

**Nuevas evidencias sobre la  
prevención cardiovascular en el  
paciente  
con diabetes tipo 2:  
Antiagregación en diabetes.  
¿con qué y a quien?**

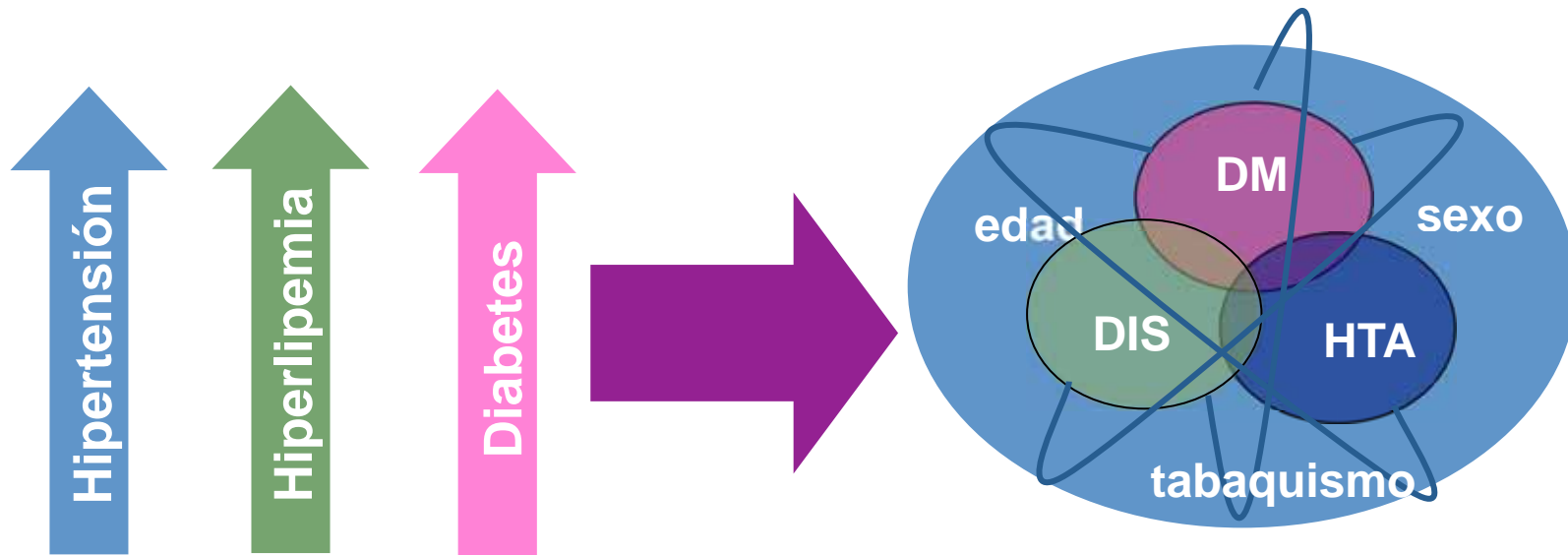
---

Gregorio Tiberio López  
Medicina Interna. CHN.



## Antiagregación en diabetes. ¿con qué y a quien?

---



## Antiagregación en diabetes. ¿con qué y a quien?

---

- **Antiagregación y Prevención 1ª en DM:**
  - Antiagregación población general que incluyen DM
  - Antiagregación en población DM
  - Guías antiagregación DM
- **Dosis, coste y efectividad**
- **Conclusiones**



## Antiagregación en diabetes. ¿con qué y a quien?

---

- **Antiagregación y Prevención 1ª en DM:**
- Dosis, coste y efectividad
- Conclusiones



## Estudios antiagregación en población general con diabéticos:

	n	Dosis (mg/día)	Seguimiento (años)	Perfil del paciente	Resultados significativos	Resultados Diabeticos
PHS´89	22.071 / 441 (2%)	325 (días alternos)	5	Médicos ♂	↓ 44% en IM Mayor beneficio > 50	Similares
PPP´01	4.495 / 1.031	100	3,6	1 factor de riesgo CV o +	↓ 43% mortalidad CV ↓ 23% eventos CV	N.S Resistencia AAS
HOT´98	18.790 / 1.501	75	3,8	PAD = 100-115 mm Hg	↓ 15% ECV graves ↓ 36% IM	Similares
WHS´05	39.874 / 1.037	100 (días alternos)	10,1	♀ sanitarias	↓ 17% ictus total ↓ 24% ictus isquémico ↓ 45% ictus no fatal ↓ 39% en AIT	Mayor reducción ACVA isquémico

## Estudios en población diabética

	Pacientes diabéticos	Años de seguimiento	Dosis de aspirina	Variable	Pacientes con eventos			
					aspirina	placebo	RR	p
ETDRS	3.711	5	325 mg 2 veces al día	IM	9,1%	12,3%	<b>0,72</b>	0,038
POPADAD	1,276 [< 40a y EAP]	8	100mg/día [con o sin Antioxidante]	1.IM e Ictus fatal+ IM e Ictus no fatal 2.Muerte CI ó Ictus			<b>0.76</b>	0.16
JPAD	2.539	4,4	81-100 mg/día	ECV severos	13,6*	17,0*	<b>0,80</b>	0,16
				Mortalidad CV	0,2*	2,0*	<b>0,10</b>	0,0037

