



ORIGINAL

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?

Carlos Brotons Cuixart* e Irene Moral Peláez

Unidad de Investigación, Equipo de Atención Primaria (EAP) Sardenya, Barcelona, España

Recibido el 4 de diciembre de 2009; aceptado el 29 de enero de 2010
Disponible en Internet el 15 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Prevención primaria;
Enfermedades
cardiovasculares;
Aspirina;
Diabetes mellitus

Resumen

Objetivo: Evaluar las recomendaciones de las guías sobre el uso de aspirina en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Diseño: Revisión sistemática. Búsqueda realizada por enfermedades, tratamiento y tipo de prevención.

Fuentes de datos: Science Citation Index, SCOPUS, PubMed, Ministerio de Sanidad y Consumo, Organización Mundial de la Salud, páginas web de sociedades científicas nacionales e internacionales.

Extracción de datos: Revisión independiente por parte de 2 evaluadores. Los aspectos evaluados fueron los siguientes: a) uso de antiagregantes en prevención primaria; b) identificación de población diana; c) identificación de dosis diaria recomendada; d) identificación de criterios de aplicación; e) publicaciones en inglés o en español, y f) difusión a nivel internacional y nacional (España).

Resultados: Se revisaron 9 guías en prevención primaria y 5 guías en diabetes.

La mayoría recomiendan dosis bajas de aspirina con un rango entre 75–325 mg/día. Las guías recomiendan un determinado nivel de riesgo coronario para definir la población por tratar, pues existe una gran variabilidad en las tablas utilizadas para el cálculo del riesgo y en el umbral de riesgo para recomendar el tratamiento. Las guías para diabetes no definen ningún nivel de riesgo. Tres guías recomiendan que el uso de aspirina se haga cuando la presión arterial esté bien controlada.

Conclusiones: Existe una alta variabilidad entre las guías respecto al nivel de riesgo a partir del cual se deberían tratar los pacientes y en las dosis recomendadas. La mayoría de las guías recomiendan aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos, aunque existen discrepancias entre grupos internacionales e incluso en diferentes documentos de una misma sociedad.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cbrotons@eapsardenya.cat (C. Brotons Cuixart).

KEYWORDS

Primary prevention;
Cardiovascular
diseases;
Aspirin;
Diabetes mellitus

Primary prevention of cardiovascular disease with aspirin: what do the guidelines say?**Abstract**

Objective: To review the guideline recommendations on aspirin use in primary prevention of cardiovascular diseases.

Design: Systematic review. The search was made by condition, treatment and type of prevention.

Data sources: Science Citation Index, SCOPUS, PubMed, Spanish Ministry of Health, World Health Organisation, web sites of national and international scientific societies.

Data extraction: Two investigators independently reviewed all the guidelines. Specific topics assessed: a) use of antiplatelet treatment in primary prevention b) identification of target population c) identification of recommended dosage, d) identification of criteria of aspirin use, e) publications in English and/or Spanish, f) dissemination at national (Spain) or international level.

Results: Nine guidelines on primary prevention and 5 guidelines on diabetes were reviewed. Most of them recommended low dose aspirin ranging between 75 mg and 325 mg per day. All the guidelines recommend a specific level of coronary risk to define the target population to be treated, showing high variability in risk tables used and in the level of risk which should be used to recommend treatment. The diabetes guidelines do not define any level of risk. Three guidelines recommend the use of aspirin when blood pressure is well controlled.

Conclusions: There is high variability among guidelines in terms of the level of risk from which patients should be treated, and also in dosages. Most of the guidelines recommend the use aspirin in diabetics, although some discrepancies exist among international panels, and even in different documents of the same scientific society

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción**Uso de aspirina en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Por qué hay controversia?**

Seguramente uno de los aspectos menos controvertidos en la literatura científica y en las guías de práctica clínica (GPC) es el efecto beneficioso de la aspirina —a no ser que existan contraindicaciones— en aquellos pacientes que ya han tenido una enfermedad cardiovascular. La controversia aparece cuando hablamos de pacientes sanos que no han tenido ninguna enfermedad cardiovascular. ¿Se debería recomendar la aspirina en prevención primaria? Si es así, ¿cuál sería la población diana a la que se debería recomendar el tratamiento? ¿Se debería recomendar la aspirina a todos los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular?

