Universidad Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología,
Medicina Preventiva y Salud Pública e
Inmunología y Microbiología Médica

TESIS DOCTORAL

Aspirina en la Prevención Primaria de eventos cardiovasculares en adultos con Diabetes tipo 2. Revisión sistemática y meta-análisis

Autora: Pilar Martín-Carrillo Domínguez

Directora: Dra. Dña. Isabel del Cura González
Co-director: Dr. D. Antonio Sáenz Calvo

Madrid 2015

D.ª ISABEL DEL CURA GONZÁLEZ, PROFESORA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA, PSICOLOGÍA, MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E INMUNOLOGÍA MICROBIOLOGÍA MÉDICA DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

C E R T I F I C A

Que el proyecto de tesis doctoral titulado ***"Aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en adultos con Diabetes tipo 2. Revisión sistemática y meta-análisis"*** ha sido realizado bajo mi dirección por D.ª Pilar Martín-Carrillo Domínguez, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 26 octubre de 2015.

Fdo.: Prof.ª Dra. Isabel del Cura González

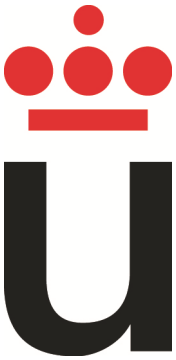
D. ANTONIO SÁENZ CALVO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, CENTRO POZUELO ESTACIÓN, POZUELO DE ALARCÓN GERENCIA DE ATENCIÓN PRIMARIA MADRID

C E R T I F I C O

Que el proyecto de tesis doctoral titulado ***"Aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en adultos con Diabetes tipo 2. Revisión sistemática y meta-análisis"*** ha sido realizado bajo mi dirección por D.ª Pilar Martín-Carrillo Domínguez, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 26 octubre de 2015.

Fdo.: Dr. **Antonio Sáenz Calvo**



La medicina es una ciencia de incertidumbres
y un arte de probabilidades.
Sir Willian Oller, 1906

Nunca se alcanza la verdad total,
ni nunca se está totalmente alejado de ella.
Aristóteles (384 a. C.-233 a. C.)

A Josemi y a Aitor.
A la abuela Pili.

Agradecimientos

A Isabel del Cura por su sabia dirección, sus aportaciones siempre acertadas, su paciencia y su accesibilidad que no conoce horarios.

A Antonio Sáenz Calvo por su contribución en el diseño del estudio, su ayuda en la génesis de este trabajo y sus valiosas aportaciones.

A Inmaculada Fernández Esteban, por su trabajo riguroso que no escatima esfuerzos, por su inestimable ayuda para descifrar una metodología indescifrable y por su generosidad.

A Almudena Añino Alba, a Óscar Pinar López y a Mónica Ausejo Segura, por embarcarse conmigo en un proyecto que parecía imposible, por las largas y calurosas jornadas de revisión y análisis.

A Juan Medino Muñoz por su indispensable labor en el diseño de la estrategia de búsqueda y en la adquisición de documentos, por su profesionalidad y su buen hacer.

A Cristina Martín Palomino por su cuidadosa corrección del texto, por su disponibilidad y por su cariñosa amistad.

A Cristina Núñez de Villavicencia, doctora en Ciencias Físicas, por su sabiduría y su afecto, de ella aprendí que el esfuerzo es la base para alcanzar los objetivos.

A Lidia Sánchez Beiza, por ser una excelente médica de familia, por enseñarme con su ejemplo las claves del oficio, lo que no se encuentra en los libros, incluyendo la elaboración de artículos científicos.

A mi familia, a Josemi, a Aitor, por estar a mi lado, por su apoyo incondicional y su ayuda. Sin ellos nunca hubiera sido capaz de finalizar este estudio.

A mis amigos, por su ánimo y por seguir contando conmigo a pesar de mis largas ausencias.

Índice

RESUMEN I-VII

1. INTRODUCCIÓN 1
1.1. DIABETES MELLITUS: MAGNITUD DEL PROBLEMA DE SALUD 1
1.1.1. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus . 3
1.1.2. Morbimortalidad asociada a la Diabetes Mellitus 4

1.2. ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABETICOS 9
1.2.1. Intervenciones para la prevención cardiovascular en pacientes diabéticos 9
1.2.1.1. Recomendaciones sobre Hipertensión arterial 10
1.2.1.2. Recomendaciones sobre Dislipemia 17
1.2.2. Aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares 22
1.2.2.1. Aspirina en prevención secundaria en población general 22
1.2.2.2. Aspirina en prevención primaria en población general 24
1.2.3. Eficacia de la aspirina en la prevención primaria en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 33
1.2.3.1. Resultados en meta-análisis 33
1.2.3.2. Resultados en ensayos clínicos 42
1.2.3.3. Estudios en marcha (*ongoing)* 45
1.2.4. Efectos secundarios de aspirina 47
1.2.5. Recomendaciones de antiagreagación con aspirina en Diabetes Mellitus tipo 2 50
1.2.5.1. Evolución cronológica de las recomedaciones Guías de Práctica Clínica y Consenso de Sociedades científicas 50
1.2.5.2. Recomendaciones diferenciadas según riesgo cardiovascular 65
1.2.5.3. Recomendaciones diferenciados por sexo 70

1.3. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS 73
1.3.1. Abordaje metodológico de la validez/calidad de los estudios 75
1.3.1.1. Validez, fiabilidad, sesgos y errores 76
1.3.1.2. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos 77
1.3.2. Fuentes de sesgo en los ensayos clínicos aleatorios 84
1.3.3. Método Cochrane para la evaluación de riesgo de sesgo 87
1.3.3.1. Respresentación gráfica de las evaluaciones del Riesgo de Sesgo 88
1.3.4. Valoración de sesgos "entre los estudios": Recomendaciones GRADE 90
1.3.4.1. Formulación de la pregunta de investigación 95
1.3.4.2. Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces de interés 95
1.3.4.3. Evaluación de la calidad de la evidencia según el sistema GRADE 96
1.3.4.4. Criterios que valora el sistema GRADE 97
1.3.4.5. Conclusiones del Sistema GRADE 103
1.3.5. Criterios de Calidad en la elaboración de revisiones sistemáticas y meta-análisis 104
1.3.5.1. Del QUORUM al PRISMA 104
1.3.5.2. Proyecto MECIR 108

2. JUSTIFICACIÓN 111

3. HIPÓTESIS 115

4. OBJETIVOS **119**
4.1.Objetivo principal 121
4.2.Objetivos secundarios 121

5. MATERIAL Y MÉTODOS 123
5.1. Diseño 125
5.2. Pregunta investigación (PICO) 125
5.3. Criterios de elegibilidad 126
5.4. Estrategia de búsqueda 126
5.5. Selección de Estudios 130
5.6. Proceso de extracción de datos 131
5.7. Evaluación del Riesgo de Sesgo en los estudios individuales (Risk of bias) 134
5.8. Medidas de resumen 142
5.9. Síntesis de resultados 142
5.9.1. Selección del modelo de análisis y método estadístico 142
5.9.2. Selección del método de estudio de la heterogeneidad 145
5.10. Calidad de los resultados. Sistema GRADE 146
5.10.1. Puntuación de las variables resultado y priorización de las siete variables 147
5.10.2.Evaluación de la Calidad global de la evidencia: Valoración de las dimensiones de cada variable priorizada 147
5.10.2.1 Cálculo del número total de eventos necesarios 151
5.10.3. Decisiones por consenso del equipo investigador 155
5.10.4. Representación Gráfica de los resultados GRADE 156
5.11. Análisis adicionales 159
5.11.1. Análisis de subgrupos 159
5.11.2. Análisis de la sensibilidad 160
5.12. Financiación 161

6. RESULTADOS 163
6.1. Selección de estudios 163
6.1.1. Estrategia de Búsqueda 163
6.1.2. Resultados de la fase de selección de título y Abstract (EROS®) 168
6.2. Características de los estudios 169
6.3. Valoración del riesgo de sesgo en los estudios individuales 179
6.3.1. Tablas para la valoración de riesgo de sesgo 179
6.3.2. Representación gráfica de la valoración de riesgo de sesgo 193
6.4. Resultados de los estudios individuales 194
6.5. Síntesis de los resultados 195
6.6. Riesgo de sesgo entre los estudios 198
6.6.1. Priorización de las variables 198
6.6.2. Criterios para la selección de los dominios del sistema GRADE 200
6.6.3. Valoración de la calidad de los resultados mediante el sistema GRADE 212
6.7. Resultado de análisis adicionales 217
6.7.1. Análisis sensibilidad 217
6.7.2. Análisis de subgrupos 221

7. DISCUSIÓN 225
7.1. Resumen de la evidencia obtenida 227
7.1.1. Resultados de ictus en otros estudios 230
7.1.2. Resultados diferenciados por sexo 233
7.1.3. Resultados de efectos secundarios 235
7.2. Limitaciones del meta-análisis 237
7.2.1. Limitaciones de los estudios incluidos 238
7.3. Recomendaciones por grupos de riesgo cardiovascular 242
7.4. Líneas de investigación 243

8. CONCLUSIONES 245
9. BIBLIOGRAFÍA 249
9.1. Estudios Incluidos 251
9.2. Estudios Excluidos 252
9.3. Estudios en marcha "*Ongoing* 255
9.4. Bibliografía general 256

10. ANEXOS.
Anexo 1. Resultados del meta-análisis: modelo de efectos aleatorios 267
Anexo 2. Resultados del meta-análisis: modelo de efectos fijos 295
Anexo 3:Análisis de Subgrupos con modelo de efectos fijos 323

Anexo 4: Estrategia completa de búsqueda 331
Anexo 5: Características de las fuentes de datos utilizadas 346
- ❖ Información específica de las Bases de datos bibliográficas utilizadas.
- ❖ Otras fuentes de datos y registros de ensayos clínicos.
- ❖ Recursos de literatura gris.

Anexo 6. Búsquedas anteriores en 2009 y 2013 349
Anexo 7:Hoja tipo de recogida de datos 355
Anexo 8. Características de los estudios incluidos 359
- ❖ Características del escenario de realización de los estudios incluidos.
- ❖ Objetivos de los estudios incluidos.
- ❖ Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos
- ❖ Otras características de diseño/métodos de los estudios incluidos
- ❖ Características de calidad de los estudios incluidos
- ❖ Otras características metodológicas de los estudios incluidos.

Anexo 9. Datos para analizar el Riesgo de Sesgo 371
- ❖ Datos para analizar el Riesgo de Sesgo.
- ❖ Otras características metodológicas para analizar el Riesgo de Sesgo.

Anexo 9. Variables definidas en los ensayos clínicos incluidos 374
- ❖ Variables resultado compuestas (composite end-point) definidas en los estudios.
- ❖ Variables relacionadas con mortalidad. .
- ❖ Definición de las variables Infarto Agudo de miocardio e Ictus en los estudios incluidos.
- ❖ Definición de las variables relacionadas con Enfermedad Arterial Periférica y procedimientos de revascularización.
- ❖ Definición de las variables relacionadas con efectos secundarios.
- ❖ Definición de otras variables combinadas analizadas en el estudio POPADAD.
- ❖ Características de seguimiento en los estudios incluidos.
- ❖ Otras características de seguimiento en los estudios incluidos.
- ❖ Características de los subgrupos de los estudios incluidos.

11. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS 386
12.1. Índice de tablas 388
12.2. Índice de figuras 394
12.-GLOSARIO y ABREVIATURAS 395
13.1. Glosario de términos 399
12.2. Abreviaturas 401

Resumen

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad con elevada morbilidad y una importante causa de mortalidad prematura derivado de la frecuente aparición de complicaciones crónicas microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) responsables en última instancia, de la disminución de la esperanza y la calidad de vida en estos pacientes.

Existe sólida evidencia de que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte de origen vascular, en personas con enfermedad cardiovascular previa o prevención secundaria, incluidos los pacientes con Diabetes Mellitus.

En prevención primaria los meta-análisis que analizan el efecto de la aspirina a largo plazo en población general concluyen que el balance riesgo/beneficio es desfavorable al presentar un notable aumento de sangrados graves en el grupo tratado. En pacientes diabéticos los datos provienen mayoritariamente de análisis de subgrupos de estudios en población general. No se ha publicado ningún meta-análisis basado únicamente en ensayos con diabéticos. La recomendación de utilizar aspirina de forma crónica en pacientes diabéticos en prevención primaria sigue estando en debate.

En este contexto la Asociación Americana de Diabetes recomienda utilizar aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos a partir de un nivel de riesgo cardiovascular. Las actuaciones de medicina preventivas requieren, más que ninguna otra intervención terapéutica, que estén fuertemente basadas en la

evidencia, y que tengan garantías suficientes de que el beneficio es mayor que el daño que se pueda producir.

Este estudio trata de aportar nuevas evidencias que clarifiquen este escenario, incorporando en la evolución de la calidad de los resultados nuevos enfoques metodológicos como GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), que permitan mejorar la calidad de las recomendaciones, y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA en la elaboración de los documentos.

HIPÓTESIS

La aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular puede ser eficaz para prevenir eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) y mortalidad cardiovascular y general.

El balance riesgo/beneficio de la utilización de una terapia crónica con aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular puede ser positivo.

OBJETIVOS

Objetivo principal: determinar el efecto de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) en pacientes adultos con Diabetes Mellitus sin patología cardiovascular previa (Prevención Primaria).

Objetivos secundarios: determinar las posibles diferencias, si existen, en el efecto de la intervención por sexo y determinar la incidencia y gravedad de reacciones adversas derivadas de la utilización de aspirina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Revisión sistemática y meta-análisis.

Criterios de elegibilidad de los estudios: Ensayos clínicos con asignación aleatoria, cegados o abiertos, que incluían pacientes adultos diagnosticados de Diabetes Mellitus, sin enfermedad cardiovascular previa y que comparaban aspirina frente a un control activo o placebo, evaluando como variable de resultado la morbilidad o mortalidad por causa cardiovascular y que tuvieran una duración mínima de seguimiento de un año.

Fuente de datos y estrategia de búsqueda: Se revisaron las bases electrónicas MEDLINE, EMBASE, LILACS, WoS, MEDES, IBECS, Dialnet. Se realizó una búsqueda actualizada a agosto 2015. Los términos de búsqueda incluyeron palabras clave derivadas de "Cardiovascular Diseases" AND "Diabetes Mellitus" AND "aspirin" OR "acetyl salicilyc" AND "trial". Se realizó una búsqueda manual exhaustiva entre referencias de los artículos recuperados y revisiones pertinentes.

Métodos de revisión y extracción de datos: La revisión de los estudios seleccionados se realizó en 4 grupos con dos investigadores cada uno, que de forma independiente revisaron los títulos, abstracts y palabras clave de todos los ensayos identificados para decidir sobre su elegibilidad. Los estudios fueron evaluados de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por discusión y consenso. Para esta etapa se utilizo el programa EROS® (http://www.eros-systematic-review.org). Las citas seleccionadas fueron incluidas en una base de datos creada *ad hoc* en el programa Zotero® (https://www.zotero.org) y se analizaron a texto completo. Se diseñó una hoja de recogida de información de los estudios seleccionados. La extracción de datos se realizó también por pares.

