caso de BIFAP, de carecer de datos personales que permitan identificar a los pacientes, con lo que se garantiza plenamente su confidencialidad. La base de datos BIFAP está promovida y financiada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica, y con ella se pretende poner a disposición de los investigadores una fuente de información de titularidad pública, una vez que se completen los estudios de validación actualmente en marcha y se amplíe el número de médicos y pacientes.

Francisco J. de Abajo<sup>a</sup> y Luis A. García Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid.  
<sup>b</sup>Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica. Madrid. España.

1. Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernáez R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.
2. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonego D, García Rodríguez LA, De Abajo Iglesias FJ. El proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2002;30:655-61.



**Sr. Editor:** Hemos leído con atención el reciente artículo publicado en su Revista por Esmatjes et al<sup>1</sup> referente al consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con diabetes mellitus pertenecientes a la Asociación de Diabéticos de Catalunya (seguido de un excelente comentario editorial efectuado por Bueno<sup>2</sup>). Sin duda, se trata de un interesante trabajo que pone de manifiesto la infrautilización de AAS en la prevención cardiovascular de estos pacientes, a pesar de las recomendaciones establecidas por diversas sociedades científicas<sup>3,4</sup>. En este aspecto, quisiéramos aportar los datos de una reciente revisión efectuada en nuestro centro.

El objetivo del estudio fue determinar la utilización de AAS, así como llegar a conocer el grado de consecución de algunos objetivos terapéuticos de control, en la prevención cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus en un centro salud. Se efectuó un estudio descriptivo transversal, realizado en el Área Básica de Salud Apenins-Montigalà de Badalona (centro urbano-reformado y concertado por el Servei Català de la Salut), que atiende a una población adulta de referencia de 17.068 habitantes (un 10,3% mayores de 65 años) e inició su actividad en diciembre de 1997. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes adultos diagnosticados de diabetes mellitus y atendidos por el equipo durante los 2 últimos años (enero de 2002-diciembre de 2003). Las variables incluidas en el estudio fueron: diabetes mellitus (código T90 de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria), edad, sexo, presencia de enfermedad

cardiovascular (cardiopatía isquémica, accidente vasculocerebral y/o arteriopatía periférica), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, fumador activo u obesidad [índice de masa corporal > 29]), consumo regular de AAS o de otros fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes orales (triflusal, clopidogrel, ticlopidina, warfarina y acenocumarol). Como parámetros clínicos se consideraron: el índice de riesgo cardiovascular (cálculo adaptado de Framingham para la atención primaria), índice de masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), presión arterial sistólica y diastólica (mmHg), fracción de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y hemoglobina glucosilada. Se consideraron como buenos objetivos de seguimiento o control en la presión arterial cifras de presión arterial sistólica/diastólica inferiores a 130/80 mmHg, concentraciones de cLDL menores de 100 mg/dl y hemoglobina glucosilada inferior al 6,5%. En todos los casos se consideró la última medida obtenida durante el año 2003. La información se obtuvo del registro de la historia clínica informatizada. El análisis estadístico bivalente se realizó a partir de pruebas de significación estadística (comparación de proporciones, ANOVA, correlación lineal de Pearson), utilizando el programa SPSSWIN 9.0, y se estableció un nivel de significación del 5%.

