

PREGUNTA CLÍNICA Nº 13

¿DEBEN TRATARSE CON AAS LAS PERSONAS CON DIABETES TIPO 2?

Fecha de edición: Febrero 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Población con Diabetes tipo 2 sin antecedentes de eventos cardiovasculares.
Intervención	Ácido acetil salicílico.
Comparación	Placebo.
Resultados	Disminución de morbi-mortalidad cardiovascular.
Tipo de estudio	RS de ECA, ECAs, estudios observacionales a largo plazo.

2. Introducción.

La guía de Diabetes del Ministerio (2008) no recomienda el uso rutinario de AAS en todos los diabéticos, pero sí lo recomienda, con grado D (consenso), en los que tienen un RCV $\geq 10\%$ según la tabla REGICOR y con grado C, basado en varios estudios de cohortes, en personas diabéticas de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres por su RCV aumentado. Respecto de la eficacia de la AAS en el caso de la Diabetes, analiza un ECA específico en diabéticos, un metanálisis y 2 ECA en prevención primaria con datos en un subgrupo de pacientes con diabetes, sin que ninguno obtenga diferencias significativas a favor de la AAS frente a placebo. Únicamente un ECA de 2005 mostraba beneficio en ACV en mujeres (variable secundaria). Basado también en 1 ECA, apunta el riesgo de sangrado en relación al uso de AAS.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
SIGN 2010	No se recomienda el uso de dosis bajas de AAS en prevención primaria cardiovascular en personas diabéticas (A).	Hansson L,1998 (HOT)(ECA) Belch j, 2008 (POPADAD)(ECA) Ogawa H,2008 (ECA) De Berardis G,2007(ACC)	

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 13.

		EPT-D)(ECA) ASCEND,2007 (ECA en marcha)	
NICE 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Ofrecer AAS 75 mg/día a toda persona ≥ 50 años y TA < 145/90 mmHg (D). • Ofrecer AAS 75 mg/día a toda persona < 50 años con algún FRCV significativo como S. metabólico, historia familiar de ECV, tabaquismo, HTA, microalbuminuria (D). • Dar clopidogrel únicamente en los casos de intolerancia a AAS(A). 	Wood D,1998(GPC) McIntosh A,2001(GPC) Khajehdehi P,2002(ECA) NICE TA90 2005(GPC) Sacco M,2003(ECA) Neri Serneri GG,2004(DAVID)(ECA)	Recalcan que la recomendación se hace a pesar de la pobre evidencia en el caso de los diabéticos.

Resumen GPC Base: No hay acuerdo en la recomendación dada por las GPC base consideradas. NICE aporta una bibliografía poco actualizada y aun reconociendo que las pruebas publicadas no demuestran una eficacia de la AAS en prevención primaria en personas diabéticas, hace una recomendación, basada en expertos a favor de su uso en diabéticos mayores de 50 años y en menores, si hay presencia de otros FRCV. La GPC de SIGN, por el contrario no recomienda su uso rutinario con grado A, basado en varios ECAs, el más reciente del 2008.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta	X	
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión: Ante la incongruencia entre las recomendaciones de ambas GPC base se ha decidido actualizar esta pregunta.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS de ECA, ECAs, estudios observacionales a largo plazo.
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

4.1. GRADE Evidence profile

Bibliografía: Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. Dec 2009;32(12):2300-2306. (1)

Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25. (2)

De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*. Jun 2012;307(21):2286-2294. (3)

Comparación: AAS vs Placebo

Evaluación de la calidad							Resumen de los Resultados				Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo publicación	Nº de pacientes		Magnitud del efecto			
							Grupo Intervención	Grupo control	Relativa (95% CI)	Absoluta por 1000		
Desenlace1: Mortalidad total												
8	ECA	No	No	No	No	No			RR 0.97 (0.87-1.08)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Desenlace2: Mortalidad cardiovascular												
6	ECA	No	Si ¹	No	No	No			RR 0.96 (0.71-1.27)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Desenlace3: IAM												
7	ECA	No	Si ²	No	No	No			RR 0.86 (0.67-1.11)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Desenlace4: ACV												
6	ECA	No	Si ³	No	No	No			RR 0.84 (0.63-1.11)		⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICA
Desenlace5: Sangrados												
3 1	ECA Cohorte	No	No	No	Si	No	81/3.637 29.030	48/3.644 27.066	RR 2.5 (0.77-8.10) RR 1.05 (0.96-1.15)	557 eventos	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICA

¹ 41.1% que desaparece al excluir el ECA JPAD (Ogawa H,2008) sin que cambien los resultados .