Evaluación del riesgo de sesgo: La calidad metodológica de cada estudio incluido fue evaluada de forma independiente por dos

investigadores. Se evaluaron siete dominios: generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento de los participantes y los evaluadores de resultado, datos de resultados incompletos, publicación de resultados selectivo y otros posibles sesgos. El riesgo de sesgo se clasificó como ''bajo riesgo de sesgo", "moderado riesgo de sesgo" y "alto riesgo de sesgo". Se utilizó la metodología de la Colaboración Cochrane (Manual para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones versión 5.1.0 marzo de 2011).

Análisis de datos: Se realizó el meta-análisis con modelo estadístico de efectos aleatorios con el método de Mantel-Haenszel y los análisis de sensibilidad y subgrupos donde fue posible. En ambas fases se utilizó el programa de la Colaboración Cochrane Review Manager® 5.3.5 (http://tech.cochrane.org/revman/download). Para las variables binarias se calculó el riesgo relativo con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Se consideró nivel de significación para valores p valor <0,05. La heterogeneidad de los estudios incluidos se realizó con I^2. Los análisis de subgrupos se realizaron por sexo, dosis de aspirina, duración de la intervención en años, tipo de intervención y los análisis de sensibilidad mediante la comparación de los resultados con el modelo de efectos aleatorios.

Evaluación de la calidad con GRADE: Para evaluar la calidad de los resultados se utilizó la metodología GRADE. Se priorizaron 7 variables resultado que fueron analizadas en el meta-análisis. Las variables priorizadas en nuestro estudio fueron la mortalidad total, mortalidad coronaria y cerebrovascular, mortalidad no cardiovascular, infartos de miocardio totales (incluye mortales y no mortales), ictus (incluye mortales y no mortales), eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y sangrado gastrointestinal. Se construyó una variable compuesta que incluía mortalidad cardiovascular y/o infarto de miocardio no mortal y/o ictus no mortal. Dos investigadores valoraron de forma independiente cada uno de los siguientes criterios para las variables priorizadas: limitaciones en el diseño, inconsistencia, imprecisión, resultados indirectos y sesgo de publicación. La calidad de los

resultados se clasificó en las siguientes categorías "baja", "moderada", "alta" o "muy alta". Los desacuerdos y discrepancias se resolvieron por consenso. Se diseñó una tabla resumen de resultados (Summary of findings) Se utilizó el programa Grade Profiler® 3.6.1 de la Colaboración Cochrane (http://tech.cochrane.org/revman/other-resources/gradepro/download)

RESULTADOS

Se identificaron 4.093 referencias de las que se incluyeron 6 ensayos clínicos.

Características de los estudios: Ensayos clínicos con asignación aleatoria controlados, doble ciego o abiertos con enmascaramiento de los resultados, con pacientes en prevención primaria. Dos estudios incluían exclusivamente diabéticos tipo 2, cuatro con población general y subgrupos de diabéticos. Utilización de aspirina sola o aspirina y antioxidantes. La duración mínima de seguimiento fue de 3,7 años.

En la **evaluación del riesgo de sesgo** de los estudios individuales incluidos el porcentaje total de bajo riesgo de sesgo por dominio fue del 100% en la generación de la secuencia de aleatorización, del 50% ocultación de la asignación y el enmascaramiento de participantes y personal, 75% enmascaramiento de evaluadores, el 25% resultados incompletos y el 75% publicación selectiva de resultados. Solo un ensayo clínico presentaba bajo riesgo de sesgo en todos los dominios explorados

Efecto de las intervenciones: En los resultados de los meta-análisis realizados con el modelo de efectos aleatorios a las siete variables priorizadas por el método GRADE, se encontró un efecto protector de la aspirina para el riesgo de ictus RR 0,72 (IC 95% 0,55-0,94) p=0.02 sin heterogeneidad de los datos I^2=2%. Para el resto de las variables no se encontró ninguna reducción del riesgo estadísticamente significativa con aspirina comparado con placebo o no tratamiento.

En el análisis de sensibilidad con el modelo de efectos fijos también resultó significativa la variable ictus totales RR: 0,71 (IC 95% 0,55-0,93) p=0,01 sin heterogeneidad I^2=7%.
Para el resto de las variables priorizadas por el método GRADE no se encontró ninguna reducción del riesgo estadísticamente significativa con aspirina comparado con placebo o no tratamiento con el modelo de efectos fijos.

En el análisis de subgrupos con el modelo de efectos aleatorios el efecto protector de la aspirina frente a Ictus se mantuvo en mujeres (Subgrupo de ≤ 50 % Hombres) el resultado fue significativo con un RR 0,66 (IC95% 0,47-0,92) P= 0,02 I^2=7%.

Efectos adversos: solo dos de los ensayos incluían una variable resultado relacionada con efectos adversos que permitiera ser incluida en el análisis. Se encontró un RR para la variable sangrado gastrointestinal RR 1,48 (IC95% 0,46-4,80) p= 0,51 I^2=73%.

La calidad de la evidencia con GRADE fue alta para mortalidad total, moderada para eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, mortalidad no cardiovascular e ictus y calidad muy baja para infarto de miocardio mortal y no mortal, mortalidad coronaria y cerebrovascular y sangrado gastrointestinal.

CONCLUSIONES

1.- Existen datos que avalan el efecto protector de la aspirina en la aparición de ictus en pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa. Este resultado se ha obtenido de 4 ensayos clínicos con calidad moderada.

2.- Los resultados apuntan a un posible efecto diferenciado por sexo. La aspirina podría tener un efecto protector para el ictus en las mujeres diabéticas.

3.- Es posible que las personas diabéticas no respondan a la aspirina del mismo modo que las no diabéticas, puesto que los resultados de los estudios en población general no son los mismos que en diabéticos.

4.- No se han observado reducciones de la mortalidad total asociadas al tratamiento con aspirina. Este resultado se ha obtenido de estudios de alta calidad.

5.- Los resultados de efectos secundarios de aspirina en este estudio no son concluyentes. Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal pero la estimación presenta una elevada imprecisión y heterogeneidad por el escaso número de ensayos clínicos que aportan datos.

6.- El hecho de no hallar una reducción de la mortalidad total a pesar del efecto protector de la aspirina sobre el ictus, podría explicarse, extrapolando la evidencia disponible actualmente aportada por los meta-análisis que han estudiado los efectos adversos de la aspirina en prevención primaria en población general, con la conclusión de que existe un mayor riesgo de sangrado y de hemorragia grave. Los posibles efectos beneficiosos en la reducción de ictus, en los pacientes diabéticos, podrían contrarrestarse por los efectos adversos que la aspirina produce.
Por tanto, quedan dudas de la pertinencia de recomendar aspirina para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos en prevención primaria.

7.- Los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis no aportan información que permita analizar resultados según el riesgo cardiovascular basal. Los subanálisis de uno de los ensayos clínicos que analiza este efecto estratificando por el riesgo cardiovascular concluyen que no hay beneficio en pacientes diabéticos de alto riesgo. Por esta razón, no se ha podido contrastar la recomendación actual de la Asociación Americana de Diabetes de tratar a los pacientes

diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa dependiendo de su nivel de riesgo cardiovascular y su edad.

8.- Los estudios que están en marcha podrán aportar nuevas evidencias que ayuden a aclarar la controversia sobre la utilidad de la aspirina en diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

1

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. DIABETES MELLITAS: MAGNITUD DEL PROBLEMA DE SALUD

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo y es la enfermedad endocrina más frecuente en los países industrializados [1] [2] .

Aunque la estimación puede variar dependiendo de los criterios de diagnóstico utilizados en los estudios epidemiológicos [3]. A nivel mundial se calcula que sufren diabetes 387 millones de personas, lo que supone una prevalencia del 8,3%. Sin embargo, esta cifra puede ser mucho mayor puesto que se estima que el 46,3% de los pacientes no están diagnosticados [1].

La mayor parte de las personas diabéticas, un 77%, viven en países de ingresos medios y bajos. Destacan los países del Pacifico occidental con 138 millones de pacientes y del sudeste asiático con 75 millones de diabéticos. En los países industrializados la prevalencia, aun siendo menor, también es alta. En América del Norte y el Caribe hay 39 millones de personas afectadas con una prevalencia del 11,4% y en Europa viven 52 millones de personas que sufren diabetes con una prevalencia del 7,9% [1].

Con datos de 2014 de la Federación Internacional de Diabetes [1], en España se estima que hay 3.704.000 diabéticos en las cohortes entre 20 y 79 años con una prevalencia nacional del 13,58%, de las más altas de Europa, junto con Portugal (13,09%) y solo superada por Turquía, con una prevalencia del 14,71%. La prevalencia comparativa entre países, calculada suponiendo que todos tienen la misma

estructura de población en lo que se refiere a la edad, disminuye en España de forma notable a un 7,85%. Este hecho se debe a que España es uno de los países más envejecidos del mundo y la diabetes se asocia con la edad.

El estudio Di@bet.es realizado en España en 2012 [4] estimó una la prevalencia de DM ajustada por edad y sexo de 13,8% (IC 95% 12,8-14,7%) . Llama la atención que cerca de la mitad de los pacientes detectados (6%) desconocían su enfermedad. En lo que se refiere al tipo de DM , la tipo 2 representó el 90% de los casos [3].

En la Comunidad de Madrid la frecuencia de diabetes ha aumentado de manera importante en los últimos 10 años. Los datos más recientes publicados en 2008 del estudio PREDIMERC realizado sobre una muestra aleatoria de población entre 35 y 74 años de edad (2.268 personas), indican que la prevalencia de diabetes se sitúa en el 8,1% siendo superior en hombres (10,2%) que en mujeres (6%) [5].

Pero el mayor problema lo constituye el ritmo de crecimiento. A pesar de los avances en los tratamientos médicos, la incidencia y la prevalencia de la diabetes han seguido aumentando a ritmo alarmante en los últimos diez años. El incremento mundial de la obesidad, y la vida sedentaria, pronostican proporciones pandémicas de DM para las próximas décadas [3]. Las estimaciones para el futuro consideran posible que en 2.030 la cifra de pacientes con diabetes se duplique respecto a la actual. Las más optimistas indican que en 2.035 habrá 592 millones de personas con diabetes en el mundo, 205 millones de personas más de las actualmente diagnosticadas (387 millones) [1].

Este aumento está sin duda muy relacionado con el envejecimiento de la población, la obesidad y los estilos de vida poco saludables, preferentemente el sedentarismo y las dietas ricas en grasas saturadas [5].

1.1.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES MELLITUS

Actualmente, siguiendo los criterios de la American Diabetes Association publicados en sus recomendaciones de 2015 [6], la diabetes puede ser diagnosticada en base a criterios de glucosa en plasma, bien en ayunas o tras sobrecarga de glucosa, o en base a criterios de hemoglobina glicada También es posible el diagnóstico en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia y una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg/dL. (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus ADA 2015 [6]

1	Glucosa plasmática en ayunas ≥126 mg/dl [a] [b]
2	Hemoglobina Glicada 1 C (HbA1C) ≥6,5% [a] [c]
3	Glucosa plasmática ≥200 mg/dl a las 2 h durante una prueba de sobrecarga con 75 gr. de glucosa [d]
4	En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, una glucosa plasmática al azar ≥200 mg/dL

Notas
[a] Los resultados se deben confirmar repitiendo las pruebas salvo en caso de hiperglucemia franca.
[b] Ayunas se define como la no ingesta de aporte calórico al menos durante 8 horas.
[c] La prueba debe realizarse en un laboratorio que utilice un método normalizado de Hemoglobina Glicada y en EEUU certificado por NGSP "National Glycohemoglobin Standardization Program".
[d] La prueba debe realizarse como se describe por la OMS, una carga de glucosa que contiene el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelto en agua.
ADA: American Diabetes Association.

Los criterios para la definición de diabetes mediante Hemoglobina Glicada fueron establecidos en 1993 tras los resultados del ensayo clínico publicado por el grupo DCCT (The diabetes control and complications trial research group) [7]. Tras un seguimiento de pacientes diabéticos de 6,5 años definieron el umbral de hemoglobina glicada por encima del cual las complicaciones son más probables. Desde 1996 el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) [8] se ocupa de la estandarización de la determinación de hemoglobina glicada.

1.1.2 MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA DIABETES MELLITUS

La DM es una enfermedad con elevada morbilidad y una importante causa de mortalidad prematura. Según datos de la OMS en 2012 fue la causa directa de 1,5 millones de muertes en todo el mundo, el 80% de ellas se produjeron en países de ingresos bajos y medios [(9)].

Desde la perspectiva de salud pública, el problema que supone la DM viene dado por la frecuente aparición de complicaciones crónicas tanto macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) como microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) que son, en última instancia, la causa principal de la morbimortalidad en estos pacientes y provocan una importante disminución de su calidad de vida.

En el estudio CODE-2, realizado en Barcelona en 2.002 [(10)] se evaluaron a 1.004 pacientes (561 mujeres) con una media de edad de 67,42 años y una media de evolución de la enfermedad de 10,07 años. El 50,9% no presentaba complicaciones, el 17,7% solo macrovasculares, el 19,5% solo microvasculares y el 11,9% ambas.

La DM es la principal causa de insuficiencia renal en muchas poblaciones en los países desarrollados y en desarrollo y una de las principales causas de discapacidad visual y ceguera en los países desarrollados. En el estudio MADrid [(11)] realizado en Madrid la incidencia acumulada de retinopatía en diabéticos en cuatro años de seguimiento fue de 8,07% (IC 95% 7,04-9,22).

Se estima que entre un 65 y un 80% de las muertes en diabéticos son debidas a enfermedades cardiovasculares [(5)] [(12)]. En España es la causa de muerte de al menos la mitad de los individuos diabéticos, si bien otros estudios indican que este porcentaje es de hasta un 75-80% [(3)].

Kannel, ya en el año 1979, estudió el impacto de enfermedades cardiovasculares en los pacientes diabéticos incluidos en la cohorte del estudio Framingham (6% de las mujeres y 8% de los hombres). Tras 20 años de seguimiento, comparando con las personas no diabéticas incluidas en la misma cohorte, la incidencia de enfermedades cardiovasculares entre los hombres diabéticos fue dos veces más que entre los no diabéticos y en las mujeres diabéticas la incidencia de enfermedad cardiovascular fue tres veces más que en las no diabéticas [(13)].

En otro análisis del estudio Framingham publicado el mismo año la DM se asoció con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en ambos sexos (OR: 1,5 para hombres y 1,8 en mujeres). La mortalidad por enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardiaca congestiva fue mayor en mujeres [(14)].

Wolf, en otro análisis de la misma cohorte, también estimó que el riesgo relativo de padecer un accidente cerebrovascular en diabéticos era mayor en mujeres (RR: 1,40 para hombres y RR 1,72 mujeres) [(15)].

Otros estudios ponen en evidencia que las personas con DM tienen entre 2 y 4 veces más riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que las personas no diabéticas [(16)], de tal modo que llegaron a sugerir que los pacientes con diabetes sin infarto de miocardio previo (en prevención primaria) tenían un riesgo similar de enfermedad coronaria que pacientes con infarto de miocardio previo sin diabetes (prevención secundaria).