El número de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus fue de 891 (prevalencia, 5,2%), un 78,6% en prevención primaria y un 21,4% en prevención secundaria. Las características generales de la serie estudiada según el tipo de prevención (primaria o secundaria) se detallan en la tabla 1. La edad media (DE) de los pacientes fue de 63,9 (13,3) años, que aumentó hasta los 70,3 (10,2) en prevención secundaria ( $p = 0,000$ ). En general, un 14,4% seguía tratamiento con dieta, un 56,2% con antidiabéticos orales, un 8,7% con antidiabéticos orales e insulina y un 20,7% con insulina. El 25,1% del total de los pacientes tomaba de forma habitual AAS (el 17,4% en prevención primaria y el 53,4% en prevención secundaria); un 12,3% tomaba de forma habitual algún otro antiagregante o anticoagulante oral (primaria, 5,7%; secundaria, 36,6%;  $p = 0,000$ ). Los pacientes no tratados con AAS fueron los que tenían un promedio de edad y de riesgo cardiovascular menor: 61,8 (13,7) años y el 20,3%, respectivamente ( $p = 0,001$ ). En prevención secundaria, la hipertensión arterial (62,8%) y la dislipemia (56,0%) fueron los antecedentes más prevalentes, y también donde se consiguieron unos mejores objetivos de control (el 50,8 y el 20,8%, respectivamente;  $p < 0,05$ ). El porcentaje de registro alcanzado en las historias clínicas

TABLA 1

### Características generales de los pacientes con diabetes mellitus según el tipo de prevención cardiovascular (primaria, secundaria)

| Características                    | Primaria (n = 700) | Secundaria (n = 191) | Total (n = 891) | p     |
|------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|-------|
| Edad media (DE), años              | 62,1 (13,6)        | 70,3 (10,2)          | 63,9 (13,3)     | 0,000 |
| Sexo (varones, %)                  | 46,3               | 58,6                 | 48,9            | 0,002 |
| Antecedente CV                     |                    |                      |                 |       |
| Hipertensión arterial              | 51,3               | 62,8                 | 53,8            | 0,005 |
| Dislipemia                         | 42,7               | 56,0                 | 46,5            | 0,001 |
| Fumador activo                     | 17,7               | 14,1                 | 16,9            | NS    |
| Obesidad (IMC > 29)                | 46,8               | 47,8                 | 47,0            | NS    |
| Tratamiento                        |                    |                      |                 |       |
| Ácido acetilsalicílico             | 17,4               | 53,4                 | 25,1            | 0,000 |
| Otros antiagregantes, ACO          | 5,7                | 36,6                 | 12,3            |       |
| Parámetros clínicos                |                    |                      |                 |       |
| Índice de masa corporal media (DE) | 30,4 (5,4)         | 29,9 (4,1)           | 30,3 (5,2)      | NS    |
| PAS, media (DE)                    | 133,9 (15,8)       | 133,1 (18,4)         | 133,2 (16,4)    | NS    |
| PAD, media (DE)                    | 78,0 (9,1)         | 76,5 (10,6)          | 77,8 (9,5)      | NS    |
| cLDL, media (DE)                   | 137,6 (36,3)       | 132,0 (36,5)         | 136,3 (36,4)    | NS    |
| HbA <sub>1c</sub> , media (DE)     | 7,1 (1,7)          | 7,4 (1,6)            | 7,2 (1,7)       | 0,032 |
| Objetivos terapéuticos             |                    |                      |                 |       |
| PA (< 130/80 mmHg)                 | 42,7               | 50,8                 | 44,4            | 0,047 |
| cLDL (< 100 mg/dl)                 | 14,6               | 20,8                 | 16,0            | 0,048 |
| HbA <sub>1c</sub> media (< 6,5%)   | 43,3               | 34,1                 | 41,3            | 0,025 |

DE: desviación estándar; CV: cardiovascular; IMC: índice de masa corporal; ACO: anticoagulante oral; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

fue del 58,4% para el índice de riesgo cardiovascular, del 86,4% para el cLDL y superior al 92,0% para el resto de las variables estudiadas.