\* Eventos por 1.000 pacientes/año



# Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes

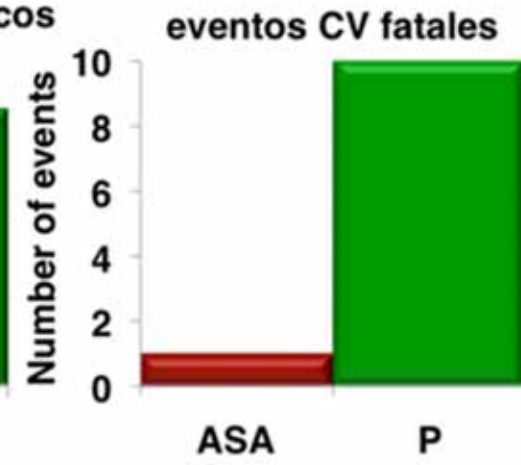
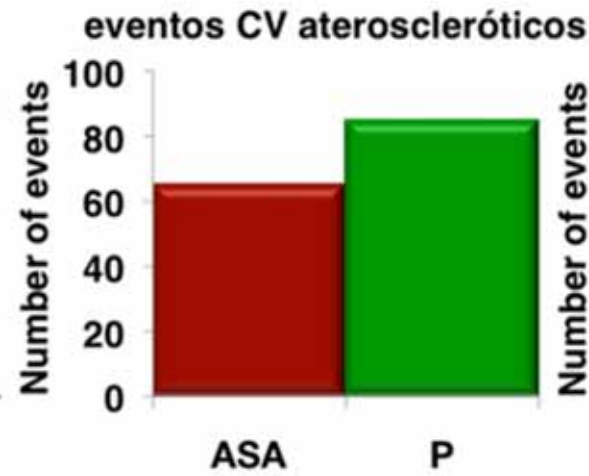
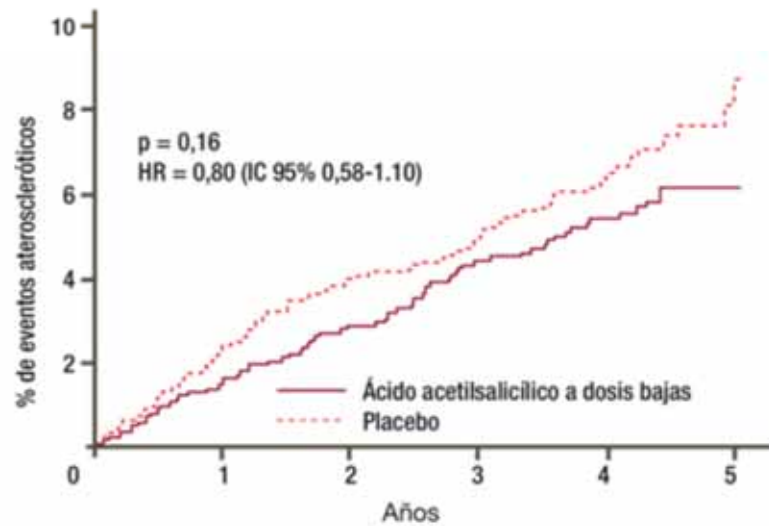
Fue el primer estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto en diabéticos  
 $n = 2.539$  pacientes con diabetes tipo-2

**Dosis** = 81-100 mg / día

**Seguimiento medio** = 4,4 años

El estudio JPAD mostró una **reducción del 20% de la incidencia de eventos cardiovasculares** que no alcanzó la significación estadística.