Sin embargo un meta-análisis publicado en 2008 no apoya la hipótesis de que los pacientes con DM tengan el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes que han sufrido un evento cardiovascular previo, en sus resultados los diabéticos tienen un riesgo 43% menor de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes sin DM con infarto de miocardio previo (OR 0,56, IC 95% 0,53 0,60).

La DM produce un importante impacto sanitario y socioeconómico. La morbimortalidad asociada a la enfermedad es responsable del elevado gasto generado. Las personas con DM necesitan al menos 2 o 3 veces más recursos sanitarios que las personas sin DM, y el cuidado de los pacientes diabéticos puede ser responsable de hasta un 15% de los presupuestos sanitarios nacionales.

Según datos de la OMS el coste derivado de la DM a nivel mundial en 2013 fue de 548.000 millones de dólares, un 11% del gasto sanitario total en adultos [(9)].

En España se estima que el coste sanitario podría suponer el 8% del gasto total del Sistema Nacional de Salud. El coste sanitario directo medio por paciente fluctúa según los estudios entre 3.613 y 641 € [(17)].

El estudio CODE-2, realizado en Barcelona en 2002, concluyó que el mayor porcentaje del gasto sanitario es el derivado del consumo de fármacos, fundamentalmente los destinados a prevenir las complicaciones de la DM [(10)]. El coste anual sanitario por paciente fue de 1.305,15 €. De este coste el 28,6% (373,27 €) estaba relacionado directamente con el control de la DM y el 30,51% (398,20 €) con sus complicaciones. El coste medio de un paciente sin complicaciones fue de 883€ frente a 1.403€ de un paciente con complicaciones microvasculares, 2.022€ cuando existían complicaciones macrovasculares y 2.133€ cuando coexistían ambos tipos de complicaciones.

Existe una sólida evidencia de que el estricto control metabólico (mediante la hemoglobina glicosilada) y de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos (nivel de lípidos, tensión arterial, consumo de tabaco) reduce de manera considerable el riesgo de complicaciones microvasculares [(18)].

El grupo de investigación DCCT group (The Diabetes Control and Complications Trial research group) publicó en 1.993 un ensayo clínico en el que concluían, tras un seguimiento de 6,5 años, que el tratamiento intensivo retrasa y enlentece la progresión de la retinopatía, nefropatía y neuropatía en pacientes con DM. Este estudio fue el punto de referencia para mostrar que el riesgo para el desarrollo y la progresión de las complicaciones crónicas de la DM está estrechamente relacionado con el grado de control glucémico, medido por la hemoglobina glicada (HbA1c) [(7)].

Por la magnitud del problema, por la elevada frecuencia de complicaciones crónicas que produce y el gasto sanitario atribuible que conlleva, cualquier intervención preventiva que pudiera mejorar la expectativa de vida de los pacientes con DM tendría un enorme impacto a nivel mundial.

1.2.-ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS

1.2.1 INTERVENCIONES PARA LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS

En los últimos 40 años ha habido una reducción importante de la morbimortalidad debida a enfermedades cardiovasculares en población general, atribuible a la mejora del tratamiento y al control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Numerosos estudios han demostrado también la eficacia de controlar, en las personas con DM, los FRCV para prevenir o retrasar la aparición de este tipo de enfermedades [(12)].

Sin embargo, en los pacientes con DM no se ha observado el mismo beneficio que en población no diabética. No queda claro por qué algunas intervenciones que benefician a la población en general son menos eficaces para los pacientes con DM [(12)].

Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares en las personas con DM, numerosos grupos de expertos y sociedades científicas de todo el mundo emiten recomendaciones preventivas frente a los principales FRCV, que no siempre son coincidentes.

En concreto y a modo de ejemplo, se reproducen las recomendaciones de hipertensión arterial (HTA) y dislipemia (DL) de los siguientes grupos: Asociación Americana de Diabetes (ADA) [(6)], recomendaciones españolas de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2 de Guía salud [(2)] y las recomendaciones de la RedGDRS en el ámbito de la Atención Primaria española [(19)].

1.2.1.1. **Recomendaciones sobre Hipertensión Arterial**

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES (2015) [6]

Los diferentes grados de clasificación de la evidencia utilizados en estas recomendaciones se detallan en el Anexo 1.

a. Se recomienda medir la tensión arterial (TA) en cada visita de rutina.

b. Los pacientes en los que se demuestre una TA elevada debe confirmarse en otra toma un día diferente (Recomendación grado A).

c. En personas con diabetes e hipertensión arterial se recomienda tratamiento para conseguir el objetivo terapéutico de conseguir tensiones arteriales sistólicas (TAS) <140 mmHg y tensiones arteriales diastólicas (TAD) <90. En pacientes jóvenes se recomiendan cifras de TAS <130 y TAD <80 (Recomendación grado A).

d. Pacientes con TA >120/80 mmHg deben recibir consejo para reducir su tensión arterial mediante cambios en el estilo de vida (Recomendación grado B).

e. En pacientes con hipertensión arterial (HTA) se recomienda:

1. Consejo de cambio de estilo de vida:

Si el paciente tiene sobrepeso u obesidad se aconseja pérdida de peso (Recomendación grado B).

Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) de bajo contenido en sodio y rica en verduras, legumbre, frutas y alimentos con bajo contenido graso.

Reducción de la ingesta de sodio y aumento del potasio.

Moderación en el consumo de alcohol.

Aumento de la actividad física.

2. Iniciar de forma precoz la terapia farmacológica para lograr el objetivo terapéutico de TAS <140 y TAD< 90.

La terapia farmacológica para los pacientes con DM e HTA debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueante del receptor de angiotensina (ARA II). Si no es bien tolerado deberá utilizarse otro grupo terapéutico.

3. Si no se controla la TA para alcanzar los objetivos terapeúticos, generalmente, se requiere tratamiento con múltiples fármacos, incluyendo un diurético tiazídico y un IECA o ARA II a dosis máximas (Recomendación grado B).

En la Tabla 2 se recoge la descripción de la clasificación de la evidencia para cada grado de recomendación propuesta por la ADA

Tabla 2: Clasificación de la evidencia utilizadas por la ADA [6]

Grado de Recomendación	Descripción
A	Clara evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorios controlados metodológicamente bien realizados, generalizables con adecuado potencia estadística incluyendo: • Ensayos clínicos multicéntricos bien realizados, • Meta-análisis que incorporen análisis de la calidad de los resultados. • Evidencia no experimental proveniente de estudios que cumplen la regla del "todo o nada" desarrollada por el Centro para la Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford (todos los pacientes fallecían antes de que estuviera disponible la terapia, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes fallecían antes de que la terapia estuviera disponible, pero ahora ninguno fallece) • Evidencia apoyada por ensayos clínicos aleatorios controlados bien realizados con adecuado potencia estadística incluyendo: o Ensayos clínicos bien realizados en una o más instituciones o Meta-análisis que incorporen calificaciones de calidad en el análisis
B	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohortes bien realizados, incluyendo: • Estudios prospectivos de cohortes bien realizados o registrados • Meta-análisis bien realizados de estudios de cohortes • Estudio de casos y controles bien realizados
C	Evidencia obtenida de estudios mal controlados o no controlados, incluyendo • Ensayos clínicos aleatorizados con uno o más defectos metodológicos importantes o tres o más defectos metodológicos menores que podrían invalidar el resultados • Estudios observacionales con alto potencial de sesgo (tales como las series de casos con respecto a los controles históricos) • Informes de series de casos o de un caso • Evidencia contradictoria con la evidencia que apoya la recomendación
E	Consenso de expertos o de la experiencia clínica

ADA: American Diabetes Association

RECOMENDACIONES DE HIPERTENSIÓN DE LA GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA SOBRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (2008) [2]

Adjuntamos las evidencias y las recomendaciones sobre HTA recogidas en la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 de Guía Salud (Tablas 3 y 4).

Tabla 3: Evidencia científica sobre Hipertensión arterial (SING) [2]

Nivel	Resumen de evidencia
1+	Hay evidencia limitada de que un control intensivo de TA sea más beneficioso en población diabética que en población no diabética
1+	En el subgrupo de pacientes hipertensos con Diabetes Mellitus tipo 2, disminuir la tensión arterial diastólica a menos de 80 mmHg comporta una disminución de la morbimortalidad cardiovascular
1++	No hay diferencias significativas en mortalidad cardiovascular en diabéticos hipertensos tratados con clortalidona, amlodipino o lisinopril. Clortalidona se ha mostrado más eficaz que lisinopril y amlodipino en la prevención de insuficiencia cardiaca.
1+/-	Los IECA se muestran más eficaces que los antagonistas del calcio en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular
1+	Los ARA II no son superiores a los IECA en la reducción de mortalidad cardiovascular en personas diabéticas
1++	En pacientes diabéticos hipertensos de 55 a 80 años y con signos electrocardiográficos de Hipertrofia Ventricular Izquierda, losartán reduce en mayor medida la morbimortalidad cardiovascular que atenolol
1++	En pacientes diabéticos mayores de 55 años con otro factor de riesgo cardiovascular (incluida la HTA), ramipril 10 mg, añadido al tratamiento convencional, reduce la morbimortalidad cardiovascular
1++	Los IECA son más eficaces que placebo y que los antagonistas del calcio para prevenir la aparición de microalbuminuria

Tabla 4 Recomendaciones en Hipertensión arterial [2]

Grado	Resumen de las Recomendaciones
B/D	Los pacientes con HTA esencial y DM tipo 2 sin nefropatía deberían recibir tratamiento para bajar su tensión arterial hasta conseguir una presión arterial diastólica <80 mmHg (Recomendación tipo B) y una presión arterial sistólica <140 mmHg (Recomendsación tipo D)
A	Los pacientes hipertensos con DM tipo 2 sin nefropatía deberían ser tratados en primer lugar con un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (IECA) o una tiazida; o ambos cuando sea necesario para el control de la tensión arterial. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos son el tratamiento alternativo
B	No se recomiendan los betabloqueantes a no ser que haya otra indicación firme para su uso, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca

Los diferentes niveles de clasificación de la evidencia y grados de recomendación utilizados por esta Guía siguen las directrices de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se recogen en la Tabla 5. Clasifican los resultados obtenidos de los estudios o evidencia en varias categorías dependiendo de la calidad metodológica del tipo de estudio del que provenga, otorgando la máxima puntuación al meta-análisis de alta calidad (1++) y la mínima categoría a la opinión de expertos.

Tabla 5: Niveles de evidencia y Grados de Recomendación (SIGN) [2]

Nivel de evidencia	**Descripción**
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos, series de casos o estudios descriptivos.
4	Opinión de expertos.
Grado de Recomendación	**Descripción**
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
c	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia de nivel 3 ó 4; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

RECOMENDACIONES DE LA RED GDPS (2013) [20]

La Red de Grupos de estudio de la Diabetes en Atención Primaria de salud (Red GDPS) emite las siguientes recomendaciones sobre HTA en DM.

Valores diagnósticos:
Considera diagnóstico de HTA a la media de tres determinaciones de TA >140/90 mmHg.

Objetivos de control:

- Se considerará buen control si la TAS <140 mmHg y TAD <80 mmHg.
- El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomienda como objetivo general TA <140/80 mmHg y si existe retinopatía, nefropatía o enfermedad cerebrovascular TA <130/80 mmHg.

Plan de intervención:

- Se recomienda realizar las siguientes modificaciones en los estilos de vida: reducir el consumo de sodio (menor que 1.500 mg/d) y el exceso de peso corporal; incrementar el consumo de fruta, verdura y productos lácteos bajos en calorías; evitar el consumo excesivo de alcohol; incrementar la actividad física y abandonar el tabaco.
- Fármacos: no hay ningún fármaco antihipertensivo con contraindicación absoluta. El beneficio sobre la morbimortalidad cardiovascular se debe al descenso de la presión arterial, con independencia del fármaco utilizado: tiazidas, betabloqueantes, IECA, ARA II y antagonistas de los canales del calcio.

- Tratamiento antihipertensivo en pacientes con DM. El tratamiento antihipertensivo se iniciará siempre que la TA, confirmada en sucesivas visitas, sea ≥140/90 mmHg. No existen evidencias basadas en ensayos clínicos para proponer el comienzo del tratamiento con cifras de TA normales altas <130/85 mmHg.

- Se propone como objetivo TA <140/80 mm Hg. El objetivo tradicionalmente recomendado en diabetes, TA <130/80 mmHg, no está basado en la evidencia.

- En presencia de microalbuminuria se iniciará tratamiento con valores de TA en rango normal alto por la evidencia de su efecto favorable sobre la regresión y progresión de dicho daño orgánico.

- Diversos meta-análisis han demostrado que todos los grupos de fármacos antihipertensivos son útiles para prevenir las complicaciones cardiovasculares en el paciente con DM, probablemente debido a la reducción *per se* de las cifras de TA.

- El tratamiento combinado suele ser necesario para conseguir los objetivos de control. Los fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina deberían formar parte de dichas combinaciones, pues han demostrado un mayor efecto renoprotector tanto en la prevención como en la progresión de la nefropatía diabética.

- No se recomiendan los betabloqueantes a no ser que haya otra indicación para su uso, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca.

- El tratamiento antihipertensivo afecta de forma diferente las complicaciones microvasculares de la DM. Tiene un mayor efecto protector sobre la nefropatía y menor a nivel de retinopatía y neuropatía.

1.2.1.2.- Recomendaciones sobre dislipemia

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES (2015)[6]

a. Se recomienda en los pacientes diabéticos realizar un análisis del perfil lipídico en el momento del diagnóstico de DM y/o a los 40 años. Se aconseja realizar una determinación periódicamente (cada 1-2 años) a partir de entonces (Recomendación grado E).

b. Aconsejar modificar el estilo de vida: (Recomendación grado A)
   - ❖ Dieta: Reducir la ingesta de grasas saturadas, de ácidos grasos trans y de colesterol. Aumentar el contenido de ácidos grasos omega-3, de fibra, estanoles y esteroles vegetales.
   - ❖ Mantener el peso ideal o reducir el peso en caso de sobrepeso u obesidad.
   - ❖ Aumento de la actividad física (mejora el perfil lipídico en pacientes con DM).

c. En pacientes con niveles elevados de triglicéridos (≥150 mg/dl) y/o colesterol HDL bajo (<40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres) se recomienda intensificar los cambios del estilo de vida y optimizar el control de la glucemia (Recomendación grado C). En pacientes con triglicéridos ≥500 mg/dL, evaluar posibles causas secundarias y considerar la terapia farmacológica para reducir el riesgo de pancreatitis (Recomendación grado C).

d. En pacientes con DM y enfermedad cardiovascular conocida, además de los cambios en el estilo de vida se recomienda terapia con estatinas (Recomendación grado A).
e. En pacientes con DM entre 40 y 75 años con otros FRCV conocidos, considerar añadir a los cambios de estilo de vida el tratamiento con estatinas de alta intensidad (Recomendación grado A).

f. En pacientes con DM entre 40 y 75 años sin otros FRCV conocidos, considerar añadir a los cambios de estilo de vida el tratamiento con estatinas de moderada intensidad (Recomendación grado A).

g. En pacientes con DM mayores de 75 años sin otros FRCV conocidos, considerar añadir a los cambios de estilo de vida el tratamiento con estatinas de moderada intensidad (Recomendación grado B).

h. En pacientes con DM mayores de 75 años con otros FRCV conocidos, considerar añadir a los cambios de estilo de vida el tratamiento con estatinas de moderada-alta intensidad (Recomendación grado B).

i. En pacientes con DM menores de 40 años y con otro FRCV adicional, considerar asociar a las recomendaciones del cambio de estilo de vida el tratamiento con estatina de moderado-alta intensidad (Recomendación grado C).

j. En la práctica clínica, es posible que sea necesario ajustar las dosis y tipo de estatina a la respuesta individual al tratamiento de los pacientes: niveles colesterol LDL, efectos secundarios y tolerancia. (Recomendación grado E).

k. Monitorizar los niveles de colesterol puede ser útil para evaluar la adherencia al tratamiento, pero puede no ser necesario una vez que el paciente se encuentra en rango de control (Recomendación grado E).

l. La terapia combinada con estatina y fibratos o estatinas y niacina, no ha demostrado proporcionar un beneficio cardiovascular adicional al tratamiento con estatina sola, por lo que no se recomienda (Recomendación grado A).