Un reciente metaanálisis ha agrupado datos a nivel individual de los 6 ensayos clínicos publicados hasta la fecha de aspirina en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular¹. La interpretación de los autores a los resultados de este metaanálisis es que el uso de la aspirina en prevención primaria es incierto, ya que los efectos beneficiosos deben compensar los posibles daños (hemorragias mayores). Sin embargo, este metaanálisis no es definitivo, porque los investigadores hacen esta interpretación basándose en una serie de cálculos hipotéticos y

asumen que los efectos de la aspirina eran independientes de la edad, el sexo y otros factores de riesgo.

Recientemente también se han publicado diferentes ensayos clínicos en pacientes diabéticos como el estudio POPADAD² en el que se compara aspirina (y antioxidantes) con placebo en pacientes diabéticos con enfermedad arterial periférica. Se seleccionaron 1.276 pacientes de 40 o más años con diabetes de tipo 1 o de tipo 2 y con índice tobillo brazo igual o inferior a 0,99. Se aleatorizaron 4 grupos: 100 mg de aspirina+antioxidante, 100 mg de aspirina+placebo, placebo+antioxidante o placebo+placebo. Se definieron 2 variables principales: una variable combinada de muerte por enfermedad coronaria o ictus, infarto de miocardio o ictus no mortales, amputación de una extremidad inferior y, la otra, muerte por enfermedad coronaria o ictus. El tiempo de seguimiento fue de 6,7 años como media y no se observaron diferencias significativas para ninguno de los 2 resultados principales (ni para la aspirina ni para los antioxidantes). Este estudio, sin embargo, se ha cuestionado metodológicamente por tener una muestra pequeña y, por tanto, una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias significativas entre ambos grupos. El estudio JPAD³ —también realizado en pacientes diabéticos en prevención primaria en Japón—, aún con una muestra más grande (2.539 pacientes), tampoco observó diferencias significativas en la variable principal de resultado (enfermedad coronaria mortal y no mortal, ictus mortal y no mortal, o enfermedad arterial periférica), aunque en este

estudio sí observaron diferencias significativas a favor de la aspirina en pacientes mayores de 65 años o para las variables de mortalidad por episodios cardíacos o cerebrales. En este estudio también se encontraron inesperadamente con que la incidencia de episodios observados (17 por 1.000 personas-año) fue un tercio de la incidencia esperada (52 por 1.000 personas-año), por lo que finalmente tampoco tuvo potencia para detectar diferencias en la variable principal tal y como se definió en el protocolo. Lamentablemente, ni el estudio POPADAD ni el estudio JPAD nos confirman la necesidad de utilizar (o no) aspirina en pacientes diabéticos. Un reciente metaanálisis de la utilización de aspirina en prevención primaria en pacientes con diabetes concluye que la aspirina reduce significativamente el riesgo de infarto de miocardio en los hombres, pero no en las mujeres, y que globalmente los riesgos de hemorragias pueden ser mayores que los beneficios esperados, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular bajo (<20% a los 10 años) o en pacientes mayores de 70 años con riesgo alto de hemorragia⁴.

Dados los interrogantes surgidos de estos metaanálisis y ensayos clínicos en diabetes es poco probable que cambien las GPC en los próximos años, a la espera de los resultados definitivos de los ensayos clínicos en curso.

Material y métodos

¿Qué recomiendan las guías sobre el uso de la aspirina en prevención primaria?

Las instituciones oficiales o las sociedades científicas nacionales o internacionales pueden promover o editar las GPC o las recomendaciones. Gracias a la facilidad de publicación de documentos en Internet, muchas institucio-

nes productoras de GPC facilitan el acceso a las versiones completas o a los resúmenes de las GPC que elaboran a través de sus páginas web.

Diseño: revisión sistemática. Se realizó una búsqueda sistemática de todas las GPC que incluyeran recomendaciones sobre el uso de antiagregantes (aspirina) para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Las búsquedas se realizaron por enfermedades (enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus), tratamiento (aspirina y antiagregantes) y tipo de prevención (prevención primaria). Cuando en la búsqueda realizada se obtenía un número de documentos muy elevado se decidió limitarlos a los publicados entre los años 2000-2009, dado que el objetivo era identificar los más actuales.

Fuentes de datos: se han consultado las fuentes de datos más conocidas⁵, entre estas, Science Citation Index, SCOPUS, PubMed, Ministerio de Sanidad y Consumo, Organización Mundial de la Salud (OMS) y páginas web de sociedades científicas nacionales e internacionales que publican sus guías en la red y que abordan la prevención primaria en la enfermedad cardiovascular. Las fuentes principales consultadas para identificar las GPC aparecen en la *tabla 1* y el número de referencias obtenidas en cada búsqueda aparecen en la *tabla 2*.