## Comparación entre **aspirina** y **placebo**

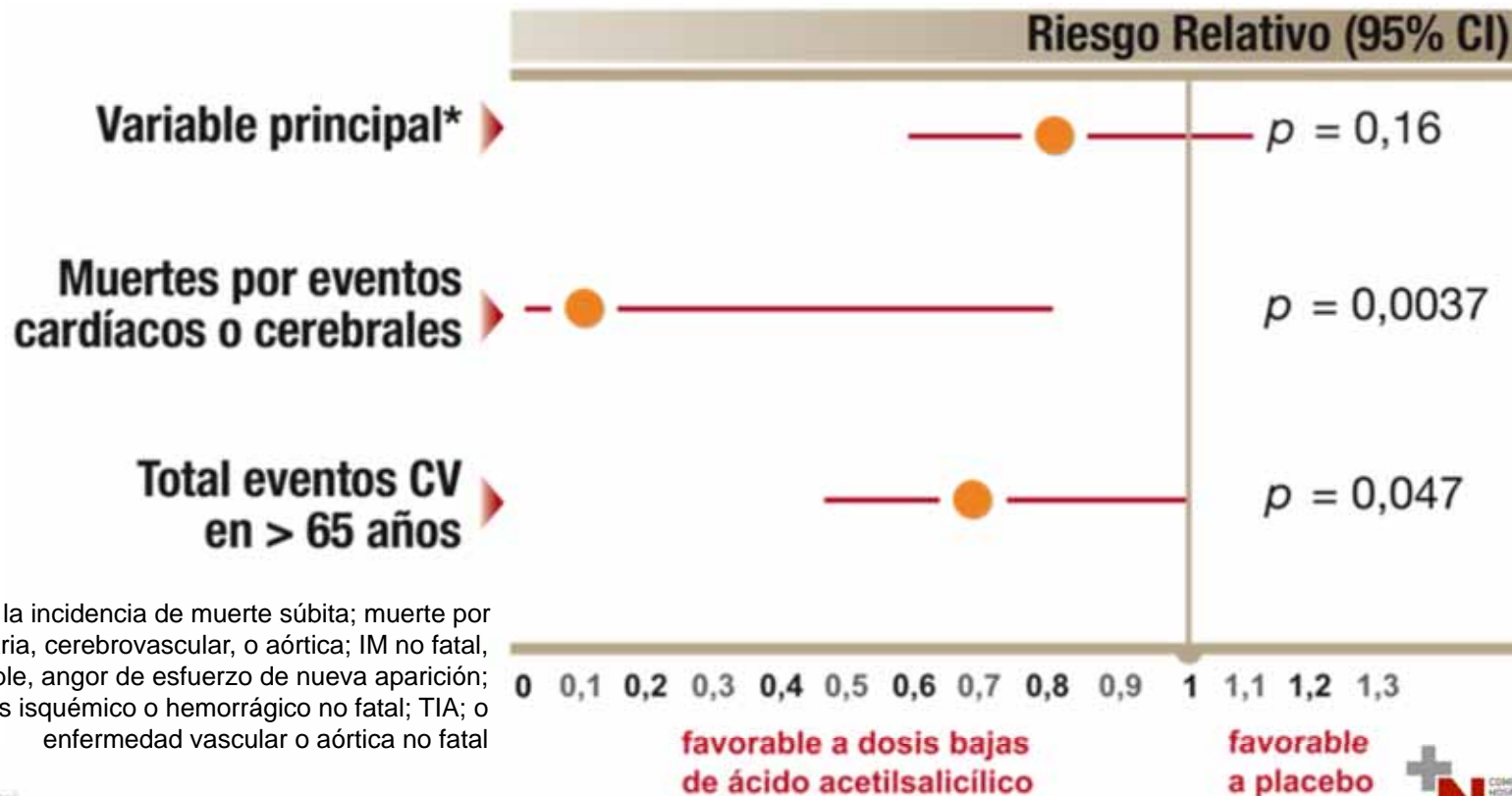


Ogawa et al., JAMA. 2008;300(18):2134-2141

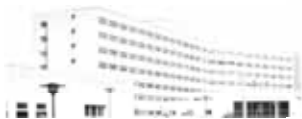
# Datos concluyentes del a.a.s. en prevención primaria del paciente diabético (2.539 pacientes diabéticos):

Se obtuvo una reducción muy significativa de la mortalidad CV y del total de eventos en > 65 años

↓ **90% eventos CV mortales** en todas las edades (p=0,0037)  
↓ **32% eventos CV** en > 65 años (p=0,047)



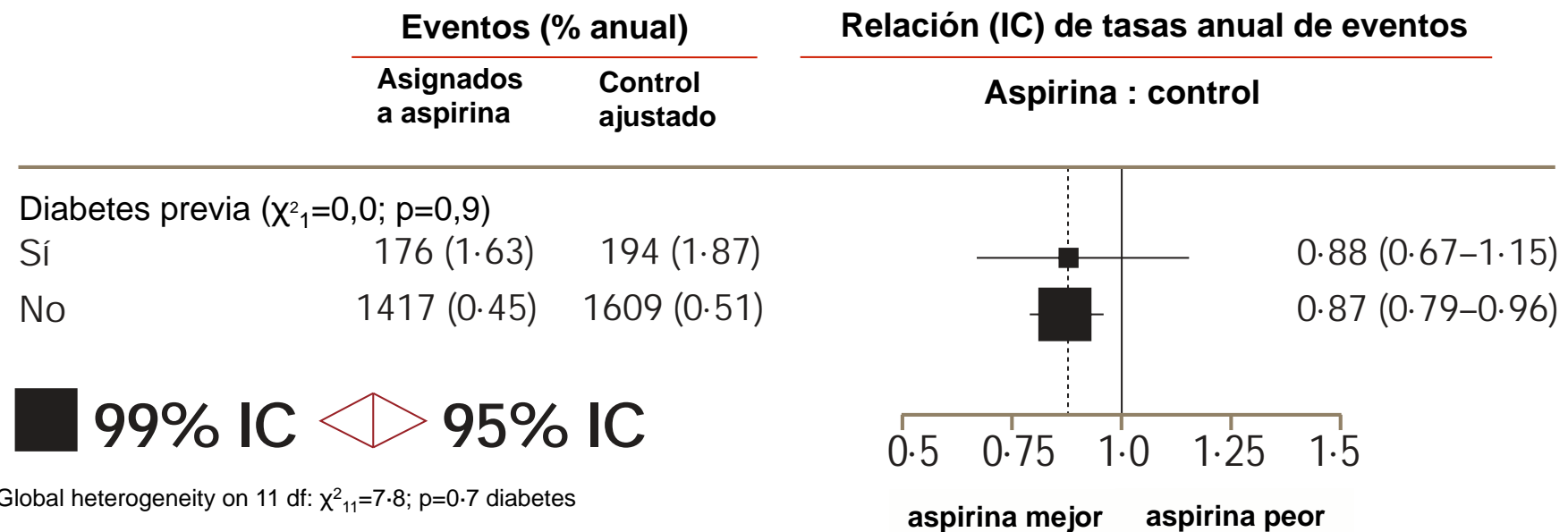
\* Compuesta por la incidencia de muerte súbita; muerte por causa coronaria, cerebrovascular, o aórtica; IM no fatal, angina inestable, angor de esfuerzo de nueva aparición; ictus isquémico o hemorrágico no fatal; TIA; o enfermedad vascular o aórtica no fatal





## Metanálisis ATTC: reducción de eventos similar a población general

Tomando los pacientes diabéticos de los principales estudios generales en prevención primaria, el ATTC encontró una **reducción del 12% de los eventos CV totales**, que no llegó a ser significativa.



La decisión de antiagregar a los diabéticos dependerá pues de que tengan un nivel de riesgo CV a 10 años alto.



## Metanálisis ATTC: reducción de eventos similar a población general

---

Un meta-análisis agrupando más de 10.000 diabéticos concluye que la prevención primaria con ácido acetilsalicílico reduce significativamente la incidencia del 1º infarto de miocardio en hombres.

**En prevención primaria** (6 estudios; 10.117 pacientes diabéticos):

Significativo:

↓ **43% el riesgo de IM en ♂** (p=0.03)

No significativo:

↓ **9% ECV graves** (5 estudios, 9.584 pacientes, p=0.07)

↓ **25% ictus en ♀** (p=0.43)

ECV = eventos cardiovasculares

IM = infartos de miocardio

Comunicación oral en el congreso de la ADA 2009: *Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*; BERARDIS, SACCO, GRAZIANO, PELLEGRINI, NICOLUCCI



---

***\*No mostró mayor beneficio AAS que en otras poblaciones de alto riesgo.***

***\*No se puede descartar beneficios débiles pero clínicamente importantes***

***\*Un efecto género puede estar presente.***

Comunicación oral en el congreso de la ADA 2009: *Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*; BERARDIS, SACCO, GRAZIANO, PELLEGRINI, NICOLUCCI



# ASCEND (2009)

---

- Reclutado 10.000 pacientes- Diabéticos sin enfermedad coronaria-a cinco años
- **El objetivo del estudio:**
  - Dosis bajas de aspirina, con o sin ácidos grasos omega-3,
  - Reducen el riesgo de ECV [IM mortal y no mortal o ICTUS]



# ASCEPT-D

---

( Aspirin and Simvastatin for CV events Prevention Trail in Diabetes).