El tratamiento con AAS a dosis bajas es una de las medidas coste-efectivas más favorables en la prevención cardiovascular de los pacientes diabéticos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, en la prevención primaria se utiliza en menos pacientes que los que podrían beneficiarse. Los resultados obtenidos, al compararlos con los de Esmatjes et al<sup>1</sup>, muestran algunas diferencias posiblemente atribuibles al perfil poblacional utilizado. Se trata de pacientes diabéticos de más edad -63,9 (13,3) frente a 53,1 (18,2) años-, con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, el 53,8 frente al 25,7%), que utilizan como tratamiento la dieta y los antidiabéticos orales (el 70,6 frente al 22,3%), más propios de una situación de práctica clínica habitual. En nuestro estudio el consumo de AAS en pacientes diabéticos fue del 25,1%; sin embargo, esta cifra aumenta hasta el 37,4% si se considera el uso de otros antiagregantes o anticoagulantes. Cabe destacar que, en prevención secundaria, estos resultados alcanzan al 90,0% de los diabéticos (prevención primaria, 23,1%). Estos resultados, asociados con un mejor cumplimiento de los objetivos terapéuticos<sup>3,6</sup>, muestran la posible concienciación del médico de familia respecto a su utilización, aunque en los pacientes sin episodios cardiovasculares declarados esta utilización sigue siendo mejorable.

Algunas limitaciones del estudio obligan a ser cautelosos en la generalización de los resultados. Entre ellas destaca el propio diseño del estudio, la falta de resultados en la coordinación con otros niveles asistenciales (*continuum* asistencial), las variaciones territoriales a que están sujetos los pacientes, los motivos de contraindicación o intolerancia a los fármacos expuestos y la baja validez externa del estudio por estar referido a un solo centro asistencial. No obstante, este tipo de centros reformados presenta un modelo organizativo y de protocolización<sup>7</sup> de las actuaciones muy similar, y coincidimos con los autores<sup>1,2</sup> en que será necesario que desde las sociedades científicas y la propia Administración sanitaria se diseñen estrategias orientadas al personal sanitario (médicos y enfermeras), con el objetivo de aumentar la información y la educación en las medidas de prevención cardiovascular eficaces<sup>1-6</sup>, en especial en los pacientes que no han desarrollado ningún acontecimiento cardiovascular.

En nuestro estudio el tratamiento con AAS se halla infratutilizado en la prevención cardiovascular primaria de los pacientes con diabetes mellitus. Además, la consecución de los objetivos terapéuticos establecidos debería mejorarse. Sería necesario realizar nuevos estudios representativos que mostraran el grado de control conseguido por nuestros pacientes en situación de práctica clínica habitual.

Antoni Sicras Mainar<sup>a</sup>, Rafael Ruiz Riera<sup>b</sup>,  
Xavier Frías Garrido<sup>b</sup> y Ruth Navarro Artieda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dirección de Planificación.  
Badalona Serveis Assistencials, S.A. Badalona. Barcelona.  
<sup>b</sup>Área Básica de Salud Apenins-Montigalà.  
Badalona. Barcelona. España.

1. Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.

2. Bueno H. Infratutilización del ácido acetilsalicílico en la prevención cardiovascular del paciente con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:101-3.
3. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 1997;20:1767-71.
4. Pueyo G, Elosua R, Marrugat J. Metaanálisis de la evidencia científica sobre la utilidad de la toma esporádica de ácido acetilsalicílico en la prevención de enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)* 2002;118:166-9.
5. Betancor P. Demasiado riesgo cardiovascular y enfermedad poco frecuente. *Med Clin (Barc)* 2000;115:738-9.
6. De la Calle H, Costa A, Díez-Espino J, Franch J, Goday A. Evaluación del cumplimiento de los objetivos de control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Estudio TranSTAR. *Med Clin (Barc)* 2003;120:446-50.
7. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-2.



**Sr. Editor:** El trabajo de Esmatjes et al<sup>1</sup> sobre el consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus publicado recientemente en su Revista proporciona, junto con el de López de la Iglesia et al<sup>2</sup> realizado en la provincia de León, los únicos datos conocidos de prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) en población diabética española. Ambos trabajos reflejan que el seguimiento de las recomendaciones del tratamiento preventivo de la ECV en estos pacientes es bajo, con unas cifras inferiores al 25% para prevención primaria y al 75% para prevención secundaria. Está definitivamente establecido que la prevención primaria y secundaria de la ECV en diabéticos es un objetivo de primer orden en su tratamiento, ya que la ECV supone la principal causa de mortalidad y provoca una elevada tasa de discapacidad en los que sobreviven a episodios cardiovasculares; ambas circunstancias suponen unos costes sanitarios muy elevados, que se calcularon de 2 billones de euros en 1998 en España<sup>3</sup>. Las recomendaciones actuales, elaboradas por la American Diabetes Association, son la utilización de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75-325 mg/día) en todos los pacientes diabéticos con ECV establecida (prevención secundaria) y en aquellos que, sin ECV, presenten un riesgo alto de acontecimientos cardiovasculares (prevención primaria), siempre que no exista contraindicación<sup>4</sup>.