Las recomendaciones de tratamiento con estatinas en relación a la edad de los pacientes se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6: Recomendaciones de la ADA sobre tratamiento con estatinas a las personas con Diabetes Millitus (6)

Edad	Factores de Riesgo	Dosis recomendación de tratamiento con estatinas	Monitorización del perfil lípidico
<40 años	**Ninguno**	**Ninguna**	Anualmente para evaluar la adherencia
	FRCV[(a)]	**Moderada alta**	
	Historia de ECV[(b)]	**Alta**	
40 a 75 años	**Ninguno**	**Moderada**	Lo necesario para monitorizar la adherencia
	FRCV[(a)]	**Alta**	
	Historia de ECV[(b)]	**Alta**	
>75 años	**Ninguno**	**Moderada**	Lo necesario para monitorizar la adherencia
	FRCV[(a)]	**Moderada alta**	
	Historia de ECV[(b)]	**Alta**	

(a) FRCV: Factores de Riesgo cardiovascular incluido Colesterol LDL ≥100 mg/dL. Hipertensión arterial, tabaquismo y sobrepeso u obesidad. Junto con cambios en el estilo de vida
(b) Historia de ECV: Enfermedad cardiovascular previa, incluye: Eventos cardiovasculares previos o síndrome coronario
ADA: Asociación Americana de Diabetes

RECOMENDACIONES SOBRE DISLIPEMIA DE LA GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA SOBRE DM TIPO 2 (2008) (2)

Adjuntamos las evidencias (Tabla 7) y las recomendaciones recogidas en la Guía sobre Dislipemia (Tabla 8).

Tabla 7: Evidencias sobre Dislipemia según la escala SIGN (2)

Nivel	Resumen de evidencia
1++	Las estatinas reducen los eventos coronarios y cardiovasculares. Atorvastatina a dosis de 10 mg es eficaz en reducir los eventos cardiovasculares en prevención primaria en pacientes diabéticos tipo 2 sin enfermedad cardiovascular previa, con colesterol-LDL menor de 160 mg/dl y con un FRCV adicional (equivalente a un riesgo coronario moderado): HTA, retinopatía, micro o macroalbuminuria o tabaquismo
1+	En un Ensayo clínico realizado con fenofibrato en pacientes con DM tipo 2 en prevención primaria y secundaria con cifras de colesterol HDL bajas y triglicéridos ligeramente elevados no se observaron diferencias en la variable principal del estudio (mortalidad coronaria e infarto de miocardio no mortal) ni en la supervivencia global, aunque sí en una variable secundaria de eventos cardiovasculares totales (sobre todo a expensas de procedimientos de revascularización)

Tabla 8: Recomendaciones en Dislipemia Guía Salud[2]

Grado	Resumen de las Recomendaciones
B	Se recomienda el tratamiento con estatinas en diabéticos con riesgo coronario ≥10% según la tabla REGICOR.
A	En pacientes diabéticos tipo 2 con riesgo cardiovascular ≥10% en la tabla REGICOR y en los que las estatinas estén contraindicadas o no se toleren, puede considerarse la administración de fibratos.

RECOMENDACIONES DE LA RED GDRS (2013)[20]

La Red de Grupos de estudio de la Diabetes en Atención Primaria d esalud (Red GDPS) emite las siguientes recomendaciones sobre Dislipemia en DM

Objetivos de control: El colesterol LDL es el principal objetivo de control en la dislipemia en pacienets con DM (Tabla 9).

Tabla 9: Objetivos de Control de lípidos en DM (Red GDRS) [20]

Paciente	Cifras objetivo terapéutico
Colesterol LDL sin enfermedad Cardiovascular	<100 mg/dl[(a)]
Colesterol LDL con enfermedad Cardiovascular	<70 mg/dl[(a)]
Triglicéridos	<150 mg/dl
Colesterol HDL	>40 mg/dl en hombres >50 mg/dl en mujeres
Colesterol no HDL	<130

[(a)] Si no se alcanzan los objetivos propuestos con la dosis máxima de estatinas tolerada, una alternativa al objetivo terapéutico puede ser una reducción de cLDL del 30-40% respecto al basal.

Plan terapéutico

- Modificaciones en los estilos de vida, centradas en:
  - Reducción de grasas saturadas, grasas trans e ingesta de colesterol. Se sustituirán los ácidos grasos saturados por mono y poliinsaturados.
  - Pérdida de peso, si está indicada, recomendando para ello una dieta hipocalórica.
  - Aumento de la actividad física.
  - Abandono del hábito tabáquico.
- Fármacos:
  - No sustituyen las medidas higiénico-dietéticas.

- Las estatinas tienen beneficios demostrados sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con DM tanto en prevención primaria como secundaria.
- Los fibratos reducen los triglicéridos y pueden incrementar el colesterol HDL. Los resultados de los estudios no apoyan el empleo de la terapia combinada con fenofibrato y simvastatina para reducir la enfermedad cardiovascular clínica en pacientes con DM tipo 2 con alto riesgo cardiovascular.
- Las resinas, el ezetimibe, el ácido nicotínico y los omega- 3 deben reservarse para su asociación con estatinas cuando no se alcanzan los objetivos o en situaciones especiales
- La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) recomiendan añadir estatinas en el paciente con DM sin enfermedad cardiovacular y más de 40 años, independientemente de los niveles lipídicos basales.

1.2.2 ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

La aspirina ha sido el pilar del tratamiento preventivo de eventos cardiovasculares desde hace más de un siglo.

El mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico se produce a través de la acetilación selectiva de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1). Su efecto se debe a la inhibición de la formación del tromboxano A2 en las plaquetas. Como las plaquetas son células sin núcleo el efecto es irreversible y se produce la inhibición de la agregación plaquetaría hasta su recambio.

La aspirina es el fármaco antiagregante plaquetario más prescrito en el mundo. En EE. UU. más de 50 millones de adultos toman aspirina regularmente para la prevención a largo plazo de la enfermedad cardiovascular [21].

1.2.2.1 Aspirina en Prevención Secundaria en población general

La utilización de antiagregantes plaquetarios y en concreto aspirina en prevención secundaria quedo establecida tras la publicación en 1994 del meta-análisis del grupo Antiplatelet Trialists' Collaboration[22] en el que incluyeron ensayos clínicos de tratamiento antiplaquetario versus control, en una población de unos 70.000 pacientes de "alto riesgo" (es decir, con alguna enfermedad vascular u otra condición que implica un mayor riesgo de enfermedad vascular oclusiva) y 30.000 sujetos de "bajo riesgo" de la población general.

Los resultados establecieron que el tratamiento antiplaquetario era definitivamente protector en cada una de las cuatro principales categorías de pacientes de alto riesgo:

a) Pacientes tras un infarto agudo de miocardio (IAM) reciente con un beneficio al mes de 40 eventos vasculares evitados por cada 1.000 pacientes tratados. (Resultado estadísticamente significativo con una $p<0,00001$).

b) Pacientes con historia de IAM con un beneficio a los 2 años de 40 eventos vasculares evitados por cada 1.000 pacientes tratados ((Resultado estadísticamente significativo con una p <0,00001).
c) Pacientes con antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) con un beneficio a los tres años de 40 eventos vasculares evitados por cada 1.000 pacientes tratados ((Resultado estadísticamente significativo con una p<0,00001).
d) Pacientes con otros antecedentes como angina estable o inestable con un beneficio a los seis meses de 50 eventos evitados por 1.000 pacientes tratados (Resultado estadísticamente significativo con una p <0,00001).

En la misma línea, el mismo grupo de investigación Antithrombotic Trialists' Collaboration publicó en 2002 [23] un nuevo meta-análisis de 287 estudios en el que involucraban a 135.000 pacientes hombres y mujeres de alto riesgo en diversos tratamientos antiplaquetarios versus control. La aspirina a dosis bajas entre 75 y 150 mg al día demostró una eficacia protectora en los pacientes con alto riesgo de eventos vasculares oclusivos, incluyendo aquellos con antecedentes de IAM, accidente cerebrovascular isquémico (ictus o isquemia cerebral), angina inestable o estable, enfermedad arterial periférica o fibrilación auricular. Redujo un 23% (entre el 19% y el 32% si se estratifica por dosis) en comparación con no tratamiento.

A partir de estos y otros estudios, quedó establecida la recomendación del uso de aspirina en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. En los pacientes que han tenido una enfermedad vascular oclusiva (considerados de alto riesgo cardiovascular) la terapia con antiagregantes antiplaquetarios a largo plazo (por ejemplo, con aspirina) reduce el riesgo anual de eventos vasculares graves (IAM no mortal, ictus no mortal o muerte vascular) en alrededor de una cuarta parte [24].

Desde la publicación de estos estudios , esta recomendación ha sido recogida en numerosas guías de práctica clínica y apoyada por sociedades científicas de todo el mundo.

1.2.2.2 Aspirina en prevención primaria en población general

Los beneficios de la aspirina en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares están bien documentados. Sin embargo existe una gran inconsistencia sobre el beneficio de la aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general.

Se han publicado varias revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos que tratan de demostrar la eficacia de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general. En la Tabla 9 se resumen los meta-análisis más importantes y la combinación de ensayos clínicos incluidos en cada uno de ellos.

Existen nueve ensayos clínicos que se incluyen de forma constante en los distintos meta-análisis realizados.

Los ensayos clínicos WHS [25], PHS [26], , POPADAD [28] , JPAD [29] y PPP 2001 [47] tienen una población de diabéticos exclusivamente o dan resultados independientes para el grupo de pacientes con DM por lo que serán analizados en la sección siguiente.

Las características de los ensayos clínicos realizados con población general no diabética : PPP 2003 [27] , HOT [30], AAAT [31], BDT [32], TPT [33] se recogen en la Tabla 11.

Llama la atención que el ensayo HOT [30] incluido en todos los meta-análisis sobre efectos de la aspirina en prevención primaria, incluye una importante proporción de pacientes en prevención secundaria.

A continuación, se resumen los distintos meta-análisis publicados sobre la eficacia de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general (Tabla 10).

Tabla 10: Ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general

Ensayos Clinicos	Meta-análisis					
	ATT [j] [24] 2009	**Berger[37] 2011**	**Raju[35] 2011**	**Bartolucci[36] 2011**	**Seshasai[38] 2012**	**Sutcliffe[39] 2013**
BDT [32] (Peto) [a]	X	X	x	X	X	X
TPT [33] (Framework) [b]	X	x	X		X	X
PHS [26] (Steering Comittee) [c]	X	X	X	X	X	X
HOT [30] (Hansson)[d]	X	X	x	X	X	X
PPP [27] (de Gaetano)[e]	X	X	x	X	X	X
WHS [25] (Ridker) [f]	X	X	x	X	X	X
POPADAD [28] (Belch) [g]		X	x	X	X	X
JPAD[29] (Ogawa) [h]		X	x	X	X	X
AAAT [31] (Fowkes) [i]		X	x	X		X

BDT[a]: British Doctor Trial 1988
TPT[b]:Trombosis Prevention Trial 1988
PHS[c]: Phisician Health study 1989
HOT[d]: Hipertension Optimal Treatmiment 1998
PPP[e]: Primary Prevention Proyect 2001
WHS[f]: Women´s Health Study 2005
POPADAD[g]: The Prevetion Of Progression of Arterial Disease And Diabetes 2008
JPAD[h]: Japanese Primary Prevention of atherosclerosis with aspirin for Diabetes 2008
AAAT[i]: Aspirin Asymptomatic Atheroclerosis Trialist
ATT [j]: Antithrombotic Trialists´Collaboration

Tabla 11: Características de los ensayos clínicos de aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares incluidos en los meta-análisis de población general no diabética

Ensayo	Diseño / Métodos	Paciente	Tipo de Prevención	Características	Tratamiento
BDT [a] 1988[32]	Ensayo clínico Abierto No controlado	Varones exclusivamente Médicos británicos Diabéticos 2%	Prevención Primaria y secundaria (incluyen pacientes con antecedentes de IAM, angina e ictus)	N=5.139 Seguimiento: 6 años No aportan datos exclusivos para diabéticos	Aspirina 300 mg o 500mg Grupo Control pacientes en los que está contraindicada la aspirina
TPT [b] 1988 [33]	Ensayo clínico Doble ciego	Varones exclusivamente entre 45 y 69 años	Prevención Primaria	N=5.058 Terapia adicional warfarina Seguimiento medio 8 años	Aspirina 75 mg vs placebo
HOT [c] 1998 [30]	Ensayo clínico Doble ciego	Varones 53%	Prevención Primaria y secundaria (incluyen pacientes con antecedentes de IAM, angina e ictus)	N=18.790 Varias terapias adicionales	Aspirina 75 mg vs placebo
AAAT [d] 2010 [31]	Ensayo clínico Doble ciego Controlado Análisis por intención de tratar	Varones 28% Predominio mujeres (72%) entre 50 y 75 años Diabéticos 3%	Prevención Primaria No tienen terapias adicionales	N=3.350 Seguimiento 8,2 años	Aspirina 100 vs placebo

[a] BDT: British Male Doctor (Peto)
[b] TPT: Trombosis Prevention Trial (medical Research Council´s General Practice Research Framework)
[c] HOT Hipertension Optimal Treatment (Hansson)
[d] AAAT: Aspirin Asymptomatic Atheroclerosis Trialist (Fowkes)

Con el objetivo de evaluar el tratamiento con aspirina en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en la población general, el grupo de investigación Antithrombotic Trialists' Collaboration publicó en 2009 [24] un tercer meta-análisis. Incluyeron a más de 95.000 participantes, entre los que casi 4.000 eran diabéticos. Las conclusiones apuntaban a que la aspirina reducía el riesgo de eventos cardiovasculares en prevención primaria un 12%, RR 0,88 (IC 95% 0,82-0,94). El mayor efecto se producía en la reducción del IAM no mortal RR: 0,77 (IC 95% 0,69-0,86) con poco efecto sobre la reducción de la mortalidad por causa cardiovascular.