Extracción de datos: revisión por parte de 2 evaluadores independientes de las guías localizadas. Los aspectos evaluados en las guías fueron los siguientes: a) abordaje del uso de antiagregantes en prevención primaria; b) identificación de población diana; c) identificación de dosis diaria recomendada; d) identificación de criterios de aplicación; e) publicaciones en inglés o en español, y f) difusión a nivel internacional y nacional (España). Una vez identificadas las GPC que cumplían los requisitos necesarios se realizaba una criba y se eliminaban las guías repetidas publicadas en diferentes revistas médicas o accesibles por

Tabla 1 Fuentes consultadas para identificar las guías de práctica clínica. Accesos

Fuente consultada	Acceso
Centre for Reviews and Dissemination National Guideline Clearinghouse (US Agency for Health Research and Quality)	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ www.guideline.gov
SCOPUS (Elsevier)	www.scopus.com
US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)	www.pubmed.com
Science Citation Index (Thomson Reuters)	http://www.accesowok.fecyt.es/
Infobase, Clinical Practice Guidelines de la Canadian Medical Association	http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
PUBGLE	www.pubgle.com
American College of Physicians Primary Care Clinical Practice Guidelines	http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/?hp http://www.medscape.com/pages/editorial/public/pguidelines/index-primarycare
Scottish Intercollegiate Guidelines Network National Institute for Health and Clinical Excellence	http://www.sign.ac.uk/ http://guidance.nice.org.uk/CG
Ministerio de Sanidad y Política Social American Association of Clinical Endocrinologists Institute for Clinical Systems Improvement World Health Organization	http://www.guiasalud.es/ http://www.aace.com/pub/guidelines/ http://www.icsi.org/guidelines_and_more/ http://www.who.int/en/

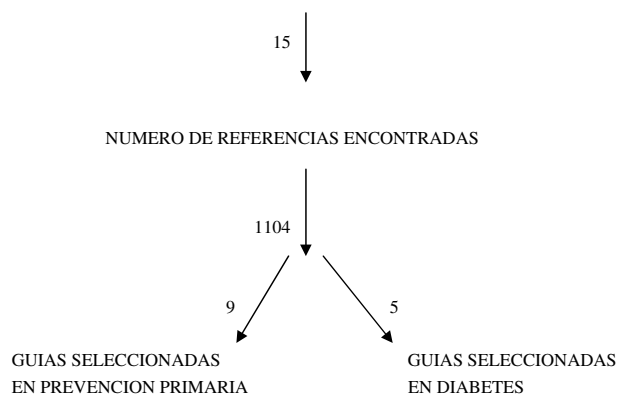
Tabla 2 Fuentes consultadas para identificar las guías de práctica clínica. Referencias

Fuente consultada	Número de referencias
Centre for Reviews and dissemination aloja la base de datos del International Network of Agencies for Health Technology Assessment	283
National Guideline Clearinghouse, recurso público sobre las GPC basadas en la evidencia	182
SCOPUS (Elsevier)	175
PubMed: «practice guideline» (document type), «cardiovascular diseases», «primary prevention», «diabetes mellitus», «aspirin» y «antiplatelet drugs» (MeSH terms)	155
Science Citation Index (Thomson Reuters)	116
Infobase, Clinical Practice Guidelines de la Canadian Medical Association	81
Primary Care Clinical Practice Guidelines	57
www.pubggle.com combina las búsquedas en PubMed con Google	41
American College of Physicians, clinical practice guidelines	8
Scottish Intercollegiate Guidelines Network	1
National Institute for Health and Clinical Excellence	1
Ministerio de Sanidad y Política Social	1
American Association of Clinical Endocrinologists	1
Institute for Clinical Systems Improvement	1
World Health Organization	1

GPC: guías de práctica clínica.

vías diferentes, las versiones anteriores de las guías ya seleccionadas y las adaptaciones a guías ya publicadas.

CONSULTA DE DIFERENTES FUENTES PARA IDENTIFICAR LAS GUIAS DE PRACTICA CLINICA



Esquema general del estudio: Revisión sistemática de las guías de prevención cardiovascular sobre el uso de la aspirina en prevención primaria y diabéticos.