- **Reclutamiento:** 5.170 pacientes ( > 50 a) a cinco años -Prevención 1ª DM (Italia) sin enfermedad vascular-
  
- **El Objetivo del estudio:**
  - AAS + Simvasatatina vs AAS
  - Muerte CV, IM no mortal, Ictus no mortal; hospitalización cardiovasculares





- **R:** 75-162 mg/d AAS en:
  - DM con RCV alto ( incluyendo > 40 años)
  - ó
  - FR asociado [HTA; DLP; HFECV; ALBM]
  - No dar en < 21 años (Snd. Reye)
  
- **E:** No consta
  
- **A:** 2006/1999. No Rv.





The Task Force on Diabetes and cardiovascular of the European Society of Cardiology and of the European Association for the study of Diabetes [T.F.]

---

- **R:** 75-250 mg/d AAS en
  - DM en Pv. 1<sup>a</sup> ICTUS y Pv. 2<sup>a</sup> ECV (I/B)
  
- **E:**
  - I: Evidencia y/o acuerdo general
  - B: Ensayo clínico o grandes estudios no aleatorizados]
  
- **A:** 2007







- **R:** 75 mg/d AAS en:

- > = 50 años. Si PA < 145/90

- < 50 años.

Si [ HTA; Albm; S. Metb.; Tabaquismo; HFECV;  
ECVE]

- **E:** Se argumenta evidencia, pero no se especifica

- **A:** 2009/2002

1Rv.



- **R:** AAS + estatina en:  
DM > 15 años [especialmente en M] (C)  
DM con R. Coronario > 10% [Regicor] (D)
- **E:** (C) 2+: estudios demuestran gran consistencia;  
2++ extrapolable  
(D) 3 ó 4
- **A:** 2008/2004 1Rv.



- **R: 75-162 mg/d AAS en:**
  - DM 1 y 2 con RCV alto [ $> 10\%$  en 10 años] =
    - V  $> 50$
    - M  $> 60$
    - + FR [HFECV; HTA; Tabaquismo; DLP; Albm.] **C**
  - No dar DM 1 y 2 con RCV bajo [ $< 5\%$  en 10 años.] **C**
  - Criterio clínico RCV intermedio [5-10% en 10 años] **E**
  - Si Pv 2<sup>a</sup> **A**
  - Si alergia AAS --- Clopidogrel ( 75mg/d) **B**
  - AAS + Clopidogrel SCA ( 1 año)
- **A: 2011/ 1991** **2Rv**





## Consenso ADA/AHA/ACCF

- **R:** 75-162 mg/d. AAS en:  
DM con RVC alto (> 10% en 10 años) **B (ACCF/AHA)**  
**C (ADA)**  
No DM con RCV bajo (< 5% en 10 años) **C (ACCF/AHA/**  
**ADA)**  
Individualizar o barajar DM con RCV intermedio  
Pacientes jóvenes + 1 FR  
Pacientes añosos sin FR **C (ACCF/AHA) E (ADA)**
- **E:** B [ACCF / AHA ]  
C [ADA]
- **A:** 2011/ 2007 1Rv.

Recomendaciones basadas en el metanálisis de referencia en prevención primaria (ATTC de 2009) y los tres ensayos clínicos realizados en población exclusivamente diabética: ETDRS, JPAD, POPADAD





**¿Una guía  
cura, dos  
dudan, y tres  
guías.....  
muerte  
segura?**



- 
- **AAS en P 1<sup>a</sup> de ECV en DM 1 y 2 en pacientes > 40-50 a ó < 40 años + FR adicional**