También hubo diferencias por sexo: el tratamiento con aspirina reducía significativamente los eventos cardiovasculares en hombres pero no en las mujeres. Por el contrario, la aspirina no tenía ningún efecto sobre el accidente cerebrovascular en los hombres pero reducía significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres. Estas diferencias de sexo no se habían observado en los estudios de prevención secundaria.

En un análisis de subgrupos, incluyendo seis ensayos clínicos examinados en el meta-análisis, se detectó un efecto protector de la aspirina sobre los eventos cardiovasculares para los pacientes sin DM 0,87 (IC 95% 0,79-0,96). Sin embargo en pacientes diabéticos el efecto no resultó estadísticamente significativo RR 0,88 (IC del 95%: 0,67 -1,15). El Intervalo de confianza resultó más amplio para los diabéticos por el reducido tamaño de la muestra.

El mayor limitante fueron los efectos adversos en especial el sangrado gastrointestinal y extracraneal con un incremento importante RR 1,54 (IC 95% 1,30-1,82). El exceso de riesgo era importante, de modo que en pacientes con alto riesgo cardiovascular el número de eventos cardiovasculares impedido podría ser similar o mayor al número episodios de sangrado inducidos [34].

En el meta-análisis realizado por Raju en 2011 [35] en el que se valora la eficacia de aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general, en comparación con no tomar aspirina, dos variables de resultado se asociaron con una reducción significativa de los eventos: la variable compuesta por IAM, ictus y muerte de origen cardiovascular RR: 0,88, (IC 95% 0,83-0,94) y el accidente cerebrovascular isquémico RR:0,86, (IC 95% 0,75-0,98)

El resto de las variables estudiadas no llegaron al nivel de significación: mortalidad por cualquier causa, RR: 0,94 (IC 95%, 0,88-1,00); IAM: variable que incluye IAM mortal y no mortal; RR:0,83, (IC 95% 0,69-1,00).

En el meta-análisis conducido por Bartolucci en 2011 [36] incluyeron 9 ensayos clínicos con 50.868 pacientes tratados con aspirina y 49.170 que recibieron placebo o control. Concluyeron que la aspirina reducía significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares totales OR: 0,87 (IC 95%, 0,80-0,93); p = 0,001 y el IAM no mortal OR 0,81 (IC 95%, 0,67-0,99), p = 0,042), en comparación con no tomar aspirina.

Berger publicó en 2011 [37] un meta-análisis sobre aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares. Incluyeron 102.621 pacientes, 710.053 personas-año en exposición tras 6,9 años de seguimiento. Concluyó que la aspirina reducía en un significativo 10% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores ; RR: 0,90 (IC 95% 0,85-0,96). La reducción absoluta de riesgo fue de 0,39% (IC 95% 0,18-0,61%) y el número necesario para tratar 253 (IC 95% 163-568) para evitar un evento cardiovascular mayor. En lo que se refiere al IAM observaron una reducción no significativa del 0,86 (IC 95% 0,74-1). Tampoco encontraron resultados positivos en la reducción de los accidentes cerebrovasculares.

En otro meta-análisis, llevado a cabo por Seshasai en 2012 [38], en el grupo tratado con aspirina resultó una reducción significativa en

el riesgo de eventos cardiovasculares OR 0,90 (IC del 95%, 0,85-0,96) comparando con el grupo no tratado, principalmente debido a una gran reducción en el riesgo de IAM no mortal OR 0,80 (IC 95%, 0,67-0,96). No se observó ningún efecto sobre el IAM mortal, pero si una reducción modesta no significativa para todas las causas de mortalidad.

En el meta-análisis de Sutcliffe de 2013 [39] se incluyeron datos de los 9 ensayos clínicos en prevención primaria de enfermedad cardiovascular y en sus resultados observaron una reducción del riesgo de los eventos cardiovasculares mayores del 10% RR 0,90 (IC 95%: 0,85 -0,96) y una reducción no significativa de la mortalidad por todas las causas del 6%, RR 0,94; IC (95% 0,88 - 1,00). En cuanto a los efectos adversos observaron un 66% más de riesgo de sangrado importante en el grupo tratado con aspirina frente al no tratado con un RR 1,62 (IC 95% 1,31-2,00).

En el año 2014 Xie [40] publica otro meta-análisis en el que incluye 14 estudios con 107.686 pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque reconoce en el apartado de resultados que incluye un estudio con un 10% de pacientes en prevención secundaria. La aspirina está asociada con una reducción de los eventos cardiovasculares mayores RR: 0.90; (IC 95% 0,85–0,95), IAM RR: 0.86; (IC 95% 0,75–0,93), ictus RR: 0,86; (IC 95% 0,75–0,98) y mortalidad por todas las causas RR:0.94; (IC 95%; 0,89–0,99). En el grupo tratado con aspirina se incremento el riesgo de hemorragia cerebral RR 1,34; (IC 95% 1,01–1,79) y también otros tipos de hemorragia RR 1,55; (IC 95%; 1,35–1,78). El número necesario para prevenir un evento cardiovascular mayor sobre una media de 6,8 años fue de 284. En comparación el número necesario para producir un evento adverso y causar una hemorragia grave fue de 299.

En el análisis de subgrupos los datos metanalizados demostraron una reducción del IAM en hombres RR 0,71; (IC 95%; 0,59–0,85) pero no en mujeres y una reducción de ictus en mujeres pero no en

hombres RR 0,77; (IC 95% 0,63–0,93). También realiza un análisis de subgrupos con los pacientes diabéticos que será comentado en el apartado siguiente.

En la Tabla 12 se muestra un resumen de los resultados de estos estudios.

Como conclusión podemos decir que a pesar de que existe evidencia de la reducción de los eventos cardiovasculares y en especial de los IAM observados en los meta-análisis de pacientes tratados con aspirina en prevención primaria en la población general, la reducción en la mortalidad cardiovascular o en la mortalidad total no se aprecia claramente. Este hecho puede ser debido a que los beneficios de la aspirina se compensen con los eventos de sangrado importante.

Tabla 12: Resultados de los distintos meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general

Meta-análisis	Mortalidad Cardiovascular	Infarto de Miocardio	Eventos cardiovasculares	Ictus	Mortalidad por todas las causas	Hemorragia extracraneal
Berger [37] 2011	No evaluado	No efecto	RR: 0,90 (IC 95% 0,85-0,96) [a]	No efecto	No efecto	RR 1.62 (IC 95% 1,31-2)
Antithrombotic Trialists' Collaboration ATT 2009 [24]	No efecto	RR: 0,77 (IC 95% 0,69-0,86)	RR 0,88 (IC 95% 0,82- 0,94) [b]	No efecto en hombres Efecto en mujeres	No evaluado	RR 1,54 (IC 95% 1,30-1,82)
Raju [35] 2011	No efecto	No efecto	RR 0,88 (IC 95% 0,83-0,94) [a]	RR 0,86 (IC 95% 0,75-0,98)	No efecto	RR: 1,66 (IC 95% 1,41-1,95)
Bartolucci [36] 2011	No efecto	OR: 0,81 (IC 95% 0,66-0,99)	OR 0,86 (IC 95% 0,80-0,93) [a]	No efecto	No efecto	No cuantificado
Seshasai [38] 2012	No efecto	OR:0,80 (IC 95% 0,67-0,96)	OR: 0,90 (IC 95% 0,85-0,96) [a]	No efecto	No efecto	OR: 1,70 (IC 95% 1,17-2,46)
Sutcliffe [39] 2013	No efecto	No efecto	RR 0,90 (IC 95% 0,85-0,96)	No efecto	No efecto	RR: 1,62 (IC 95%1,31-2)
Xie [40] 2014	No evaluado	RR 0,86; (IC 95% 0,75–0,93)	RR 0.90; (IC 95% 0,85–0,95)	RR 0,86; (IC 95% 0,75–0,98)	RR 0,94; (IC 95%; 0,89–0,99)	RR 1,55; (IC 95%; 1,35–1,78)

(a) Definición de la variable IAM no mortal, ictus no mortal y Mortalidad de causa cardiovascular.
(b) Definición de la variable IAM no mortal, ictus no mortal y Mortalidad de causa cardiovascular que incluye embolismo pulmonar, muerte súbita, hemorragia a muerte de origen desconocido.

1.2.3 EFICACIA DE LA ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Como se deduce de las reflexiones anteriormente expuestas, el papel de la antiagregación y en especial de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares continua siendo incierto. Esta afirmación es especialmente relevante en determinadas poblaciones como son los pacientes diabéticos. A continuación exponemos un resumen de los estudios realizados con el objetivo de esclarecer esta controversia.

1.2.3.1 Resultados en meta-análisis

En el meta-análisis ya comentado en el apartado de prevención secundaria que el grupo de investigación Antithrombotic Trialists' Collaboration publicó en 2002 [(23)], en el que se evaluaban varios tratamientos antiagregantes plaquetarios en hombres y mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular (IAM, ictus, AIT) o en DM tipo 2 (nueve ensayos), concluyó que la evidencia era muy débil para recomendar el tratamiento con aspirina en prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM tipo 2, aunque evidenció un claro beneficio en prevención secundaria a dosis de 75-150 mg/d, como ya se comentó en el apartado anterior de prevención secundaria en población general.

Desde 2007 se han publicado varios meta-análisis para estudiar el efecto de la aspirina en paciente diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Todos ellos se basan o incluyen siete ensayos clínicos recogidos en la Tabla 13. Estos estudios han sido realizados en pacientes diabéticos o en los que se aporta resultados independientes para el grupo de pacientes con DM.

Los datos más relevantes de estos estudios se resumen en las Tablas 14 y 15 y se comentan a continuación:

Tabla 13: Ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos

Meta-análisis	Ensayos clínicos							
	HOT[30] 1988	ETDRS[64] 1992	JPAD[29] 2008	PHS[26] 1989	POPADAD[28] 2008	PPP[47] 2003	WHS[25] 2005	JPPP[75] 2014
Calvin [41] 2009 [a] [b]	X	X	X	X	X	X	X	
De Berardis [42] 2009		X	X	X	X	X	X	
Zhang [43] 2009	X	X	X	X	X	X	X	
Younis 2010	X		X	X	X	X	X	
Simpson[44] 2010 [b] [c]	X	X	X	X	X	X	X	
Stravrakis [46] 2011	X		X		X	X	X	
Butalia [12] 2011	X	X	X	X	X	X	X	
Xie[40] 2014 [b] [d]	X	X	X	X	X	X	X	
Sutcliff [39] 2013 [e]	X		X	X	X	X	x	
Desai 2015 [102] [f]	X	X	X	X	X	X	X	X

(a) Además incluye un estudio sin diabéticos (APLASA).
(b) Subgrupo de diabéticos en un meta-análisis de población general.
(c) Además incluye otros 20 ensayos clínicos sin pacientes diabéticos.
(d) Además incluyen 7 estudios (14 en total) en los que no se ofrecen resultados independientes para diabéticos o que incluyen pacientes con antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria).
(e) Además incluye otros 3 estudios (11 en total) en los que no se ofrecen resultados para diabéticos o que incluyen pacientes con antecedentes cardiovasculares (prevención secundaria.
(f) Se trata de una revisión sistemática sin meta-análisis.

Tabla 14: Resultados de los meta-análisis realizados en pacientes diabéticos con aspirina

Meta-análisis	Población de Ensayos incluidos	Tipo de intervención	Mortalidad CV	Infarto de Miocardio	Eventos CV	Ictus	Mortalidad por todas las causa	Hemorragia
Calvin 2009[41]	Población General	Prevención Primaria	No efecto	No efecto	No valorado	No efecto	No efecto	No estudiado
De Berardis 2009[42]	Diabéticos	Prevención Primaria	No efecto	Solo en hombres RR 0,57 (IC 95% 0,34- 0,94)	No efecto	Solo en dosis >100 mg/día RR = 0,71; IC 95% 0,53-0,94 P=0,02	No efecto	RR:2.50 (IC 95%, 0,76-8,21)
Zhang 2009[43]	Diabéticos	Prevención Primaria	No efecto	Solo en ≥50% de hombres RR 0,83 (IC 95%: 0,63 – 1,10)	No efecto	Solo en <50% de hombres RR 0,67 (IC 95%: 0,48 – 0,92)	No efecto	RR 2.46 (IC 95%, 0,7-8,61) I^2=85%
Simpson 2010[44]	Población General	Prevención Primaria y Secundaria	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No estudiado
Younis 2010[45]	Diabéticos	Prevención Primaria	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	RR: 2,49 (IC 95% 0,70-8,84) P=0,16
Stavrakis 2011[46]	Diabéticos	Prevención Primaria y Secundaria (solo estudios con <10% [a])	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	RR 2.51 (IC 95%:1,11-5.70; P=0,18
Butalia 2011[12]	Diabéticos	Prevención Primaria y Secundaria (ETDRS y HOT)	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	Número necesario para producir un evento indeseable (NNH=6, rango 2-8) Número necesario para tratar (NNT=92 para evitar un evento cardiovascular mayor)
Xie 2014[40]	Población General	Prevención Primaria y Secundaria (solo estudios con < 10% [a])	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	No efecto	Datos para población general no solo en diabéticos RR 1,55 IC 95% 1,35-1,78 P<0,01

[a] Incluyen estudios que seleccionan pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) siempre que sea menor del 10% de la población incluida. CV: Cardiovascular.