² 53.1% que baja a 14.2% al excluir los estudios WHS/Ridker PM ,2005) y PHS 1989,sin que cambien los resultados RR0.89(0.75-1.06)

³ 47.4% que baja a 0% al excluir el estudio JPAD (OgawaH,2008) sin que cambien los resultados RR 0.93(0.80-1.07)

4.2. Resumen de la evidencia.

Hemos localizado 8 RS que responden a la pregunta y que han sido publicadas posteriormente a la edición de la GPC sobre Diabetes del Ministerio del 2007(tabla 1).

Estudio	Año
De Berardis G	2009
Butalia S	2011
Calvin AD	2009
Pignone M	2010
Simpson SH	2010
Stavrakis S	2011
Younis N	2010
Zhang C	2009

Tabla 1: RS AAS versus Placebo en DM2 publicadas entre 2008-2012

Tras la lectura crítica de las RS hemos observado, desde el punto de vista metodológico, que la calidad de todas ellas es aceptable o buena, si bien es cuestionable que en todas las RS se hayan utilizado estimadores comunes para variables de resultado en las que se ha detectado heterogeneidad moderada-alta. Hemos identificado 10 ECAS (tabla 2) entre todas las RS pero ninguna de ellas contiene todos ellos. Los ECA incluidos oscilan entre 5 y 8 y no todas las RS explican la causa de las exclusiones. Los ECA son de calidad alta. En algunos, toda la población es diabética pero en otras los diabéticos constituyen un subgrupo, entre 1,3-17%. Existen diferencias entre ellos, explicables por diferentes porcentajes de sexos, por presencia de otros factores de riesgo como la HTA o la arteriopatía periférica, por incluir DM1 y DM2, por ejemplo.

La dosis de AAS varía entre 75 mg y 650 mg y aunque en la mayoría de los estudios es de administración diaria en alguno de ellos es cada 48h; el comparador es placebo en todos ellos y la duración de los ECA oscila entre 2.3-10.1 años.

BMD1988
PHS89
ETDRS1992
TPT1998
HOT (HANSSON L,1998)
PPP (SACCO M, 2003)
WHS (RIDKER PM,2005)
APLASA (ERKAN D, 2007)
POPADAD (BELCH J,2008)
JPAD (OGAWA H,2008)

Tabla 2: ECA incluidos en las RS.

En cuanto a los resultados, aunque todas las RS hacen referencia a morbimortalidad cardiovascular, unas lo hacen en forma de variable compuesta y otras aportan datos sobre cada tipo de evento cardiovascular fatal o no fatal. La mayoría de RS, además, informa sobre efectos adversos, especialmente hemorragias. En general se aprecia una gran consistencia tanto entre los metanálisis como en cada ECA incluido. La mayoría concluyen que la AAS no ha demostrado eficacia en prevención primaria de morbimortalidad cardiovascular en población diabética, pero cabe reseñar que alguna de las RS recomienda su uso como es el caso de la RS de Pignone(4) que lo hace basado en acuerdo de expertos y en la de Butalia(2) que se basa en el análisis de una variable compuesta (MACE) que incluye IAM no fatal+ACV no fatal +Muerte cardiovascular con el resultado de NNT 92 (67-1667) y NNH para sangrado con un intervalo entre 526-3333,por todo lo cual concluyen que la relación beneficio/riesgo es de 6(2-8).

Hemos elegido 2 de las RS (1, 2) para la elaborar el paso de la evidencia a la recomendación y la elección se ha hecho en base al mayor número de ECA incluidos y a la información que sobre las variables de resultado consideradas como críticas por los elaboradores de las preguntas de la GPC. A continuación hacemos una breve descripción de las revisiones seleccionadas.