**ó**

- **AAS en P 1<sup>a</sup> de ECV en DM 1 y2 con RCV > 10% en 10 años**



## Antiagregación en diabetes. ¿con qué y a quien?

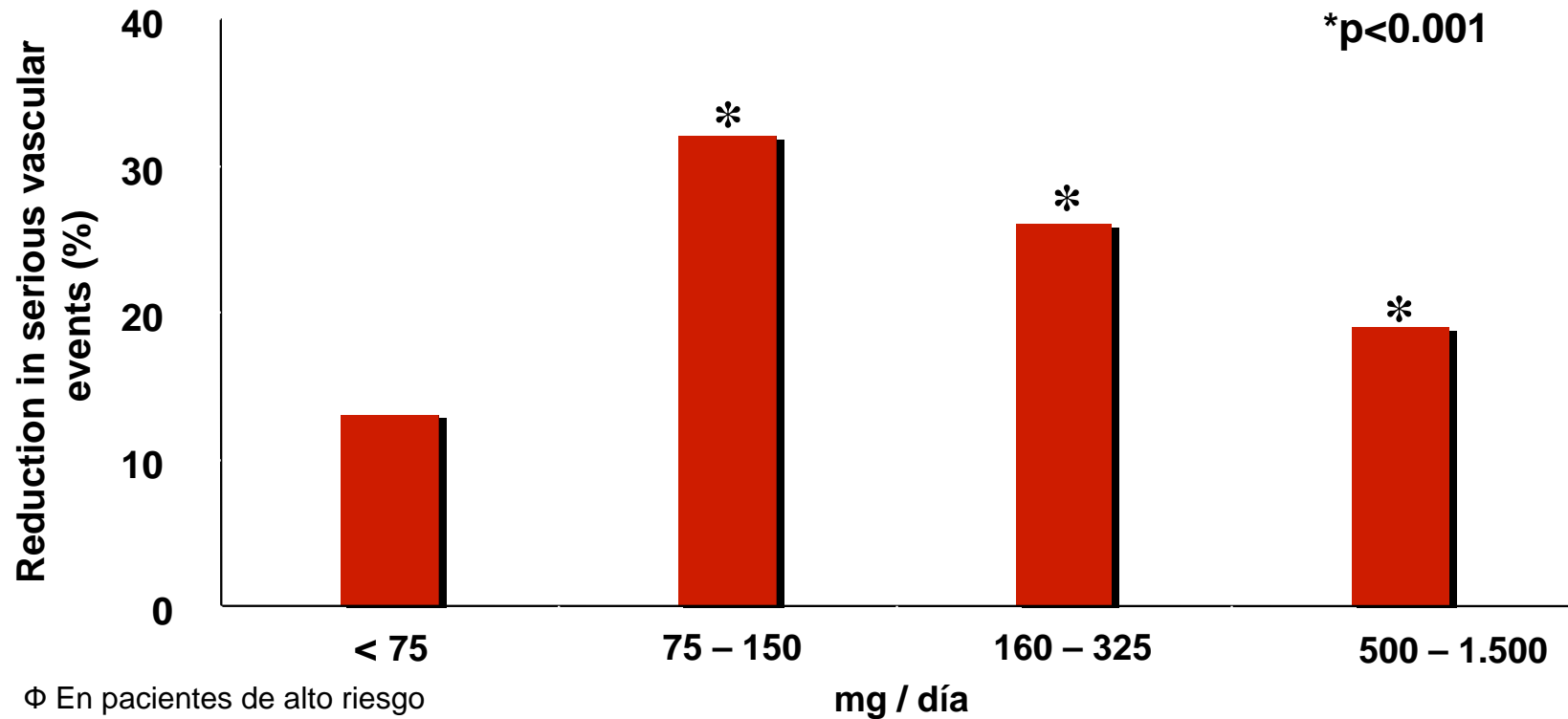
---

- Antiagregación y Prevención 1ª PG
- Antiagregación y Prevención 1ª en DM:
  - Estudios antiagregación población general que incluyen DM
  - Estudios antiagregación en población DM
  - Guías antiagregación DM
- **Dosis, coste y efectividad**
- Conclusiones



# En tratamientos crónicos dosis bajas de ácido acetilsalicílico son más eficaces que dosis altas en pacientes de alto riesgo

Metanálisis	Nº de ensayos incluidos	Nº de pacientes
Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) <sup>2</sup>	287	212,000

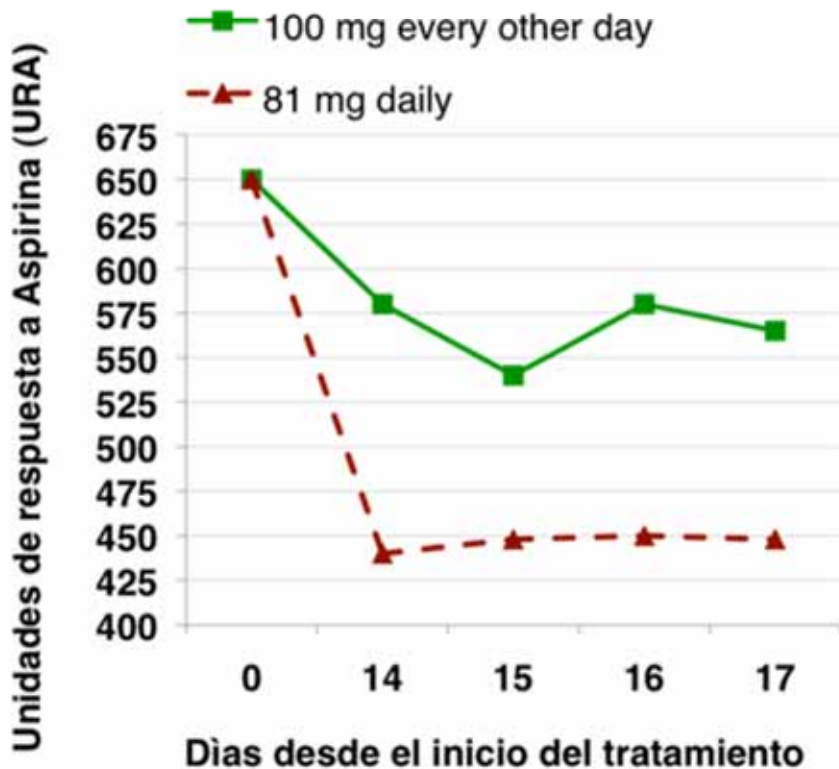


Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86

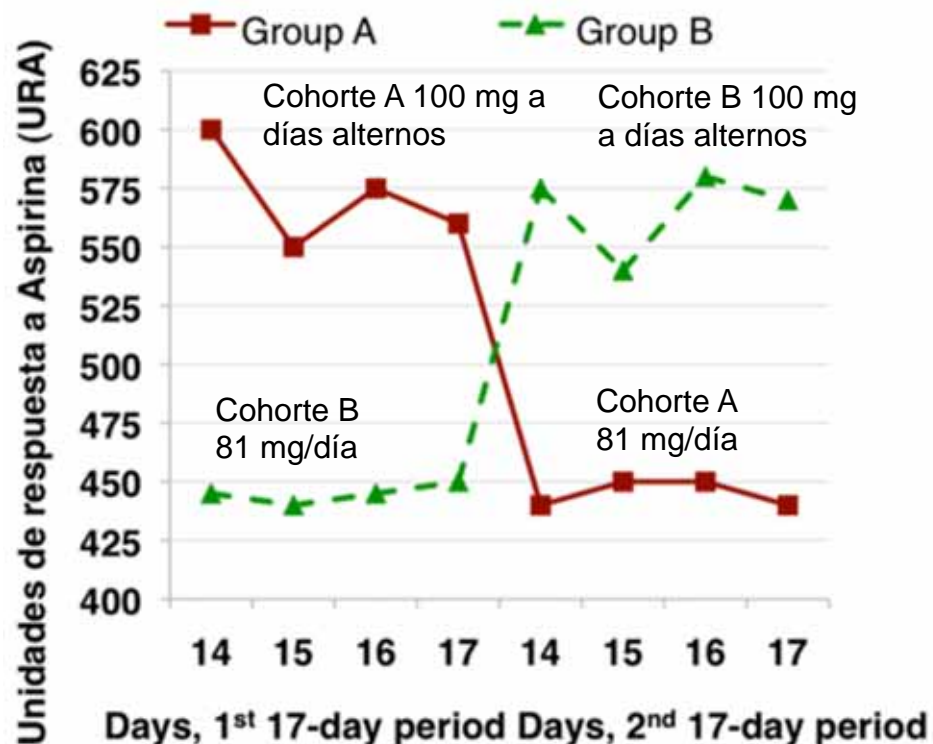




# El tratamiento debe tomarse a diario, ya que un mal cumplimiento terapéutico reduce la efectividad de la prevención de eventos