El estudio de Esmatjes et al<sup>1</sup> presenta unas características que creemos deben resaltarse. Probablemente, las tasas de prevención primaria y secundaria que estos autores encuentran, aun siendo bajas, sean más altas que las de la población diabética general, ya que la población de la que se obtienen los datos está formada por los pacientes afiliados a una asociación de diabéticos, a los que cabe presuponer una actitud hacia su proceso más activa o reivindicativa; es más, los que al final se analizan, que son aproximadamente un tercio del total de los que fueron requeridos, es probable que sean los que estaban más motivados y tenían mayor nivel de formación. Además, ya comentan los autores en la discusión de su

trabajo que el porcentaje de pacientes en prevención primaria también está sobrestimado, ya que por motivos de fiabilidad sólo requirieron información sobre 3 de los 6 criterios que propone la American Diabetes Association para estratificar el riesgo, y son los que establecen qué población es susceptible de prevención primaria<sup>4</sup>.

Por último, el estudio encuentra que la recomendación de tomar ácido acetilsalicílico por parte del médico era 4 veces mayor cuando el paciente ya había presentado un acontecimiento cardiovascular. A la vista de esto, podríamos concluir que en la prevención de la ECV en los pacientes con diabetes podemos hacer más y más precozmente. Coincidimos con los autores en que se impone la necesidad de que tanto las sociedades científicas como la Administración pongan en marcha estrategias que cambien nuestra actitud actual hacia posiciones más decididamente preventivas.

José Barquero Romero,  
Antonio Masero Carretero  
y Manuel Pérez Miranda

Servicio de Medicina Interna. Hospital Perpetuo Socorro.  
Complejo Hospitalario Universitario. Badajoz. España.

1. Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.
2. López de la Iglesia J, Escudero Álvarez S, González García AM, Mencía Mieres A, García Andrés LE, Morán Fernández B. Empleo de antiagregantes en la prevención primaria y secundaria cardiovascular del diabético en el medio urbano y rural del área de León. *Aten Primaria* 2003;31:361-5.
3. Mata M, Antónanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gac Sanit* 2002;16:511-20.
4. Colwell JA; American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl 1):87-8.



**Sr. Editor:** Hemos leído con interés tanto el estudio de Esmatjes et al<sup>1</sup> como el comentario editorial de Bueno<sup>2</sup> que recientemente ha publicado su Revista, en que señalaban que el ácido acetilsalicílico (AAS) está infratutilizado para prevenir acontecimientos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus. Las afirmaciones de estos autores se apoyan, básicamente, en las recomendaciones de la American Diabetes Association<sup>3</sup>, que a su vez parecen fundamentarse en los resultados de varios estudios<sup>4,7</sup>. Recientemente hemos revisado estos estudios, cuyos resultados no nos parecen lo bastante concluyentes para recomendar un uso tan amplio del AAS en pacientes con diabetes mellitus para la prevención primaria de acontecimientos cardiovasculares.