Tabla 15 (1): Principales característica de los meta-análisis con pacientes diabéticos y aspirina

Estudio	Objetivo	Método	Resultados	Efectos Adversos
Calvin 2009[41]	Determinar si el efecto de la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares difiere entre los pacientes con y sin diabetes	Búsqueda exhaustiva. Criterios de inclusión: ECA, pacientes con DM sin evidencia histórica previa de IAM, Intervención aspirina versus placebo Análisis: meta-análisis. Evaluación de la calidad: evaluación de calidad sin herramienta validada	Isquémica accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y mortalidad por cualquier causa	No informan datos
De Berardis 2009[42]	Evaluar los beneficios y daños de dosis bajas de aspirina en personas con diabetes y sin ECV	Búsqueda Medline, Cochrane registro central de los ensayos controlados. Criterios de inclusión: ECA con mas de 500 participantes pacientes con DM y sin ECV. Intervención: aspirina versus placebo o ningún tratamiento Análisis: Meta-análisis. Evaluación de la calidad: evaluación de calidad sin validado	Evento cardiovascular Relevante Mortalidad por todas las causas, Mortalidad por causas cardiovasculares IAM no mortal Ictus no mortal Resultad secundario incidencia de cáncer	Cualquier sangrado, hemorragia gastrointestinal, síntomas gastrointestinales
Zhang 2009[43]	Determinar el efecto de la terapia de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con DM	Búsqueda: Medline, EMBASE y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados Criterios de inclusión: ECA, participantes con DM, por lo menos 12 meses de seguimiento. Intervención aspirina versus control Análisis: meta-análisis. Evaluación de la calidad: no hay evaluación formal de calidad importantes	Eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa, la mortalidad cardiovascular, IAM y derrame cerebral	Hemorragia mayor
Younis 2010[45]	Evaluar los beneficios de la aspirina en personas con diabetes mellitus para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares	Búsqueda: Medline y Cochrane de base de datos. Criterios de inclusión: ECA, pacientes con DM prevención primaria de enfermedades cardiovasculares Intervención aspirina en comparación con placebo o no tratamiento. Análisis: meta-análisis. Evaluación de la calidad: ninguna evaluación formal de calidad	Evento cardiovascular mayor (compuesto de muerte cardiovascular, IAM no mortal e Ictus), mortalidad total, IAM, Ictus	Sangrado

Tabla 15 (2): Principales característica de los meta-análisis en pacientes diabéticos con aspirina

Estudio	Objetivo	Método	Resultados	Efectos Adversos
Butalia 2011[12]	Cuantificar los efectos del tratamiento en términos absolutos de la relación riesgo-beneficio de la terapia con aspirina en pacientes con DM	Búsqueda: Medline, PubMed, Embase, Cochrane Library, BIOSIS Criterios de inclusión: ECA Adultos ≥18 años con DM sin evidencia histórica o clínico previo de las enfermedades cardiovasculares. Intervención : de aspirina versus placebo o vitaminas Análisis:meta-análisis. Evaluación de la calidad: Jadad	Resultados primarios: - Variable compuesta de IAM no mortal, ictus isquémico no mortal, IAM mortal e Ictus isquémico mortal - Mortalidad por cualquier causa. - Muerte Cardiovascular	Hemorragia muerte cardiovascular, sangrado gastrointestinal y otros eventos gastrointestinales
Simpson 2011[44]	Explorar la relación entre la dosis de aspirina y la prevención de eventos cardiovasculares	Búsqueda exhaustiva. Criterios de inclusión: ECA, Pacientes con DM con o sin eventos cardiovasculares previos Intervención aspirina (cualquier dosis) versus placebo. Análisis: meta-análisis. Evaluación de la Calidad: 27-item	Variable principal Mortalidad por cualquier causa. Secundarias: mortalidad cardiovascular relacionada, MI, accidente cerebrovascular	No informados
Stavrakis 2011[46]	Evaluar el efecto de la aspirina en dosis bajas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con DM	Búsqueda: Medline, EMBASE. Criterios de inclusión: ECA Pacientes con DM y sin antecedentes de eventos cardiovasculares. Intervención aspirina versus placebo o ningún tratamiento Análisis: meta-análisis. Evaluación de la calidad: Jadad	Mortalidad total, mortalidad cardiovascular (muertes por IAM o ictus), eventos cardiovasculares mayores (muerte por causas cardiovasculares, IAM no mortal, ictus no mortal), IAM (mortales y no mortales), Ictus (mortal y no mortal)	Eventos hemorrágicos importantes incluyendo sangrado gastrointestinal

El meta-análisis conducido por Calvin en 2009 [41] con el objetivo de estimar la eficacia de la aspirina en la prevención primaria cardiovascular entre los pacientes con DM, incluyen ensayos clínicos con 11.634 pacientes diabéticos sin antecedentes de IAM o ictus. Ofrece resultados independientes para diabéticos. Un ensayo clínico no incluye pacientes con DM.

Concluye que no se aprecian diferencias significativas al comparar el beneficio de la aspirina entre pacientes con DM y sin DM. Tampoco encuentran diferencia significativa en la mortalidad RR 0,81 (IC 95% 0,55-1,19) P=0,29 ni para el IAM RR 0,62 (IC 95% 0,29-1,30) P=0,21 ni para el ictus RR 1,02 (IC 95% 0,85-1,21) P=0,86.

En el meta-análisis de Berardis 2009 [42] incluyen 6 ensayos clínicos con 10.117 diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y 834 eventos. La aspirina no redujo el riesgo de IAM de forma significativa RR 0,86 (IC 95% 0,61-1,21) La heterogeneidad fue importante I^2=62,2%. Tras realizar análisis de subgrupos observaron que en los hombre el riesgo IAM se reducía significativamente RR 0,57 (IC 95%, 0,34-0,94) incluyendo tres estudios en el meta-análisis con 3.126 participantes y 265 eventos pero no en las mujeres incluyendo tres estudios con 3.176 participantes y 245 eventos RR: 1,08, (IC 95% 0,71- 1,65; p = 0,056).

No encontraron diferencia significativa en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares graves (cinco estudios con un total de 9.584 participantes) RR: 0,90;(IC 95% 0,81-1) , ni tampoco encontraron diferencia significativa en mortalidad por causa cardiovascular (cuatro estudios, n=8.557; RR: 0,94;(IC 95% 0,72 - 1,23), ni tampoco en la mortalidad total (cuatro estudios, n=8557) RR:0,93; (IC 95% 0,82 -1,05), o en el riesgo de ictus (cinco estudios con un total de 9.584 participantes, 382 eventos; RR : 0.83; (IC 95% 0,60-1,14) P=0,25. Se encontró heterogeneidad en el análisis del ictus I^2=52,5%. En el análisis de sensibilidad observaron que el riesgo de

ictus se reducía en el grupo de aspirina a dosis ≤100 mg/día RR:0, 71; (IC 95% 0,53-0,94) P=0,02.

Otro meta-análisis publicado por Zhang en 2009 [43] con 11.618 diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, en el que no encontraron diferencias significativas ni en el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares RR:0,92 (IC 95%: 0,83–1,02) ni en la mortabilidad total RR:0,95; (IC 95%: 0,85–1,06).Tampoco se detectaron diferencias significativas en el riesgo de IAM RR 0,85; (IC 95%: 0,65–1,11). En el riesgo de ictus las diferencias tampoco fueron significativas RR 0,83; (IC 95%: 0,63–1,10). Se encontró heterogeneidad en el análisis del IAM (I^2=55%) y del ictus (I^2=44%). En el análisis de subgrupos para analizar las causas de la heterogeneidad se detectó en el grupo de estudios con más del 50% de hombres, que el riesgo de IAM era significativamente menor RR 0,83; (IC 95%: 0,63–1,10) y en el grupo de estudios con menos del 50% de hombres, esto es, con mayoría de mujeres, el riesgo de ictus también fue significativamente menor RR 0,67;(IC 95%: 0,48–0,92). En el riesgo de sangrado tampoco se demostraron diferencias significativas RR 2,46; (IC 95%: 0,70–8,61) aunque existía un mayor riesgo y la heterogeneidad era muy elevada I^2=85%.

Simpson en 2010 [44] diseñó un meta-análisis con el objetivo de conocer la relación entre la dosis de aspirina y la prevención del riesgo cardiovascular en pacientes con DM. Se basó en 27 ensayos clínicos entre los que incluyen pacientes con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (en prevención primaria y secundaria) y cuatro estudios de cohortes. En total incluyeron a 17.522 pacientes. La conclusión es que no existe evidencia que apoye la prescripción de la aspirina en pacientes diabéticos sin riesgo cardiovascular, en ninguna de las variables estudiadas: Mortalidad por cualquier causa RR 1,01; (IC 95%: 0,85–1,19), Mortalidad por causa cardiovascular RR 0,98;(IC 95%: 0,63–1,53), IAM; RR 1,06 (IC 95%: 0,75–1,519) o ictus RR 0,98;(IC 95%: 0,71–1,35).

Younis en 2010 [45] publicó otro meta-análisis con 7.374 diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, en el que no encontró diferencia significativa en ninguna de las variables estudiadas: en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores RR:0,90; (IC 95%: 0,78–1,05) ni en el riesgo de mortalidad total RR:0,96; (IC 95%: 0,78–1,18) ni en el riesgo de IAM RR:0,95; (IC 95%: 0,76–1,18) ni en el riesgo de ictus RR:0,75; (IC 95%: 0,55–1,02).

En el meta-análisis de Stavraskis en 2011 [46] en el que incluyeron 7.384 pacientes con DM, con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. A pesar de que los autores admitieron estudios que tenían hasta un 10% de pacientes en prevención secundaria, en los resultados no encontraron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad total HR 0,99; (IC 95%: 0,82–1,20). Para esta estudiar esta variable en el meta-análisis se incluyeron cuatro estudios: HOT [30], PPP [27], JPAD[48], POPADAD[28]. Tampoco se hallaron diferencias significativas en el riesgo de IAM HR 0,83;(IC 95%: 0,40–1,72). En esta variable resultado se incluyeron los estudios HOT [30], PPP [47] , WHS [25] .

En un análisis de subgrupos teniendo en cuenta solo JPAD[48] y POPADAD[28] el resultado en el riesgo de IAM tampoco resultó significativo HR 1,03; (IC 95%: 0,74–1,44). Los resultados en el riesgo de aparición de ictus, incluyendo los estudios: HOT [30], PPP[27], WHS [25] no resultó significativa la intervención con aspirina: HR 0,70; (IC 95%: 0,44–1,11), y la misma conclusión se obtuvo en el análisis de subgrupos incluyendo solo JPAD[48] y POPADAD[28]; HR 0,58; (IC 95%: 0,15–2,18).

El riesgo de sangrado gastrointestinal incluyendo los estudios en los que se estudia la variable PPP [47], JPAD [48] , POPADAD[28] no resultaron significativos HR 2,12;(IC 95%: 0,63–7,08).

Un nuevo meta-análisis fue publicado por Butalia 2011 [12] en el que incluyeron siete estudios con 11.618 pacientes de estudios que seleccionaban solamente pacientes con DM o que tuvieran resultados

específicos para diabéticos. No encontraron diferencias significativos para ninguna de las variables estudiadas: riesgo de IAM RR:0,85;(IC 95%: 0,66–1,10); riesgo de mortalidad total RR: 0,95;(IC 95%: 0,85–1,06) ni tampoco encontraron diferencias en el riesgo de ictus RR:0,84;(IC 95%: 0,63–1,11) o en el riesgo de sangrado RR:0,91;(IC 95%: 0,82–1).

Sutcliffe de 2013 [39] que desarrollo un meta-análisis en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general realizó un análisis de subgrupos con los siete estudios que incluían pacientes con DM. Los resultados de variables compuestas muestran que los efectos no eran estadísticamente significativos y en algunos casos apuntan la posibilidad de un mayor riesgo de la aspirina. En el año 2014, Xie [40] publica otro meta-análisis en el que incluye 14 estudios con 107.686 pacientes (no solo diabéticos) sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque reconoce que incluye un estudio con el 10% de pacientes en prevención secundaria. En el análisis de subgrupo de pacientes con DM, los resultados no fueron significativos en ninguna de las variables estudiadas.

En contraste, llama la atención, que los resultados para la reducción de eventos cardiovasculares en población general son todos estadísticamente significativos a favor de la aspirina. Este hecho también se mencionó en el apartado de aspirina en prevención primaria en población general.

1.2.3.2 Resultados en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que se han incluido en los meta-análisis sobre aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con DM están recogidos en las siguientes tablas: Tabla 16 : caracteristicas y en la Tabla 17: resultados.

Tabla 16: Características de los ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos

Ensayo	Diseño y métodos	Características	Paciente	Tratamiento
PHS [26] **1989 EE. UU.**	Ensayo clínico aleatorio abierto Diseño Factorial Doble ciego	Subgrupo de diabéticos N= 275/258 Seguimiento 5 años	Hombres sin enfermedad cardiovascular previa	Aspirina 325 mg diarios vs placebo
ETDRS [64] **1992 EE. UU.**	Ensayo clínico aleatorio controlado Doble ciego y análisis por intención de tratar	N= 3.711 Seguimiento 5 años Todos diabéticos tipo 1 y 2	Diabéticos tipo 1 y 2 de ambos sexos en prevención primaria y secundaria (n= 1.070, 29%)	Aspirina 650 mg al día vs placebo
HOT[30] **1998 Suecia**	Ensayo clínico aleatorio controlado Doble ciego y análisis por intención de tratar	N= 18.790 pacientes de 50 - 80 años de 26 países Subgrupo de diabéticos 1.501 (7,9 %)	Mujeres y hombres con hipertensión En prevención primaria y secundaria : 3.080 pacientes con antecedentes de IAM previo (5,3%), con ictus (2,5%) o con otras enfermedades cardiovasculares previas (11,1%) Seguimiento 3,8 años	Aspirina 75 mg días alternos vs placebo
PPP [47] **2003 Italia**	Ensayo clínico aleatorio abierto Diseño Factorial 2x2	N= 519/512 Subgrupo de diabéticos Seguimiento 3.6 años	Ambos sexos diabéticos ≥50 años con ≥1 FRCV sin enfermedad cardiovascular previa	Aspirina (100 mg/dia) con o sin Vitamina E versus No aspirina con o sin Vitamina E
WHS [25] **2005 EE. UU.**	Ensayo clínico aleatorio controlado Diseño Factorial Doble ciego	N= 514/513 Subgrupo de diabéticas Seguimiento 10,1 años	Mujeres ≥45 años sin enfermedad cardiovascular previa	Aspirina 100 mg días alternos vs placebo
JPAD [29] **2008 Japón**	Ensayo clínico aleatorio controlado Grupos paralelos Abierto con evaluación ciega del resultado	N= 1262/1277 Seguimiento medio 4.37 años	Diabéticos tipo 2 sin historia de enfermedad ateroesclerótica	Aspirina 81-100 mg diarios vs no aspirina
POPODAD[28] **2008 Escocia**	Ensayo clínico aleatorio controlado Doble ciego Diseño Factorial	N= 638/638 Seguimiento medio 4 años	Pacientes de ambos sexos diabéticos con enfermedad arterial periférica asintomática	Aspirina 100 mg diarios +antioxidantes o placebo vs placebo+antioxidantes o placebo
JPPP [75] **2014 Japón**	Ensayo clínico aleatorio abierto Enmascarados en evaluación de los resultados Método PROBE	N= 4.903 diabéticos Seguimiento 5,2 años Finaliza prematuramente por no eficacia	Pacientes población general de 60 a 85 años Subgrupo de diabéticos	Aspirina 100 mg/d+ tratamiento habitual vs placebo + tratamiento habitual

Tabla 17: Resultados de los principales ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en Prevención Primaria en pacientes con DM

	Eventos cardiovasculares mayores	Infarto de miocardio	Ictus	Mortalidad por todas las causas
PHS 1989[26]	No datos	RR 0,40 (IC 95% 0,2-0,79) [a]	No datos	No datos
ETDRS 1992[64]	RR 0,92 (IC 95% 0,81-1,05) [b]	RR 0,85 (IC 95% 0,73-1,00) [b]	RR 1,18 (IC 95% 0,88-1,58) [b]	RR 0,93 (IC 95% 0,81-1,06) [b]
HOT 1998[30]	RR 0,87 (IC 95% 0,60- 1,27) [a, b]	RR 0,61 (IC 95% 0,29- 1,28) [a, b]	RR 0,91 (IC 95% 0,50- 1,64) [a, b]	OR 1,11 (IC 95% 0,71-1,7) [c]
PPP 2003[47]	RR 0,90 (IC 95% 0,50- 1,62)	RR 0,49 (IC 95% 0,7-1,43)	RR 0,89 (IC 95% 0,36-2,17)	RR 1,23 (IC 95% 0,69-2,19)
WHS 2005[25]	RR 0,93 (IC 95% 0,67-1,30)	RR 1.50 (IC 95% 0.90-2.47)	RR 0.42 (IC 95% 0.22- 0,82)	No datos
JPAD 2008[29]	RR 0,80 (IC 95% 0,59- 1,09)	RR 0,87 (IC 95% 0,40-1,87)	No datos	RR 0,91 (IC 95% 0,57-1,43)
POPADAD 2008[28]	RR 0,97 (IC 95% 0,76-1.24)	RR 1,10 (IC 95% 0,83-1,45)	No datos	RR 0,93 (IC 95% 0,72-1,21)
JPPP 2014[75]	HR 0,89 (IC 95% 0,66-1,18)	No datos para diabéticos	No datos para diabéticos	No datos para diabéticos

(a) Dato obtenido del meta-análisis de Younis [45] calculado el intervalo de confianza con los datos del estudio.
(b) Dato obtenido del meta-análisis de Zhang [43] con los datos del estudio.
(c) Dato obtenido del meta-análisis de Bartolucci [36] con los datos del estudio.
RR: Riesgo relativo OR: Odds Ratio HR: Hazard Ratio

1.2.3.3 Estudios en marcha (*ongoing*)

Están pendientes de ser publicados los estudios ASCEND [49] y ACCEPT-D[50], que incluyen más de 15.500 participantes y pueden ayudar a clarificar el papel de la aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular en la población diabética.