Grado de inhibición plaquetaria medido en URA en función de la dosis de aspirina

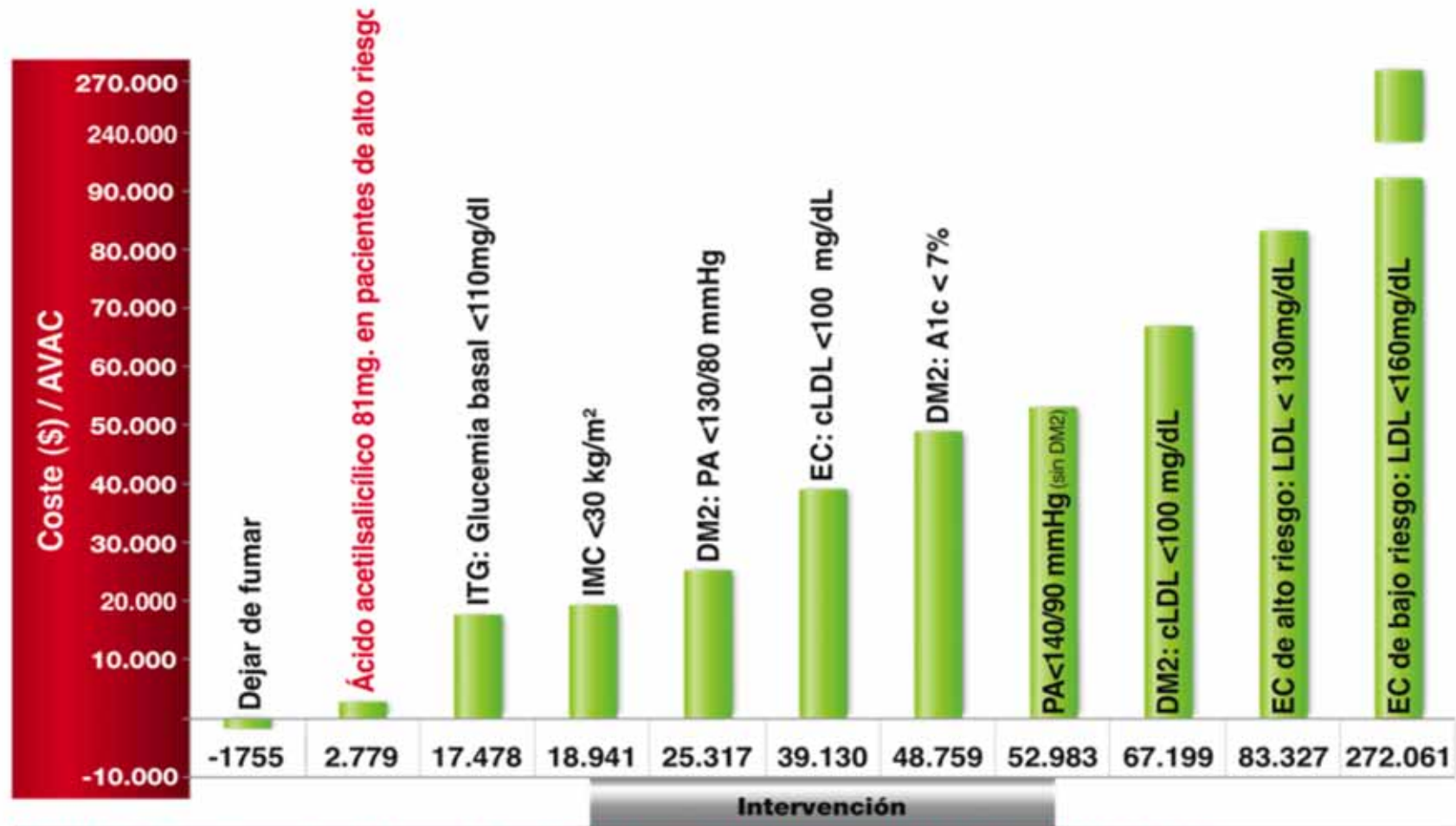


Un mayor valor de URA se correlaciona con una mayor transmisión de la luz y una mayor agregación de las plaquetas (menor eficacia del antiagregante).

Swaim and Hillman, J Thromb Thrombolysis (2009) 28:94–100



# El tratamiento con dosis bajas de ácido acetilsalicílico es la medida farmacológica de prevención del riesgo CV más coste-efectiva



Efecto de las intervenciones sobre el coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) durante el resto de su vida hasta 30 años