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)<sup>4</sup>, que comparaba el efecto de 650 mg/día de AAS frente a placebo en pacientes diabéticos, con o sin antecedentes de acontecimientos cardiovasculares, es el único ensayo clínico que ha evaluado el efecto del AAS exclusivamente en pacientes diabéticos. Sus resultados no mostraron ninguna reducción estadísticamente significativa de la variable prin-

principal, la mortalidad total (un 12,1% en los tratados con AAS frente al 14,9% del grupo placebo; riesgo relativo [RR] = 0,91; intervalo de confianza [IC] del 99%, 0,75-1,11), ni de otras variables secundarias como la mortalidad de causa cardiovascular (el 9,3 frente al 11,2%; RR = 0,87; IC del 99%, 0,69-1,09) o el infarto agudo de miocardio (el 9,1 frente al 12,3%; RR = 0,82; IC del 99%, 0,65-1,03). Por tanto, aunque se observó una tendencia hacia la reducción del infarto, ésta no queda claramente establecida.

El metaanálisis del Antiplatelet Trialists' Collaboration<sup>5</sup>, que reúne básicamente los datos del ensayo clínico anterior, pone efectivamente de manifiesto una tendencia a favor del efecto preventivo de los acontecimientos cardiovasculares mayores (infarto, accidente cerebrovascular o muerte vascular) con AAS en los pacientes diabéticos, pero que no excluye la posibilidad de un efecto menor.

Por otro lado, en el Physicians' Health Study (PHS)<sup>6</sup> se observó efectivamente una reducción del 61% de la incidencia de infarto en los pacientes diabéticos tratados con AAS (325 mg a días alternos). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el grupo de pacientes diabéticos incluidos en el ensayo fue reducido (n = 533; 2,4%) y que este resultado proviene de un análisis de subgrupos cuya interpretación sirve más para generar hipótesis que para responder preguntas. Además, en la publicación no se proporciona información sobre los IC del 95%, con lo cual se desconoce si éstos son amplios o no y si descartan una falta de efecto beneficioso.

Análogamente, los efectos beneficiosos observados en los pacientes diabéticos incluidos en el ensayo clínico Hypertension Optimal Treatment (HOT)<sup>7</sup> (un 8% de 18.790 pacientes incluidos en total) provienen de un análisis de subgrupos y, en la publicación, no se presentan los resultados específicos obtenidos en este subgrupo.

En contraposición a estos resultados, el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en el ensayo clínico Primary Prevention Project (PPP)<sup>8</sup> (n = 1.031; 17%) no consiguió demostrar una reducción de los diferentes acontecimientos cardiovasculares con 100 mg al día de AAS, mientras que sí se puso de manifiesto en el subgrupo de pacientes no diabéticos.

Algunos autores han indicado que en los pacientes diabéticos la respuesta al tratamiento preventivo con AAS podría ser diferente por diversos motivos: la diabetes podría suponer una forma de resistencia al AAS o a dosis bajas de AAS, las plaquetas en pacientes diabéticos podrían activarse por mecanismos diferentes que conducirían a la trombosis a pesar del tratamiento con AAS, o los estímulos inflamatorios presentes en los pacientes diabéticos podrían inducir una enzima ciclooxigenasa 2 poco sensible al AAS<sup>9</sup>. También se ha planteado que la hiperglucemia podría generar una cantidad relevante de tromboxano y endoperóxidos que evitarían la acción de las ciclooxigenasas<sup>10</sup>.

Algunos autores consideran que son necesarios, por un lado, los resultados de grandes ensayos clínicos que evalúen la efectividad del AAS para la prevención primaria de los acontecimientos cardiovasculares en los pacientes diabéticos y, por el otro, los de la investigación básica dirigidos a identificar los mecanismos que la pueden hacer fracasar<sup>8</sup>. Cuando esta información esté disponible, nos encontrare-

mos en mejor situación para elaborar unas recomendaciones claras sobre la prevención primaria con AAS en pacientes diabéticos.

Mientras tanto, nos parecería sensato y urgente, dada la relevancia de la cuestión, reunir un grupo multidisciplinario local que tuviese como objetivo principal la revisión de las pruebas científicas existentes. Es necesario plantear hasta qué punto son aplicables en nuestro medio las recomendaciones de la American Diabetes Association y analizar qué otras recomendaciones existen en otros países. Este podría ser el punto de partida en la elaboración de unas recomendaciones propias para la prevención primaria cardiovascular con AAS en los pacientes diabéticos en España.