Resultados

Se seleccionaron 9 GPC en prevención primaria⁶⁻¹⁴ (tabla 3) y 5 GPC específicas para diabetes¹⁵⁻¹⁹ (tabla 4), publicadas entre los años 2002-2009.

Respecto a las primeras, se observa variabilidad en las dosis recomendadas de aspirina, y aunque una mayoría recomiendan 75 mg/día, otras dejan un intervalo de 75-100; 75-160 o 75-325 mg/día. Todas las guías recomiendan un determinado nivel de riesgo coronario o cardiovascular para definir la población por tratar, aunque también existe variabilidad en las tablas utilizadas para el cálculo del

riesgo y en el umbral del riesgo que consideran para recomendar el tratamiento²⁰⁻²⁵. El umbral de riesgo iría desde un 10% de riesgo de enfermedad coronaria hasta un 30% de riesgo de enfermedad cardiovascular (según Framingham, equivaldría a un 15% de enfermedad coronaria) o un 10% de riesgo de muerte cardiovascular (según SCORE) en los próximos 10 años. Algunas GPC hacen ciertas matizaciones respecto a la edad, pues recomiendan aspirina solo en sujetos mayores de 50 años, y otras, según la edad y el sexo recomiendan un determinado umbral de riesgo (US Preventive Services Task Force¹³). Tres GPC recomiendan explícitamente que el uso de aspirina se haga cuando la presión arterial esté controlada⁷⁻⁹, una de estas⁷ específicamente comenta con niveles <150/90 mmHg. Tres de estas GPC hacen además recomendaciones para diabéticos^{7,8,11} y recomiendan el uso de aspirina a todos los diabéticos o a los mayores de 50 años o menores con otros factores de riesgo cardiovascular.

Respecto a las 5 GPC específicamente para diabéticos, se observa incluso más variabilidad en las dosis recomendadas de aspirina que en las anteriores comentadas, con intervalos de 75-162; 75-250 o solo 75 mg/día, e incluso una de estas no indica ninguna dosis específica. Tres GPC definen la edad a partir de la que se deberían tratar (2 a partir de los 40 y una a partir de los 50 años), aunque también lo recomiendan en sujetos menores cuando presentan otros factores de riesgo cardiovascular. Respecto al nivel de riesgo coronario o cardiovascular, ninguna de estas especifica un umbral de riesgo a partir del cual se debería recomendar aspirina y únicamente una de estas comenta que se debería considerar en pacientes diabéticos de más de 15 años de evolución, sobre todo en mujeres¹⁸.

También es interesante resaltar los grados y el nivel de evidencia utilizados por cada una de las guías. Así, la OMS⁹ utiliza los sistemas de la Scottish Intercollegiate Guideline

Tabla 3 Guías de práctica clínica en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

Sociedad	American Heart Association	Joint British Societies'	Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice
Guía	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 ⁶	Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice ⁷	European guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text ⁸
Recomendación (clase/nivel de evidencia)	<ul style="list-style-type: none"> Dosis bajas de aspirina (75–160 mg/día) en personas con riesgo alto de enfermedad cardiovascular (especialmente aquellos con un riesgo a los 10 años de tener un episodio coronario $\geq 10\%$) 	<ul style="list-style-type: none"> 75 mg/día de aspirina en sujetos > 50 años con un riesgo adaptado del modelo de Framingham de tener un episodio cardiovascular a los 10 años $\geq 20\%$ cuando la presión arterial está controlada (< 150/90 mmHg) 75 mg/día de aspirina en sujetos diabéticos ≥ 50 años, o menores con más de 10 años de evolución de la enfermedad o que están recibiendo tratamiento para la hipertensión o que tienen afectación de órganos diana (retinopatía o nefropatía), cuando la presión arterial está controlada (< 150/90 mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> 75 mg/día de aspirina en sujetos con riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años muy alto (SCORE > 10%)²¹ y presión arterial controlada 75–150 mg/día de aspirina en todos los pacientes diabéticos
Significado de la clase/nivel de evidencia	No consta	Se discute y se argumenta la ausencia de clasificación de las recomendaciones según la evidencia disponible	Se discute y se argumenta la ausencia de clasificación de las recomendaciones según la evidencia disponible
Año y última revisión	2002	2005	2007
N.º de revisiones intermedias	0	–	2
Año de la primera publicación	1997	–	1994
Tipo de documento–extensión	Actualización de la guía–5 páginas	Guía–60 páginas	Guía–160 páginas