IMC: índice de masa corporal

PA: presión arterial

DM2: diabetes mellitus tipo 2

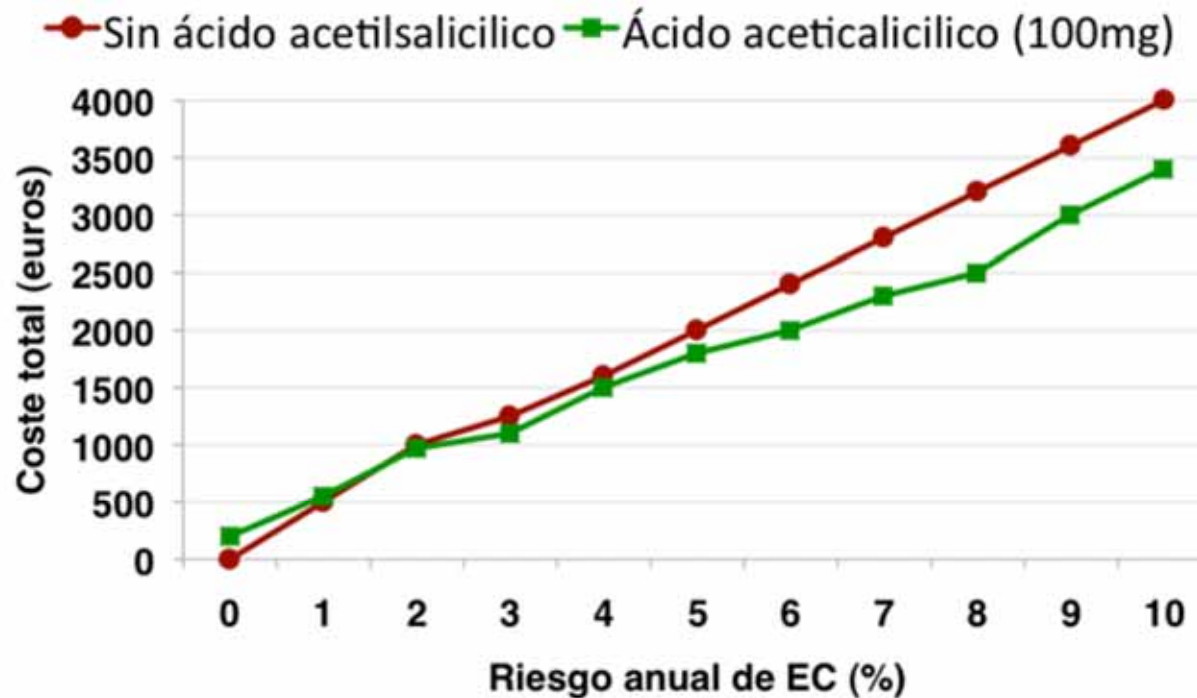
EC: enfermedad coronaria

ITG: intolerancia a la glucosa

Kahn et al. Diabetes Care. 2008; 31: 1.686-1.696.



## La administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes con riesgo de EC > 15% a 10 años ahorra 797 € desde el primer año



El tratamiento de toda la población española de riesgo produciría un ahorro de 26,5 M € en servicios sanitarios desde el primer año.

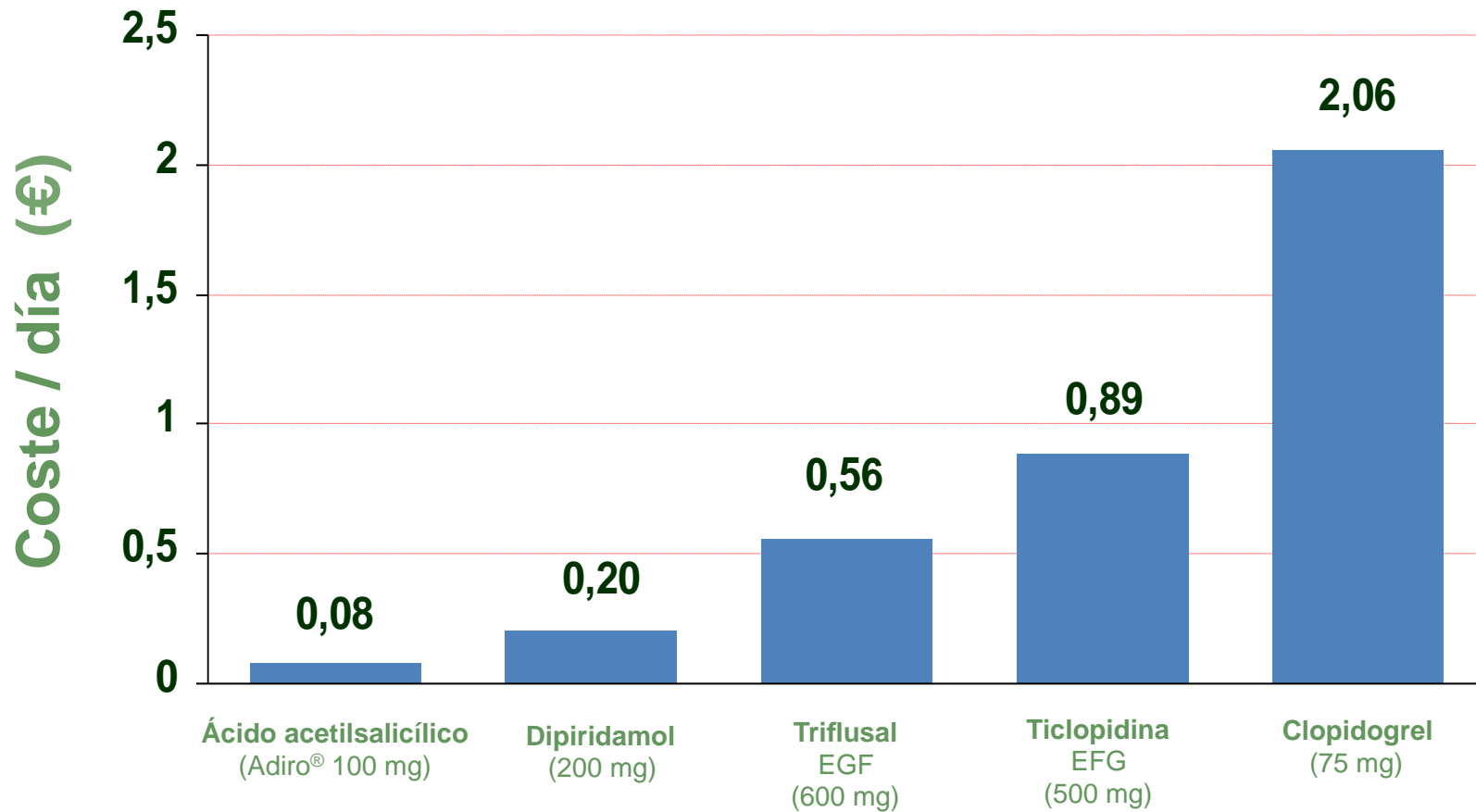
Impacto del riesgo anual de EC sobre el coste (basado en un riesgo anual de EC del 0.244%, umbral en el que el tratamiento con ácido acetilsalicílico produce un ahorro de costes).

EC: enfermedad coronaria.