Eduard Diogène  
y Antonia Agustí

Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari Vall  
d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona.  
Barcelona. España.

1. Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.
2. Bueno H. Infratilización del ácido acetilsalicílico en la prevención cardiovascular del paciente con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.
3. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):72-3.
4. 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.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction and stroke in high patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
6. Steering Committee of 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.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
8. Sacco M, Pellegrini F, Roncagliani MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP). *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
9. Halushka MK, Halushka PV. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxane A<sub>2</sub>? *Circulation* 2002;105:1620-22.
10. Ceriello A, Motz E. Prevention of vascular events in diabetes mellitus: which «antithrombotic» therapy? *Diabetologia* 1996;39:1405-6.



**Sr. Editor:** Hemos leído el artículo de Esmatjes et al<sup>1</sup> sobre el ácido acetilsalicílico y la prevención cardiovascular en pacientes con diabetes, y el correspondiente comentario de Bueno<sup>2</sup> en *MEDICINA CLÍNICA*. En ambos trabajos se manifiesta que la utilización de aspirina en prevención cardiovascular es baja, aunque se ha

demostrado que reduce la morbimortalidad en esos pacientes tanto en prevención primaria como secundaria. Si bien esto está claro para la prevención cardiovascular secundaria, no parece ocurrir lo mismo en prevención primaria.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis con los 5 estudios más relevantes sobre ácido acetilsalicílico y prevención cardiovascular primaria<sup>3</sup>. A este metaanálisis se ha añadido la publicación de los datos de los pacientes con diabetes de uno de los trabajos incluidos en él<sup>4</sup>. Si no se considera el Thrombosis Prevention Trial, del que no hemos podido encontrar en la bibliografía el número de pacientes con diabetes, en los otros 4 estudios se ha valorado en total a unos 3.200 pacientes con diabetes. La duración media del seguimiento en esos 5 estudios ha oscilado entre 3,6 y 6,8 años<sup>3</sup>. Además, en 2 de ellos no hubo grupo control con placebo, lo que suele asociarse a una sobreestimación del efecto beneficioso del fármaco evaluado<sup>3</sup>. Al analizar las variables principales de cada uno de esos ensayos (las que realmente se pueden interpretar, no las secundarias), sólo en uno ellos se encontró significación estadística (estudio HOT; variable principal compuesta: infarto mortal, infarto no mortal y muerte súbita cardíaca). Al realizar el metaanálisis (útil, precisamente, sobre todo para valorar las variables secundarias y los componentes de las variables principales compuestas de los estudios incluidos), sólo se encontró que la aspirina disminuiría de forma significativa el riesgo de un episodio coronario agudo, pero no de mortalidad coronaria, mortalidad total y accidente cerebrovascular. En el metaanálisis, los autores no incluyen el estudio ETDRS, que es el único realizado exclusivamente con pacientes con diabetes mellitus, porque casi un 50% de los pacientes de ese estudio estaban en prevención secundaria<sup>5</sup>. A pesar de ello, en el ETDRS tampoco se encontró un efecto significativo de la aspirina ni en la variable principal (mortalidad total) ni en ninguna de las variables secundarias, incluido el infarto agudo de miocardio<sup>5</sup>. En virtud de todo lo anterior, se podría concluir que el ácido acetilsalicílico en prevención primaria podría disminuir el infarto de miocardio, pero no la mortalidad total. Esto no es necesariamente beneficioso, ya que el ácido acetilsalicílico podría producir un cambio «cosmético» en los acontecimientos cardiovasculares, disminuyendo los no mortales y aumentando los mortales<sup>6</sup>. Esta notable falta de datos definitivos sobre la posible eficacia de la aspirina en los ensayos clínicos se ve apoyada además por diversos estudios fisiopatológicos que explicarían por qué los pacientes con diabetes mellitus pueden ser más resistentes a posibles efectos beneficiosos de este fármaco<sup>4</sup>. Además, no hay que olvidar que la aspirina incrementa el riesgo de hemorragias, que, aunque suelen ser leves, pueden ser un problema importante en ancianos<sup>7</sup>.