El estudio ASCEND [49] (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes) iniciado en 2004 y previsto hasta 2017, incluirán 15.000 participantes asignados al azar. Se trata de un ensayo clínico aleatorio y ciego, de grupos paralelos que trata de determinar si 100 mg de aspirina y/o 1 gramo diario de ácidos grasos omega-3 reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con DM tipo 1 y 2 sin enfermedad cardiovascular (sin eventos adversos o sangrado significativo).

El estudio ACCEPT-D [50] es un ensayo clínico aleatorizado abierto con enmascaramiento de la evaluación de resultados, que trata de evaluar la eficacia de 100 mg/día de aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos sin enfermedad vascular clínicamente manifiesta y tratados con simvastatina (dosis inicial de 20 mg/día). Han sido seleccionados 5.170 pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de DM tipo 1 o tipo 2, que ya están en tratamiento con estatinas o candidato a iniciar el tratamiento (LDL-colesterol ≥100 mg/dL persistente después de 3 meses de asesoramiento dietético) y han sido asignados al azar para recibir aspirina + simvastatina o simvastatina sola.

El resultado será una variable combinada que incluye muerte por causa cardiovascular, IAM y Ictus no mortal y hospitalización por causas cardiovasculares (síndrome coronario agudo, ataque isquémico transitorio, procedimientos de revascularización planificadas, enfermedad vascular periférica)

Otro estudio que quizás pudiera proporcionar datos sobre la eficacia de la aspirina en diabéticos , si es que han incluido a este tipo de pacientes, es el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y multicéntrico en el que intervienen 10 países incluido Estados Unidos titulado TIPS 3 "A randomized double-blind placebo-controlled trial for evaluation of a polycap, low dose aspirin and vitamin D supplementation in primary prevención-The International Polycap study 3"[51] que comenzó en Karnataka (India) en 2012 y del que de momento no hay resultados. Incluye hombres mayores de 55 años o mujeres mayores de 60 con hipertensión, diabetes mellitus o hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular mayor de 10% para comparar una polipildora compuesta por tiacida 25mg, atenolol 100 mg, ramipril 10 mg, simvastatina 40 mg, aspirina 75 mg, vitamin D 60,000 versus placebo. El resultado será una variable combinada en la que se incluye: muerte por causa cardiovascular + IAM + ictus no mortal.

Finalmente el estudio ARRIVE [52] (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) en población general con riesgo cardiovascular moderado, trata de demostrar la eficacia y seguridad de una dosis baja de aspirina (100 mg diarios) en la prevención primaria de eventos enfermedades cardiovasculares en personas de riesgo moderado. Comenzó en 2007 y finaliza en 2016. Sin embargo entre sus criterios de exclusión figuran los diabéticos 1 y 2.

1.2.4 EFECTOS SECUNDARIOS DE LA ASPIRINA

La aspirina es uno de los fármacos más comúnmente prescritos en el mundo. Por ejemplo en Escocia, en un estudio de 2002 [28], 544.438 personas utilizaron aspirina en un año. Debido a las indicaciones para la prevención de eventos cardiovasculares el número de prescripciones va en aumento.

La aspirina es una de las 10 causas principales de efectos adversos a los medicamentos declarados a la Comisión Medicamentos Humanos (Comisión human medicines). El sangrado gastrointestinal se asocia con el uso de AINES en más del 80% de los casos, y se asocia al uso de aspirina en el 87% ya sea sola o con otros AINE [53]. El riesgo de sangrado aumenta con la edad y con la exposición [54].

En un meta-análisis realizado en el año 2000 el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue mayor para el grupo que utilizaba aspirina una media de 28 meses de tratamiento frente a los que no fueron tratados con ella OR 1,68 (IC 95% 1,51-1,88) ;p<0,0001. El número necesario a tratar para causar un evento adverso se calculó en NNH 106 (82-140) [55].

En un estudio longitudinal Sueco de 2009 [56] siguieron a 58.465 pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular durante 1 año (2005-2006) y concluyeron que una vez ajustado el resultado por factores de confusión (19 en total) la aspirina:

- Incrementa el riesgo de sangrado serio en un 46% (IC 95% 22-75%).
- Aumenta la mortalidad y esta se incrementa con la edad: en pacientes de 50 años un 17 % (IC 95% 1-36%) y en pacientes de 85 años un 29 % (IC 95% 16-34%).
- Causa 107 muertes más entre los pacientes tratados, diabéticos en prevención primaria.
- En pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular previa la cifra se invierte y previene 164 muertes.

En otro meta-análisis conducido por McQuait [57] incluyeron 22 ensayos controlados aleatorios de dosis bajas de aspirina (75-325 mg/día) en población general administrados para la profilaxis cardiovascular. En sus resultados destaca que la aspirina aumenta el riesgo de hemorragia mayor RR: 1,71; (95% IC 95% 1,41-2,08), hemorragia gastrointestinal importante RR: 2,07;(IC 95%, 1,61-2,66, y de hemorragia intracraneal RR:1,65;(IC 95% 1,06-5,99) en comparación con placebo. No observaron diferencias entre el grupo de 75 a 162,5 mg/día y el grupo de 162,5 a 325 mg/día de aspirina versus placebo.

Los aumentos anuales absolutos de eventos adversos atribuibles a la aspirina fueron: para hemorragia mayor: 0,13% (95% CI, 0,08-0,20); para hemorragia gastrointestinal 0,12% (IC 95%, 0,07-0,19) y para hemorragia intracraneal: 0,03% (IC 95%, 0,01-0,08).

Una dosis baja de aspirina aumenta el riesgo de hemorragia mayor en aproximadamente un 70%, pero el aumento absoluto es modesto: 769 pacientes (IC del 95%, 500-1250) necesitan ser tratados con aspirina para provocar un episodio de sangrado importante adicional al año.

En el meta-análisis de Calvin 2009 [41] que recoge ensayos clínicos de aspirina en prevención primaria y en población general, afirman, en las conclusiones, que el principal peligro de la aspirina es el sangrado y en concreto la hemorragia intracerebral. La aspirina aumenta de forma importante las hemorragias gastrointestinales y otras hemorragias extracraneales en casi la mitad en los ensayos clínicos de prevención primaria (10% frente a 0,07% por año; RR:1,54 (IC 99% 1,30-1,82), p <0,0001 [24].

En el meta-análisis de Berger de ensayos clínicos de aspirina en prevención primaria y en población general, estimaron que el número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento cardiovascular con aspirina (NNT) era de 253 y el número necesario para presentar

una hemorragia importante (NNH) era de 261, con una media de seguimiento de 6,9 años [37].

En el meta-análisis de Seshasai [38], realizado con el objetivo de evaluar el impacto en seguridad de la aspirina en prevención primaria, concluyó que después de una media de 6 años con 700.000 personas/año participantes, la aspirina redujo los eventos cardiovasculares en un 10% OR: 0,90; (IC 95%, 0,85-0,96); lo que significa un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 120. También redujo los IAM OR: 0,80;(IC 95%, 0,67-0,96; NNT 162), pero incrementó el riesgo de eventos de sangrado graves OR:1,31;(IC 95%, 1,14-1,50); con un número de pacientes para ocasionar el efecto adverso NNH de 73.

En el meta-análisis de Butalia 2011 [12] estudiaron los beneficios de la aspirina en pacientes diabéticos tratados en prevención primaria y concluyeron que en términos absolutos por cada 10.000 pacientes diabéticos tratados con aspirina, se puede prevenir 109 eventos cardiovasculares frente a 19 eventos de sangrado mayor (con la salvedad de que el riesgo relativo de este último no es estadísticamente significativo).

Por lo tanto y como conclusión, podemos afirmar que los estudios revisados sugieren que la aspirina reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con DM sin enfermedad cardiovascular, pero también causa mayores tasas de hemorragia gastrointestinal y de complicaciones graves.

1.2.5 RECOMENDACIONES DE ANTIAGREGACIÓN CON ASPIRINA EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

1.2.5.1 Evolución cronológica de las recomedaciones, Guías de Práctica Clínica y Consensos de sociedades científicas

La recomendación de utilizar antiagregantes para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos se realizo hace más de dos décadas por diferentes sociedades científicas. La American Diabetes Asociation (ADA) emite recomendaciones preventivas y terapéuticas cada año que son publicadas en la revista Diabetes Care. Estas recomendaciones son seguidas por un importante número de profesionales sanitarios en todo el mundo en su práctica clínica asistencial.

Las recomendaciones se realizan aportando un nivel de evidencia científica (A, B, C o E) cuyo significado se ha descrito en la Tabla 2.

En la Tabla 18 se presentan de forma evolutiva las recomendaciones emitidas desde 2007 a 2015 por la ADA [58] [59] [60] [34] [61] [62] [63] [6].

Tabla 18 (1): Recomendaciones emitidas desde 2007 a 2015 por la ADA

AÑO	RECOMENDACIÓN
2007-[58]	Aconseja la utilización de aspirina (75-162 mg/día) como prevención primaria en el aquellos pacientes: - Diabéticos tipo 2 con aumento de riesgo cardiovascular, incluidos aquellos mayores de 40 años o con factores de riesgo cardiovascular adicionales como(historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaco, dislipemia o albuminuria). Recomendación Grado A. - Considerar el tratamiento en pacientes entre 30 y 40 años, particularmente en pacientes con otro factor de riesgo cardiovascular Recomendación Grado E. - La terapia con aspirina no debe ser recomendada en pacientes menores de 21 años de edad debido al riesgo aumentado del Síndrome de Reye en esta población. La población menor de 30 años no ha sido estudiada Recomendación Grado E.
2009 [59]	La recomendación es la misma que en 2007 con la única salvedad de que cambia el grado de recomendación pasando del A al C: - Considerar la terapia antiagregante con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en las personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 con aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo los diabéticos con 40 años de edad o mayores o que tienen factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación Grado C. Además añaden la siguiente recomendación: -En pacientes con historia de enfermedad cardiovascular y alergia documentada a la aspirina, se debe utilizar clopidogrel (75 mg /día). Recomendación Grado B.
2010 [60]	La recomendación cambia respecto a la de 2009: -Considerar la terapia antiagregante con aspirina (75-162 mg/día) como prevención primaria en aquellos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular elevado (en 10 años >10%). Esto incluye a los hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 años que tienen al menos otro factor de riesgo adicional mayor (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaco, dislipemia o albuminuria). Recomendación Grado C. - No hay suficiente evidencia para recomendar aspirina para la prevención primaria en pacientes de bajo riesgo, varones menores de 50 años o mujeres menores de 60 años sin otros factores de riesgo. Recomendación Grado C.

Tabla 18 (2): Recomendaciones emitidas desde 2007 a 2015 por la ADA

AÑO		RECOMENDACIÓN
2011[34]		Mantiene la recomendación de 2010 con algún pequeño matiz: -Considerar la terapia con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2 con mayor riesgo cardiovascular (≥10% de riesgo a los 10 años). Esto incluye la mayoría de los hombres >50 años de edad o mujeres >60 años de edad que tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular importante adicional (antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación Grado C. - La aspirina no debe ser recomendada para la prevención de enfermedad cardiovascular en los adultos con diabetes y riesgo de cardiovascular bajo: riesgo de ECV a 10 años menor de 5%, como en los hombres <50 y mujeres <60 años de edad que no tienen factores de riesgo de riesgo cardiovascular adicionales, ya que los efectos adversos potenciales de sangrado pueden compensar los beneficios potenciales. Recomendación Grado C. En los pacientes en estos grupos de edad con otros factores de riesgo (riesgo entre el 5 y 10% a los 10 años) prevalecerá el juicio clínico. Recomendación Grado E.
2012-2014[61] (62) (63)		Mantiene la recomendación de 2010-2011: Considerar la terapia con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 si su riesgo cardiovascular esta aumentado (con un riesgo estimado a 10 años del 10% o mayor). Esto incluye la mayoría de los hombres a partir de 50 años de edad o mujeres a partir de los 60 años, que tengan al menos un factor riesgo cardiovascular como: antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria.
2015[6].		Mantiene la recomendación de 2010-2014: - Considerar la terapia con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o 2 con mayor riesgo cardiovascular (riesgo a los 10 años >10%). Esto incluye la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres de 60 años o mayores que tienen al menos un importante factor de riesgo adicional (antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación Grado C. - La aspirina no debe ser recomendado para la prevención de las enfermedades cardiovasculares para los adultos con DM de bajo riesgo cardiovascular (riesgo a los 10 años del 5% o menor) incluye a los hombres de 50 años y mujeres de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular adicionales, ya que los efectos adversos potenciales de sangrado pueden compensar los beneficios. Recomendación Grado C. En los pacientes en estos grupos de edad con otros factores de riesgo (riesgo entre el 5 y 10% a los 10 años) prevalecerá el juicio clínico. Recomendación Grado E.

Las referencias bibliográficas que aporta ADA[58] en 2007 para sostener la recomendación realizada con grado de evidencia A de utilizar aspirina (75-162 mg/día) como prevención primaria en pacientes diabéticos con aumento de riesgo cardiovascular, incluidos aquellos mayores de 40 años o con factores de riesgo cardiovascular (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, tabaco, dislipemia o albuminuria). están basadas en los estudios ETDRS [64] , PHS[26], PPP[47] y HOT[30] Como hemos analizado en apartados anteriores las características de estos estudios son:

- ETDRS [64]: Incluye solo pacientes diabéticos tipo 1 y 2 con y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa (en prevención primaria y secundaria). Se observa una reducción de infartos de miocardio y de mortalidad con el uso de aspirina similar a la encontrada en los estudios en población general (no diabéticos) en prevención primaria.

- PHS [26]: Incluye un subgrupo de diabéticos, concluye que no hubo diferencias significativas entre el grupo de diabéticos y no diabéticos en el beneficio del tratamiento con aspirina para la reducción de IAM (RR en diabéticos 0,39 vs, RR en no diabéticos 0,60; p=0,22).