Lamotte, et al. Revista Española de Cardiología 2006;59(8):807-815

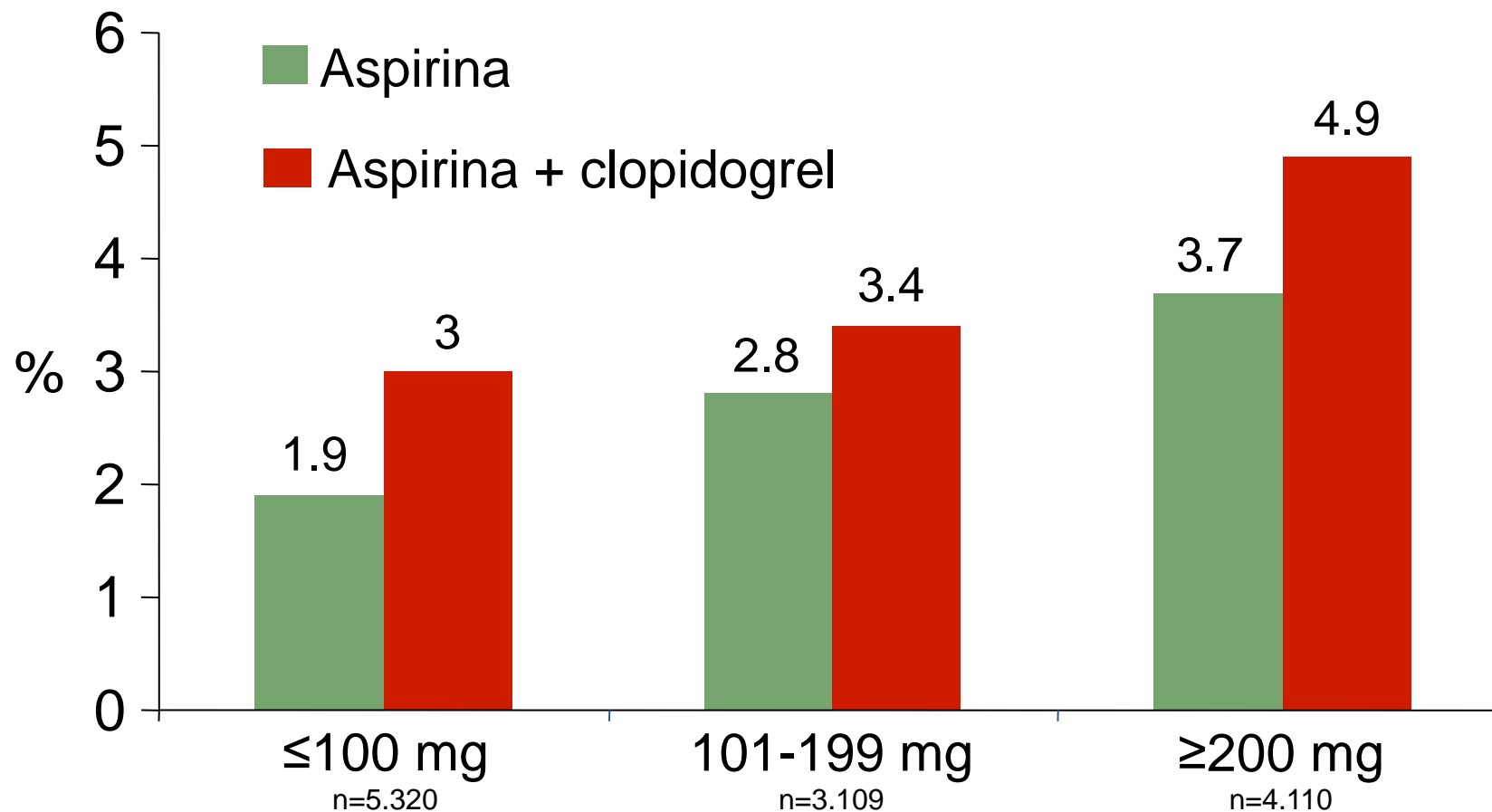


## El ácido acetilsalicílico es el antiagregante de menor coste



## Las dosis $\leq 100$ mg ha demostrado ser la más segura

**Estudio CURE:** Incidencia de hemorragia grave según la dosis de aspirina



Peters et al, Circulation 2003;108:1682-1687



## Beneficio clínico de la aspirina en prevención primaria

Aunque la reducción relativa del riesgo de eventos sea asimilable para todos los pacientes, en valores absolutos el número necesario de pacientes a tratar para evitar un evento en perfiles de bajo riesgo es muy superior y no justifica la prescripción.

Riesgo de IM a 10 años ( <i>basado en Framingham</i> )	NNT para prevenir un IM
<b>5 %</b> (bajo)	<b>133</b>
<b>10 %</b> (moderado)	<b>67</b>
<b>15 %</b> (alto)	<b>44</b>

Wienbergen et al. Diabetes Care, Vol. 31, Sup. 2, Feb. 2008



## Antiagregación en diabetes. ¿con qué y a quien?

---

- Antiagregación y Prevención 1ª PG
- Antiagregación y Prevención 1ª en DM:
  - Estudios antiagregación población general que incluyen DM
  - Estudios antiagregación en población DM
  - Guías antiagregación DM
- Dosis, coste y efectividad
- **Conclusiones**



# Conclusiones

---

- En **diabéticos**, hay **evidencia** en su capacidad de reducir eventos isquémicos en **pacientes de sexo masculino (>45-50 años) y a mujeres de > 55-60 años**, aunque en todas las edades reduce mortalidad.
- **Dar aspirina en pacientes > 40-50 años ó < 40 años si factor de riesgo adicional**
- **Si aspirina en P 1ª de ECV en DM 1 y2 con RCV > 10% en 10 años**
- La **dosis** de aspirina **recomendada** en prevención primaria debe estar **entre 75 y 100 mg diarios**, ya que dosis superiores no mejoran la eficacia clínica pero sí que incrementan la toxicidad
- Se recomienda una **decisión compartida con el paciente** al iniciar el tratamiento exponiéndole los beneficios y riesgos para que se comprometa luego a un buen cumplimiento