Creemos que la eficacia del ácido acetilsalicílico en prevención primaria en pacientes con diabetes no está claramente demostrada. Antes de recomendar su utilización generalizada debería someterse al mismo proceso de evaluación que los nuevos fármacos que se han comercializado en los últimos años. No creemos adecuado recomendar su utilización aduciendo como una razón más su bajo precio sin antes haber demostrado su eficacia y seguridad. La aspirina se utiliza «poco» en prevención primaria en pacientes con diabetes, al menos en parte, porque los profesionales no

estamos suficientemente convencidos de su eficacia con los datos actualmente disponibles. Antes de proponer su uso generalizado en prevención primaria deberemos esperar nuevos estudios, uno de los cuales está en marcha en el Reino Unido<sup>8</sup>. Mientras tanto, tendremos que individualizar muy bien el riesgo global de cada paciente en prevención primaria antes de someterlo a un tratamiento que pudiera ser ineficaz o pernicioso. Además, deberemos definir muy bien si los pacientes están en prevención primaria o secundaria. En este sentido, nos parece muy interesante la reciente iniciativa de la American Diabetes Association, que recomienda la realización de un índice tobillo-brazo en todos los pacientes con diabetes de más de 50 años o en los que tienen una edad menor pero presentan factores de riesgo para la enfermedad arterial periférica<sup>9</sup>. Esta sencilla exploración no suele realizarse en los pacientes con diabetes, pero puede permitir identificar a pacientes con enfermedad arterial periférica que de otra forma pasarían inadvertidos y a los que se consideraría en prevención primaria. Esto permitiría reclasificarlos como pacientes en prevención secundaria y obligaría a intervenir más intensamente con, entre otros fármacos, antiagregantes (aspirina o clopidogrel).

José-Miguel González-Clemente,  
María-José Barahona,  
Gabriel Giménez-Pérez  
y Dídac Mauricio

Grupo de Riesgo Cardiovascular. Servicio de Diabetes,  
Endocrinología y Nutrición.  
Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí.  
Sabadell. Barcelona. España.

- Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:96-8.
- Bueno H. Infratilización del ácido acetilsalicílico en la prevención cardiovascular del paciente con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2004;122:101-3.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *ETDRS Investigators. JAMA* 1992;268:1292-300.
- Cleland JG. Preventing atherosclerotic events with aspirin. *BMJ* 2002;324:103-5.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-60.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10(Suppl 1):1-78.
- American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-41.



**Sr. Editor:** Agradecemos todos los comentarios efectuados en relación a nuestro artículo, pero creemos que deben matizarse varios de los aspectos que comentan González-Clemente et al y Diogène et al.

Es cierto, y siempre se ha dicho así, que, a diferencia de lo que ocurre en prevención secundaria, la información que existe sobre la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares es, en general, escasa, y en personas con diabetes, todavía más. Pero no es menos cierto que la American Diabetes Association basa su recomendación<sup>1</sup> de tratamiento con ácido acetilsalicílico en prevención primaria en 3 estudios (ETDRS<sup>2</sup>, HOT<sup>3</sup> y el Physicians' Health Study<sup>4</sup>) en los que se demuestra que este tratamiento reduce la incidencia de infarto de miocardio en las personas con diabetes, aunque puedan matizarse, como hacen Diogène y Agustí, aspectos del tamaño de las muestras. Dos de estos estudios se incluyen en el metaanálisis de la US Preventive Services Task Force<sup>5</sup>, que ampliamente comentan González-Clemente et al y en el que se confirma la reducción de la incidencia de infartos, existiendo una disminución de la mortalidad no estadísticamente significativa. De esto no puede concluirse que el ácido acetilsalicílico aumente los acontecimientos cardiovasculares mortales. Por otro lado, en este metaanálisis sólo el 5,3% de los pacientes incluidos eran diabéticos (2% en el caso del estudio Thrombosis Prevention Trial) y, por tanto, la extrapolación a personas con diabetes tiene que hacerse con cautela.