Sociedad	World Health Organisation	American Heart Association	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Guía	Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk ⁹	Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update ¹⁰	Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline ¹¹
Recomendación (clase/ nivel de evidencia)	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos con un riesgo superior al 30% de tener un episodio cardiovascular a los 10 años deben tratarse con dosis bajas de aspirina (1++/A) • Sujetos con un riesgo entre el 20–30% de tener un episodio cardiovascular a los 10 años <i>probablemente no</i> deben tratarse con aspirina (1++/A) • Sujetos con un riesgo inferior al 20% de tener un episodio cardiovascular a los 10 años <i>no</i> deben tratarse con aspirina (1++/A) • Empezar con 75 mg/día cuando la presión arterial está controlada 	<ul style="list-style-type: none"> • 75–325 mg/día en mujeres de riesgo coronario >20% según el modelo de Framingham²², salvo si está contraindicado (I/A) • 81 mg/día o 100 mg/día alternos en mujeres de riesgo bajo-moderado: <ul style="list-style-type: none"> ○ 65 años con presión arterial controlada y cuando los beneficios de prevención de ictus isquémico e infarto de miocardio es mayor que el riesgo de efectos adversos del tratamiento (IIa/B) • < 65 años cuando el beneficio de prevención de ictus isquémico es mayor que el riesgo de hemorragias gastrointestinales el ictus hemorrágico debido al tratamiento (IIb/B) 	<ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/día en sujetos asintomáticos con un riesgo cardiovascular calculado mediante el modelo ASSIGN (Assessing cardiovascular risk using SIGN guidelines to ASSIGN preventive treatment)²³ a los 10 años ≥20% (A) • 75 mg/día de aspirina en sujetos con diabetes de tipo 2 ≥50 años y para individuos seleccionados más jóvenes con un riesgo cardiovascular alto
Significado de la clase/ nivel de evidencia	(1++/A) Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo. Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o de cohortes de alta calidad con riesgo bajo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad alta de que la relación sea casual. Existe una evidencia firme para recomendar el patrón de cuidado	(I/A) La intervención es útil y efectiva. Evidencia suficiente de múltiples ensayos aleatorizados (IIa/B) El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/efectividad. Evidencia limitada por un ensayo aleatorizado u otros estudios no aleatorizados (IIb/B) La evidencia/opinión de la utilidad/efectividad está menos sustentada Evidencia limitada por un ensayo aleatorizado u otros estudios no aleatorizados	(A) Al menos un metaanálisis, una revisión sistemática de ECA o un ECA y puntuado como 1++ y aplicable directamente a la población diana o a un cuerpo de evidencia formado principalmente por estudios puntuados como 1+, aplicables directamente a la población diana y que demuestra consistencia en los resultados
Año de la última revisión	2007	2007	2007
N.º de revisiones intermedias	2	1	1
Año de la primera publicación	2002	1999	1999
Tipo de documento– extensión	Guía–92 páginas	Actualización de la guía–23 páginas	Guía–76 páginas

Tabla 3 (continuación)