Butalia 2011(2): RS de calidad que tras búsqueda bien realizada hasta febrero del 2011, sin restricción de lenguaje, incluye 7ECA con 11618 personas diabéticas; 2 revisores valoran la calidad de los mismos de forma independiente y todos tiene puntuación ≥ 3 según escala de Jadad(5). También valoran la heterogeneidad y hacen análisis de sensibilidad y de subgrupos en un intento de explicarla, según dosis de AAS, calidad de los ECA o mediante la inclusión exclusiva de los ECA realizados en población diabética. También analizan el sesgo de publicación. Definen

como resultado primario una variable compuesta llamada MACE que incluye IAM no fatal+ACV no fatal+Mortalidad cardiovascular y aunque no encuentra diferencias significativas en cada componente por separado, sí las encuentra para esta variable compuesta con un NNT de 92. Tras analizar los efectos adversos, aporta el dato de una relación beneficio/riesgo de 6 (IC95% 2-8). El análisis de subgrupos no cambia los resultados. En el equipo elaborador hemos elegido variables no compuestas para resumir la evidencia y elaborar la recomendación, tal como se aprecia en el punto 6 de este documento.

Calvin 2009(1): RS de calidad con búsqueda amplía hasta noviembre 2008 sin restricción de idioma; 2 revisores independientes Incluye 8 ECA e informan sobre su calidad. Detectan heterogeneidad que intentan explicar excluyendo el estudio APLASA por su corta duración y ETDR por incluir un porcentaje pequeño de pacientes en prevención secundaria sin que su exclusión cambie los resultados. No encuentran datos positivos de eficacia de la AAS comparada con placebo en la prevención primaria de ECV. Como puntos remarcable de esta RS es que comparan resultados entre personas diabéticas y no diabéticas sin encontrar diferencias y refieren una posible falta de poder estadístico de la RS para detectarlas debido al pequeño número de ECA incluidos en la misma. Por todo ello sugieren calcular el riesgo coronario a 10 años y ayudar al paciente a decidir sobre el uso de AAS tras informarle también sobre el riesgo de sangrado digestivo y cerebral. Los datos sobre sangrados son escasos en los ECA y eso se traduce en amplios intervalos de confianza que disminuyen la calidad del dato. Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes poblacional realizado en Italia (3) de muy buena calidad, con seguimiento de 186.850 personas tomadoras de AAS y sus correspondientes controles, otros 186.425 no tomadores de AAS, durante 5,7 años en los que ha recogido 6907 primeros episodios de hemorragia mayor. Cuenta con una definición clara de los factores de confusión y con ajuste multivariante por aquellas características que han demostrado interacción estadística con la incidencia de hemorragias. Entre los múltiples datos que aporta, generales y por subgrupos, destacamos los referentes a la presencia o no de DM2 en tratamiento farmacológico, con 56096 individuos; el tratamiento con AAS (n=29.030) o no (n=27.066); la DM2 es, en sí misma, un FR de sangrado mayor con RR ajustado de 1,58 (IC 95% 1,46-1,72), de hemorragia gastrointestinal, RR= 1,61 (IC 95% 1,45-1,78) y de hemorragia intracraneal RR=1,54 (IC 95% 1,34-1,97). Sin embargo al comparar personas tomadoras de AAS versus no tomadoras el RR de hemorragia entre DM2 versus no DM2 no es significativo RR= 1,05 (IC 95% 0,96-1,15)

En resumen, podemos afirmar que las pruebas existentes no avalan el uso generalizado de AAS en prevención primaria de morbimortalidad cardiovascular en población diabética. Esperamos que 2 estudios actualmente en marcha ASCEND (ISRCTN60635500) y ACCEPT-D (ISRCTN48110081), con intención de captar más de 15.000 diabéticos, puedan clarificar el efecto de la AAS en prevención primaria cardiovascular.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta Nº 13: ¿Deben tratarse con AAS las personas diabéticas?

Población: Diabéticos tipo 2 en prevención primaria de ECV
Intervención: AAS
Comparación: Placebo
Perspectiva: Sistema Sanitario