Diogène et al citan, en contraposición al efecto positivo de ETDRS<sup>2</sup>, HOT<sup>3</sup> y el Physicians' Health Study<sup>4</sup>, los resultados del Primary Prevention Project (PPP)<sup>6</sup>, en el que 100 mg/día de ácido acetilsalicílico no consiguieron reducir los accidentes cardiovasculares en las personas con diabetes, a diferencia de lo que ocurrió en la población general. Lamentablemente, esta información del PPP es discutible, ya que en este estudio se incluyó a 1.031 pacientes diabéticos, cuando el tamaño de la muestra necesario para detectar un 25% de reducción en el riesgo a los 5 años era de 4.000 pacientes. Por otro lado, el PPP se interrumpió prematuramente al observarse un efecto significativo a los 3,7 años.

A todos nos gustaría disponer de un ensayo clínico actual, diseñado para población diabética, con un tamaño muestral y una duración adecuados, en el que se analizara el efecto del ácido acetilsalicílico frente a placebo. Muy difícilmente, por motivos obvios, dispondremos de esta información. Recomendamos González-Clemente et al que esperemos al resultado de un estudio inglés en marcha y, sorprendentemente, citan para ello la referencia de unas guías<sup>7</sup> en las que se describe el manejo de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, y en las que se especifica que el tratamiento con ácido acetilsalicílico puede reducir los episodios cardiovasculares en personas con diabetes. Esto no aporta novedades sobre el tema.

Ante esta situación, lo que parece lógico es analizar la información existente respecto a la hiperagregación plaquetaria en la diabetes y los efectos del tratamiento con ácido acetilsalicílico. De este análisis debe derivarse un posicionamiento considerando el coste-beneficio del tratamiento, es decir, la posibilidad de in-

crementar el riesgo de hemorragia digestiva o cerebral, frente a la reducción del infarto. Y esto es lo que la US Preventive Services Task Force<sup>5</sup> y la American Heart Association<sup>8</sup> hacen al recomendar el tratamiento preventivo con ácido acetilsalicílico en personas con un riesgo a los 10 años superior al 10%. Estas recomendaciones son muy parecidas a las de otros metaanálisis<sup>9</sup> y a las que muy recientemente se efectuaron en Cataluña a través del Consell Assessor de la Diabetis y las sociedades catalanas de Diabetes, Cardiología, Neurología y Medicina Familiar y Comunitaria<sup>10</sup>. Por tanto, los médicos que tratan a personas con diabetes deberán decidir entre la opción de seguir las recomendaciones de la American Diabetes Association<sup>1</sup>, American Heart Association<sup>8</sup> y la US Preventive Services Task Force<sup>5</sup>, entre otras, o las que plantean González-Clemente et al, es decir, mantener una actitud conservadora respecto a la antiagregación profiláctica en prevención primaria en un colectivo de muy alto riesgo cardiovascular como son las personas con diabetes. Esto no quiere decir que, como muy bien señalan Diogène et al, no sea interesante la creación de un grupo de trabajo multidisciplinario que se plantee tener información del problema en nuestro medio.

Enric Esmatjes, Conxa Castell,  
Josep Franch y Rubén Hernández

- American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S72-S73.
- ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292-300.
- Hanson L, Zanchetti A, Carruthers G, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- Steering Committee of 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.
- Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
- Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. On behalf of the PPP Collaborative group. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP). *Diabetes Care* 2003;26:3264-72.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S78.
- Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. 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 diseases. *Circulation* 2002;106:388-91.
- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265-71.
- Utilització de l'acid acetilsalicílic en la prevenció cardiovascular a la diabetis. Disponible en: <http://www.acdiabetis.org/acd/cas/html/novedades.htm>