Sociedad Guía	American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed)—antiplatelet drugs ¹²	US Preventive Services Task Force Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement ¹³	European Society of Hypertension Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document ¹⁴
Recomendación (clase/nivel de evidencia)	<ul style="list-style-type: none"> • 75–100 mg/día de aspirina en sujetos con un riesgo de tener un episodio coronario (basado en la edad y en el perfil de los factores de riesgo cardíacos) como mínimo moderado (> 10% a los 10 años) (2/A) • 75–100 mg/día de aspirina en mujeres < 65 años con riesgo de tener un ictus isquémico y en las que el riesgo de hemorragia mayor es bajo (2/A) • 75–100 mg/día de aspirina en mujeres > 65 años con riesgo de tener un ictus isquémico o un infarto de miocardio y en las que el riesgo de hemorragia mayor es bajo (2/B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sujetos ≥ 80 años: sin recomendación (D) • 75 mg/día de aspirina en hombres de 45–59; 60–69 y 70–79 años cuando los beneficios del tratamiento (prevención de infartos de miocardio) superan los riesgos de hemorragia gastrointestinal del tratamiento (cuando el riesgo basado en la ecuación de Framingham²⁴ de tener un episodio coronario a los 10 años es ≥ 4, ≥ 9 y ≥ 12%, respectivamente) (A) • 75 mg/día en mujeres de 55–59, 60–69 y 70–79 años cuando los beneficios del tratamiento (prevención del ictus) superan los riesgos de hemorragia gastrointestinal del tratamiento (cuando el riesgo basado en la ecuación de Framingham²⁵ de tener un ictus a los 10 años es ≥ 3, ≥ 8 y ≥ 11%, respectivamente) (A) • No se recomienda el uso de aspirina en hombres < 45 años y en mujeres < 55 años (I) 	<ul style="list-style-type: none"> • 75–100 mg/día de aspirina en sujetos hipertensos con insuficiencia renal (pacientes con creatinina sérica > 1,3 mg/dl) o con un riesgo cardiovascular alto (15–20% a los 10 años basado en la ecuación de Framingham)
Significado de la clase/nivel de evidencia	(2/A) Recomendación débil, evidencia de alta calidad (2/B) Recomendación débil, evidencia de calidad media	(A) Recomendado. Existe una gran certeza de que el beneficio es sustancial (D) Existe una mediana o una gran certeza de que no existe beneficio o que el perjuicio supera el beneficio (I) La evidencia es insuficiente o de baja calidad, o conflictiva, y el equilibrio de los beneficios y perjuicios no se puede determinar	No consta
Año de la última revisión	2008	2009	2009
N.º de revisiones intermedias	–	1	1
Año de la primera publicación	–	1995	2003
Tipo de documento–extensión	Guía–901 páginas	Recomendaciones–10 páginas	Actualización de la guía–36 páginas

AHA: American Heart Association; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Tabla 4 Guías de práctica clínica en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos

Sociedad	American Heart Association	The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes	National Collaborating Centre for Chronic Conditions. NICE
Guía	Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association ¹⁵	Guidelines on diabetes , pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Full text ¹⁶	Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update) ¹⁷
Recomendación (clase/nivel de evidencia)	<ul style="list-style-type: none"> • 75–162 mg/día de aspirina en sujetos diabéticos con un riesgo cardiovascular alto, incluidos los mayores de 40 años o los sujetos con factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria) • No debe recomendarse aspirina en pacientes menores de 21 años debido al riesgo alto de tener el síndrome de Reye asociado al uso de aspirina en esta población. Los sujetos menores de 30 años no se han estudiado 	<ul style="list-style-type: none"> • 75–250 mg/día de aspirina en todos los sujetos diabéticos (I/B) para la prevención primaria del ictus y para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares 	<ul style="list-style-type: none"> • 75 mg/día de aspirina en sujetos ≥ 50 años si la presión arterial es inferior a 145/90 mmHg • 75 mg/día de aspirina en sujetos menores de 50 años si tiene otros factores de riesgo cardiovascular significativos (síndrome metabólico, historia familiar temprana de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, hipertensión u oligoalbuminuria)
Significado de la clase/nivel de evidencia	No consta	(I) Evidencia o acuerdo general de que el procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo (B) Datos extraídos de un único ensayo clínico o grandes estudios no aleatorizados	Se argumenta la utilización de la clasificación del nivel de evidencia, pero no se aplica para este caso concreto
Año de la última revisión	2006	2007	2009
N.º de revisiones intermedias	0	–	1
Año de la primera publicación	1999	–	2002
Tipo de documento–extensión	Recomendación–14 páginas	Guía–72 páginas	Actualización de la guía–278 páginas

Tabla 4 (continuación)