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional												
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Alta	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Desenlaces:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad</td> <td>Alta</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad cardiovascular</td> <td>Alta</td> </tr> <tr> <td>3. IAM</td> <td>Alta</td> </tr> <tr> <td>4. ACV</td> <td>Alta</td> </tr> <tr> <td>5. Sangrados</td> <td>Baja</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces:		1. Mortalidad	Alta	2. Mortalidad cardiovascular	Alta	3. IAM	Alta	4. ACV	Alta	5. Sangrados	Baja	La AAS no ha demostrado beneficio en prevención primaria cardiovascular en la población diabética.	
Desenlaces:																		
1. Mortalidad	Alta																	
2. Mortalidad cardiovascular	Alta																	
3. IAM	Alta																	
4. ACV	Alta																	
5. Sangrados	Baja																	
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	Los riesgos/inconvenientes superan los beneficios	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Desenlaces:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>2. Mortalidad cardiovascular</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>3. IAM</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>4. ACV</td> <td>Sin efecto</td> </tr> <tr> <td>5. Sangrados</td> <td>Riesgos/inconvenientes importantes-modestos</td> </tr> </tbody> </table>		Desenlaces:		1. Mortalidad	Sin efecto	2. Mortalidad cardiovascular	Sin efecto	3. IAM	Sin efecto	4. ACV	Sin efecto	5. Sangrados	Riesgos/inconvenientes importantes-modestos	Produce sangrados	
Desenlaces:																		
1. Mortalidad	Sin efecto																	
2. Mortalidad cardiovascular	Sin efecto																	
3. IAM	Sin efecto																	
4. ACV	Sin efecto																	
5. Sangrados	Riesgos/inconvenientes importantes-modestos																	
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>		<p>a)</p> <p>b) Fried TR. Effects of Benefits and Harms on ⁽⁶⁾</p>	<p>a) Abarca diferentes situaciones y en general se aprecia una tendencia a dar mayor importancia a evitar un ACV que al sangrado pero la conclusión final es que existe una gran variabilidad.</p>												

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta Nº 13.

					<p>older Persons.Willingness to Take Medication for primary cardiovascular Prevention.Arch Inter Med,vol171May 23,2011p:923 (Z)</p>	<p>b)concluyen que en prevencion primaria,las personas muestran mayor sensibilidad para los efectos adevrsos que para los beneficion.y que las preferencias varína en función del riesgo basal y el beenficio absoluto.</p>
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?</p>	<p>Los costes son muy altos en relación a los beneficios.</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>De acuerdo</p> <p>Desacuerdo</p>		

Balance de las consecuencias:

ASS vs Placebo	Las consecuencias no deseadas claramente superan las consecuencias deseadas.
----------------	--

Recomendación:

ASS vs Placebo	No se recomienda la opción.
----------------	------------------------------------

Redacción de la recomendación:

No se recomienda el uso generalizado de AAS en prevención primaria cardiovascular en todos los diabéticos.

Razonamiento/Justificación de la recomendación: Hay múltiples ECA y RS de calidad y consistentes en los que la AAS no ha demostrado dicha eficacia. En ausencia de beneficio cardiovascular y ante la posibilidad de sangrado la relación beneficio-riesgo es desfavorable. Los estudios constatan que hay variabilidad en la opinión de los pacientes con respecto a la aceptabilidad del tratamiento con aspirina. El coste es bajo.

Consideraciones para la implementación:

Sería importante contemplar cómo se compagina esta recomendación en contracorriente con la recomendación de gran parte de sociedades científicas europeas que recomiendan el uso generalizado de AAS en prevención primaria en población general a partir de los 50 años.

Factibilidad: Es factible en nuestro medio.

Evaluación y prioridades de investigación:

Existen 2 estudios en marcha (ASCEND, ACCEPT-D) con reclutamiento de 15000 diabéticos en prevención primaria que analizan esta cuestión específica en dicha población

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>Pub med</p> <p>"Platelet Aggregation Inhibitors"[MeSH] AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]))</p> <p>Ovid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. *Aspirin/ 2. Diabetes Mellitus/ 3. Diabetic Angiopathies/ 4. Diabetes Complications/ 5. 2 or 3 or 4 6. 1 and 5 	2009- abril 2013
Embase (Ovid)	(Diabetes mellitus OR diabetic angiopathy OR diabetes complications) AND aspirin .Límite Therapy best balance	
Cochrane (Willey)	Diabetes mellitus; Aspirin	

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
Calvin AD,2009	Si
Butalia S,2011	No
De Berardis G,2012	Si
Pignone M,2010	No
MacLean S,2012	No
Fried TR, 2011	No

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

1. Calvin AD, Aggarwal NR, Murad MH, Shi Q, Elamin MB, Geske JB, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis comparing patients with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2300-6.
2. Butalia S, Leung AA, Ghali WA, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:25.
3. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;307(21):2286-94.
4. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(25):2878-86. Epub 2010/06/29.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
6. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e1S-23S. Epub 2012/02/15.
7. Fried TR, Tinetti ME, Towle V, O'Leary JR, Iannone L. Effects of benefits and harms on older persons' willingness to take medication for primary cardiovascular prevention. *Archives of internal medicine*. 2011;171(10):923-8. Epub 2011/03/02.