Sociedad Guía Recomendación (clase/nivel de evidencia)	Ministerio de Sanidad y Consumo Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2 ¹⁸ <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda considerar un tratamiento con ácido acetilsalicílico y estatinas en sujetos diabéticos de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres, debido a su alto RCV (C) • Tratamiento con aspirina en sujetos diabéticos con riesgo coronario $\geq 10\%$, según la tabla del REGICOR (D) 	American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes ¹⁹ <ul style="list-style-type: none"> • 75–162 mg/día de aspirina en sujetos con diabetes de tipo 1 o 2 con riesgo cardiovascular alto ($> 10\%$ en 10 años) (C) • No existe suficiente evidencia para recomendar aspirina en sujetos de bajo riesgo, como hombres < 50 años y mujeres < 60 años sin otros factores de riesgo mayores. Pacientes de este grupo con otros múltiples factores de riesgo necesitan valorarse clínicamente antes de administrar aspirina (C) • La combinación de aspirina (75–162 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día) es razonable hasta un año después de tener un síndrome coronario (B)
Significado de la clase/nivel de evidencia	(C) Un volumen de evidencia compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre estos o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+ (D) Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+	(B) Evidencia proveniente de estudios de cohortes bien conducidos <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de un estudio de cohortes o registro prospectivo bien conducido • Evidencia de un metaanálisis de estudios de cohortes bien conducido (C) Evidencia proveniente de estudios pobremente controlados o no controlados que incluyan: <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de ensayos clínicos controlados con uno o más defectos mayores, o con 3 o más defectos menores que podrían invalidar los resultados • Evidencia de estudios observacionales con un alto potencial de sesgos (como estudios de series de casos comparados con controles históricos) • Evidencia de series de casos con evidencia conflictiva con el peso de la evidencia que sostiene la recomendación
Año de la última revisión	2008	2010
N.º de revisiones intermedias	1	2
Año de la primera publicación	2004	1997
Tipo de documento–extensión	Guía–181 páginas	Recomendaciones–50 páginas

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; RCV: riesgo cardiovascular; REGICOR: Registre Gironí del Cor.

Network (SIGN) y de los Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation. El American College of Chest Physicians¹² utiliza el sistema de los Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, el grupo escocés obviamente utiliza el sistema de la SIGN, y el Ministerio de Sanidad y Consumo¹⁸ también utiliza el SIGN. La US Preventive Service Task Force¹³ y la American Diabetes Association (ADA)¹⁹ utilizan sistemas propios de gradación y de clasificación de los niveles de evidencia. Cabe resaltar que el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁷ argumenta la importancia de la clasificación de la evidencia, pero en este caso concreto no la utiliza (no quedan claros los motivos), que la Joint British Societies' Guidelines⁷ y la Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice⁸ discuten y argumentan el porqué no utilizar la clasificación de las recomendaciones según la evidencia disponible, y que en la American Heart Association (AHA)⁶ no consta ninguna clasificación ni se argumenta su ausencia.

Discusión

Es interesante e intrigante cómo algunas GPC ofrecen las mismas recomendaciones, mientras que otras utilizan la misma evidencia científica y ofrecen recomendaciones dispares.

El caso de la utilización de aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es un ejemplo de la diversidad de guías y recomendaciones, teóricamente basadas todas estas en la misma evidencia.

Las guías que se han seleccionado después de realizar la búsqueda son aquellas que a nuestro criterio tienen más difusión en el ámbito nacional e internacional, aunque somos conscientes de que muchos países tienen sus propias guías o adaptaciones de guías internacionales.

El hecho de utilizar diferentes sistemas de clasificación de la evidencia puede haber influido en que se generen diferentes recomendaciones. Sin embargo, hay guías (como por ejemplo la OMS⁹ y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹¹) que utilizan el sistema SIGN y llegan a conclusiones diferentes (la primera recomienda aspirina en aquellos sujetos con riesgo >30% y la segunda con riesgo >20% de tener enfermedad cardiovascular a los 10 años).

Llama la atención cómo 2 paneles de expertos internacionales (The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes¹⁶ y la ADA¹⁹) que teóricamente analizan la misma evidencia científica tengan unas recomendaciones en prevención primaria con aspirina en pacientes diabéticos que son divergentes. Así, la primera solo recomienda aspirina en pacientes diabéticos para la prevención primaria del ictus, pero no para la prevención primaria del infarto de miocardio, o al menos no comenta nada explícitamente al respecto. La pregunta que nos podríamos formular desde un punto de vista clínico es cuál es el perfil de paciente al que podemos prevenir un ictus y no una enfermedad coronaria. La ADA¹⁹, sin embargo, recomienda (aunque con nivel C de evidencia) la utilización de aspirina en todos los pacientes diabéticos. Incluso, más llamativo es el hecho que una misma sociedad científica internacional (European Society of Cardiology) publicara 2

documentos en el año 2007, uno (Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice⁸) en el que explícitamente se recomienda tratar con aspirina a todos los pacientes diabéticos, mientras que en el otro documento (The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes¹⁶) no recomiendan tratar con aspirina a los pacientes diabéticos para la prevención primaria del infarto de miocardio. Recientemente, la AHA junto con el American College of Cardiology Foundation han elaborado un documento sobre medidas de calidad asistencial en prevención primaria⁷ con el propósito de mejorar la calidad asistencial y definir las actividades que pueden reembolsarse económicamente. En este documento se recomienda la aspirina en dosis entre 75–160 mg/dl a todos los hombres entre 35–80 años y mujeres entre 45–80 años con un riesgo alto de enfermedad cardiovascular (riesgo superior o igual al 20% según el modelo de Framingham propuesto en la ATPIII). Es de suponer que las próximas recomendaciones de la AHA adoptarán este criterio.

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

1. Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia coinciden en el aspecto beneficioso del uso de antiagregantes (aspirina), a no ser que existan contraindicaciones, en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.
2. Diferentes metaanálisis sobre el uso de la aspirina en prevención primaria han concluido resultados inciertos, por lo que es poco probable que cambien las guías de práctica clínica en los próximos años, a la espera de los resultados definitivos de los ensayos clínicos en curso.
3. Existe la misma incertidumbre en el grupo de pacientes diabéticos, pacientes con mayor riesgo de tener un episodio cardiovascular que los pacientes sanos, por lo que son una población que debe estudiarse y tenerse en cuenta al valorar los efectos del uso de aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Qué aporta este estudio

1. Se observa una alta variabilidad en las dosis recomendadas de aspirina (aunque una mayoría recomiendan 75 mg/día) y en el nivel de riesgo coronario o cardiovascular para definir la población por tratar.
2. En pacientes diabéticos ninguna de las guías específica un umbral de riesgo a partir del cual se debería recomendar aspirina.
3. Las recomendaciones de los paneles de expertos internacionales sobre el uso de aspirina en pacientes diabéticos son en algunos casos divergentes.

A modo de síntesis (con las dificultades que esto conlleva por la heterogeneidad de las GPC) y sin entrar en detalles de dosis o nivel de riesgo, podríamos concluir que todas las guías seleccionadas recomendarían considerar la aspirina en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares siempre y cuando no existan contraindicaciones y sean pacientes de alto riesgo cardiovascular, por encima de los 50 años de edad, y con la presión arterial bien controlada. Respecto a los pacientes diabéticos, prácticamente todas las GPC revisadas recomiendan la utilización de la aspirina en pacientes diabéticos mayores de 40–50 años, o menores con otros factores de riesgo. Sería recomendable la utilización de un único sistema de gradación de la evidencia científica para evitar discrepancias entre las recomendaciones. Estará por verse si estas recomendaciones cambian o no en las próximas ediciones de las GPC con la nueva evidencia disponible.

Actualmente hay 3 ensayos clínicos en curso con aspirina en prevención primaria: estudio ARRIVE en pacientes con riesgo coronario moderado (entre un 10–20% de enfermedad coronaria a los 10 años), en el que se esperan seleccionar 12.000 pacientes de 6 países diferentes (uno de estos es España), y hay 2 ensayos clínicos en pacientes diabéticos (estudios ACCEPT-D y ASCEND) con muestras mucho más grandes que los estudios previos en diabéticos (5.000 y 10.000 pacientes, respectivamente). Todos estos estudios nos darán resultados definitivos sobre la eficacia y la seguridad de la utilización de aspirina en pacientes con riesgo moderado en prevención primaria y en pacientes diabéticos.

Conflicto de intereses

El Dr. Carlos Brotons es miembro del comité ejecutivo del ensayo clínico, placebo controlado, doble ciego, con aspirina en prevención primaria (ARRIVE trial), estudio financiado por Bayer.

Bibliografía

- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849–60.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: Factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134–41.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:B4531.
- García JF, Bravo R. Guías de práctica clínica en Internet. *Aten Primaria*. 2001;28:74–9.
- 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.
- British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, HEART UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart*. 2005;91:v1–52.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guideline on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text. *Eur J Card Prev Rehab*. 2007;14:S1–13.
- World Health Organisation. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. [consultado 21/5/2009]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf.
- Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation*. 2007;115:1481–501.
- Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline. [consultado 25/5/2009]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>.
- Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed)—antiplatelet drugs. *CHEST*. 2008;133:199S–233S.
- US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396–404.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27:2121–58.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris JL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2007;115:114–26.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, De Zeeuw DJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Full text. *Eur Heart J*. 2007;28:88–136.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians reprint; 2009.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N.º 2006/08.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*. 2010;33:S11–61.
- Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991;83:356–62.
- Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in

- adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
23. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, for the SIGN Group on Risk Estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: The ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93:172-6.
 24. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
 25. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-8.