- HOT [30]: Incluye un subgrupo de diabéticos y en sus resultados manifiestan que el beneficio del tratamiento con aspirina en los eventos cardiovasculares mayores y en los infartos de miocardio fue el mismo en los grupos de pacientes con DM que en la población general del estudio.

Del análisis de los estudios anteriores, las únicas conclusiones son: que el beneficio de la aspirina en los pacientes diabéticos es similar al obtenido en la población general y que el uso de antiagregantes en paciente diabéticos o no, se ha de considerar en pacientes con riesgo cardiovascular alto (prevención secundaria).

Las recomendaciones grado A deben estar basadas en ensayos clínicos o meta-análisis (Tabla 17). La recomendación grado A de la ADA realizada en 2007 no parece justificada con los datos disponibles en ese momento. Tampoco encontramos justificación para establecer un corte de edad para la indicación del tratamiento en los 40 años. En realidad esta edad solo coincide con el criterio de inclusión del estudio PHS[26], y en este no se observa un mayor efecto beneficioso en los pacientes diabéticos que en la población general.

Por otro lado, no se consideran los riesgos asociados al uso de aspirina. En todos los estudios se valoran los beneficios y riesgos del tratamiento y, como se muestra en el estudio de Hayden [65] el uso de aspirina está asociado a un aumento de hemorragias digestivas del 70%.

En la elaboración de estas recomendaciones no se tienen en consideración los resultados del meta-análisis de Sanmuganathan [66] (2001) que concluía que el uso de aspirina en prevención primaria solo era seguro en pacientes con riesgo de eventos coronarios ≥1,5% al año; seguro pero con valor limitado, cuando el riesgo coronario fuera del 1% al año; e inseguro en pacientes con riesgo de eventos coronarios de 0,5% al año (riesgo cardiovascular estimado según la tabla de Sheffield).

En el año 2008 la ADA en su documento de consenso sobre diabetes mantenía la misma recomendación (grado A) de antiagregación en prevención primaria pero especifica que no se recomiende por debajo de 30 años. Sin embargo, los resultados de los nuevos estudios publicados hasta esa fecha seguían sin avalar claramente la eficacia de antiagregación en pacientes con DM.

El estudio POPADAD[28] que valoraba la antiagregación en pacientes con DM tipo 1 o 2, mayores de 40 años y con enfermedad arterial periférica, no observa diferencias significativas entre los grupos tratados (aspirina 100 mg/d con o sin antioxidante) y los grupos

placebo en la variable principal combinada ni en la variable muerte por evento cardiovascular o ictus. Tampoco se encontraron diferencias en las variables secundarias analizadas.

El estudio JPAD [29]que valoraba la antiagregación en prevención primaria en DM tipo 2 que incluía pacientes con edades entre 30 y 85 años no observaron diferencias en la variable principal combinada (eventos ateroescleróticos) ni en el resto de las variables resultado entre el grupo tratado (aspirina 81-100 mg/día) y el placebo. Solo se observaron diferencias en el subgrupo de pacientes mayores de 65 años y en la variable mortalidad cerebrovascular y coronaria. Sin embargo, los autores concluyen que la antiagregación no reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes del estudio.

Las guías de referencia en el año 2008 plantean ya un abordaje más prudente que la ADA. Así la Guía de practica clínica sobre Diabetes Mellitus tipo 2 de Guía Salud [2], basándose en el meta-análisis de Hayden [65], recomienda valorar el beneficio (reducción de eventos cardiovasculares) y el riesgo (aumento de hemorragia y toxicidad gastrointestinal) a la hora de iniciar antiagregación en pacientes con DM tipo 2 en prevención primaria. Afirman que los beneficios de la antiagregación son directamente proporcionales al riesgo cardiovascular basal, de forma que los pacientes de mayor riesgo cardiovascular son los que más se benefician del tratamiento. No obstante, dicho meta-análisis no aporta datos sobre la eficacia de la aspirina en pacientes diabéticos.

En las Tablas 19 y 20 se adjuntan el resumen de las evidencias y el grado de recomendación emitidas en esta Guía.

.

Tabla 19: Evidencia científica sobre antiagregación y su grado de evidencia según la escala SIGN [2]

Nivel	Resumen de evidencia
1+/-	La población diabética tiene mayor riesgo coronario que la población general, pero dicho riesgo es inferior al de la población con antecedentes de cardiopatía isquémica
2+	La población diabética de más de 15 años de evolución tiende a igualar su riesgo coronario con el de la población con una cardiopatía isquémica previa. El riesgo es mayor para las mujeres
2+	La ecuación de REGICOR es la tabla de riesgo con mayor validación en la población general y diabética española
2+	El aspirina no redujo la incidencia de IAM, ictus o muerte cardiovascular en un Ensayo clínico en pacientes con DM tipos 1 y 2 con retinopatía, la mitad de ellos en prevención secundaria
1+	En prevención primaria, el beneficio de la aspirina depende del riesgo cardiovascular basal. En un meta-análisis sobre la eficacia de la aspirina en prevención primaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la morbilidad cardiovascular en el subgrupo de pacientes diabéticos
1+	Dos Ensayos clínicos aleatroiosen prevención primaria muestran resultados contradictorios en el subgrupo de pacientes diabéticos. Solo el estudio realizado en mujeres mostró resultados favorables en la reducción de ictus, aunque sin diferencias en la enfermedad coronaria ni en el conjunto de eventos cardiovasculares
1+	La aspirina aumenta el riesgo de sangrado en la población diabética
1+	En los pacientes diabéticos con microalbuminuria, un ensayo clínico aleatorizado observó que el tratamiento intensivo con modificaciones de hábitos, control glucémico estricto y tratamiento agresivo farmacológico (que incluyó aspirinas y estatinas) redujo la morbimortalidad cardiovascular

Tabla 20: Recomendaciones en antiagregación Guía Salud [2]

Gado	Recomendaciones
C	En pacientes diabéticos de más de 15 años de evolución, especialmente si son mujeres, se recomienda considerar un tratamiento con aspirinas y estatinas, debido a su alto riesgo cardiovascular
C	Se puede considerar el tratamiento con aspirina en diabéticos con riesgo coronario ≥10% según la tabla REGICOR

Otras Guias de práctica clínica como la Guía NICE de 2008 [67] recomendaba la antiagregación (aspirina 75 mg/d) en pacientes con DM tipo 2 en las siguientes situaciones: Pacientes con 50 años o mayores y con PA> 145/90 y menores de 50 años con FRCV (síntomas de síndrome metabólico, fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular, habito tabáquico, HTA, microalbuminuria).

En el año 2009 La ADA seguía estableciendo los mismos criterios respecto a la edad, pero modifican el nivel de evidencia de la recomendación pasándola de grado A a grado C. La recomendación erealizada fue: consider la terapia antiagregante con aspirina (75-162 mg/d) como estrategia de prevención primaria en las personas con DM tipo 1 o tipo 2 con aumento del riesgo cardiovascular, incluyendo los diabéticos con 40 años de edad o mayores o que tienen factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedad cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación Grado C.

Justifican el cambio en su recomendación en un documento de posicionamiento de la misma Asociacion Americana de Diabetes publicada en la revista Diabetes Care de 2004 sobre aspirina en diabetes [68]. A su vez la recomendación de este documento se nutre de tres ensayos clínicos ya conocidos: ETDRS[64], HOT[30] y PHS[26].

Como hemos analizado con anterioridad respecto al estudio ETDRS [64], los mismos autores del documento de la ADA reconocen que incluye pacientes en prevención secundaria y respecto al estudio HOT[30] aunque no lo reconocen, también incluye pacientes en prevención secundaria. Su conclusión es que este estudio aporta fuerte evidencia de la eficacia y seguridad de la aspirina en pacientes diabéticos con TAS < 160.

Los tres meta-análisis publicadas en 2009 y analizados a continuación, tampoco identificaron un beneficio claro de la antiagregación en estos pacientes.

- Meta-análisis de Calvin [41] incluye los estudios citados anteriormente: ETDRS [64], PHS [26], JAPAD [48], POPADAD [28]. Compara el beneficio del tratamiento antiagregante entre pacientes con y sin DM y los resultados sugieren que son similares: no se observaron diferencias significativas en las variables analizadas (mortalidad, IAM e ictus) entre los dos grupos.

- Meta-análisis de De Berardis [42] incluye también los estudios anteriores. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con antiagregante y el placebo en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores ni en la mortalidad cardiovascular ni en mortalidad por otras causas. Solo se observo beneficio en la reducción del IAM en el subgrupo de varones. Este meta-análisis sugiere que el beneficio de aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares o muerte en población con DM puede ser menor que en otras poblaciones de riesgo.

- Meta-analisis del Antitrombotic Trialists Collaboration [24] no observaron beneficios netos de la antiagregación en el subgrupo de pacientes diabéticos en prevención primaria. Tampoco se observaron diferencias entre los subgrupos de diabéticos y no diabéticos en los eventos.

Este mismo año la U.S. Preventive Services Task Force [69] publica sus recomendaciones diferenciadas por riesgo cardiovascular, se exponen en el apartado siguiente (Recomendaciones diferenciadas por riesgo cardiovascular).

En el año 2010 la ADA modifica la recomendación y considera la terapia antiagregante con aspirina (75-162 mg/día) como prevención primaria en aquellos pacientes con DM tipo 1 o 2 y riesgo cardiovascular elevado definido como RCV >10% en 10 años. Esto incluye a los hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 años que tienen al menos otro factor de riesgo adicional como: historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaco, dislipemia o albuminuria. Recomendación Grado C.

Afirman que no hay suficiente evidencia para recomendar aspirina para la prevención primaria en pacientes de bajo riesgo, varones menores de 50 años o mujeres menores de 60 años sin otros factores de riesgo. Recomendación Grado C.

Los cambios más relevantes que hizo la ADA en sus recomendaciones del año 2010 respecto a los años anteriores fueron que la edad deja de ser un requisito suficiente para antiagregar a pacientes con DM en prevención primaria y que era necesario tener otros factores de riesgo cardiovascular:

- Límite de edad de los pacientes: hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años (anteriormente eran hombres o mujeres mayores 40 años).
- Tipo de pacientes: se incluyen los pacientes diabéticos tipo 1 y 2.
- Cuantificación del riesgo cardiovascular: se especifica que el RCV a los 10 años debe ser mayor 10% (anteriormente se incluían a los pacientes con FRCV, sin especificar exactamente dicho calculo del riesgo).
- La recomendación de 2007 que empezó siendo grado A, en el año 2.009 paso a ser grado C y en el año 2.010 se mantiene en este Grado. Sin embargo el cambio de recomendación no respondía a la publicación de nuevos estudios.

En el año 2011, la ADA mantiene la misma recomendación sobre la cuantificación del RCV, pero modifica la recomendación en pacientes con bajo RCV , siendo las siguientes:

- Considerar la terapia con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en los pacientes con DM tipo 1 o tipo 2 con mayor riesgo cardiovascular (≥10% de riesgo a los 10 años). Esto incluye la mayoría de los hombres >50 años de edad o mujeres >60 años de edad que tienen al menos un FRCV importante adicional (antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación Grado C.

- La aspirina NO debe ser recomendada para la prevención de enfermedad cardiovascular en los adultos con DM y RCV bajo: riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años menor de 5%, como ocurre en los hombres <50 y mujeres <60 años de edad que no tienen FRCV adicionales, ya que los efectos adversos potenciales

de sangrado pueden compensar los beneficios potenciales. Recomendación tipo C.

- En los pacientes en estos grupos de edad con otros factores de riesgo (riesgo entre el 5 y 10 % a los 10 años), según juicio clínico. Recomendación Grado E.

En la publicación se explicaban los argumentos que llevaron a la ADA a realizar estas recomendaciones. Abogan al consenso conjunto de la ADA de la American Heart Association (AHA) y de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) [70].

En este consenso se recomienda de nuevo y conjuntamente por las tres sociedades médicas, la terapia con dosis bajas de aspirina como estrategia de prevención primaria en las personas con DM y un mayor RCV, incluyendo a aquellos que tienen más de 40 años de edad o aquellos con FRCV adicionales: antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, el tabaquismo, dislipidemia o albuminuria. A su vez realizan un meta-análisis en el que incluyen un ensayo clínico, el ETDRS [64], reconociendo los propios autores del consenso, que se trata de un estudio en el que aproximadamente la mitad de los participantes tenían historia de enfermedad cardiovascular previa, esto es en prevención secundaria.

A su vez esta recomendación se basa de nuevo en el meta-análisis de ATTC de 2009 [24]. Como ya hemos analizado en apartados anteriores, se trata de un meta-análisis en el que se evalúan como variable resultado los eventos cardiovasculares graves (IAM, ictus o muerte por enfermedad cardiovascular) y hemorragias graves.

Se incluyen seis ensayos de prevención primaria no específicamente en pacientes diabéticos y 16 ensayos clínicos de prevención secundaria (95.000 individuos en riesgo bajo, 660.000 personas-año, 3.554 eventos vasculares graves). Incluyen ensayos de prevención primaria solo si reclutaban al menos 1.000 participantes no

diabéticos con al menos 2 años de tratamiento. En los seis ensayos de prevención primaria, se incluyeron 330.000 personas año de seguimiento y se produjeron 1.671 eventos cardiovasculares serios.

En los resultados para la población incluida en el grupo de prevención primaria (no solo diabéticos) en el grupo tratado con aspirina, se produjo una reducción del 18% de eventos coronarios mayores, pero solo una pequeña reducción absoluta (0,28% frente a 0,34% anual); RR:0,82 (IC 95% 0,75-0,90, p <0,0001).

La mayor parte de esta disminución era debida a una reducción del 23% en el IAM no mortal (0,18% vs. 0,23% por año; RR:0,77; (CI 99% 0,67-0,89), p <0,0001), sin una clara reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria (0,11% frente a 0, 12% por año; RR:0.95; (IC 99% 0,78-1,15.) p= 0,5 ns).

La aspirina no tuvo ningún efecto sobre el ictus. El principal peligro de la aspirina es el sangrado y además de la hemorragia intracerebral, la aspirina aumento de forma importante las hemorragias gastrointestinal y otras hemorragias extracraneales en casi la mitad en los ensayos de prevención primaria (0,10% frente a 0,07% por año; RR: 1,54 IC 99% (1,30-1, 82), p <0,0001).

En lo que se refiere a los resultados en pacientes diabéticos, de los seis ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis de prevención primaria, bajo nuestro punto de vista, dos de los ensayos clínicos no cumplen criterios de prevención primaria o no dan resultados independientes de pacientes diabéticos:

1) El estudio BDS [32] (British Doctor Study) incluye un 11% (569/5.139) de pacientes con historia de enfermedad cardiovascular previa (IAM, angina o ictus) y además solo un 2% son diabéticos (101/5139) y no proporciona resultados específicos para ellos.

2) El estudio HOT[30], incluye 1.501 diabéticos con IAM previo (2,5%), ictus (2,5%) y otras enfermedades cardiovasculares (11,1%) , esto es Prevención Secundaria.

Sí incluyen otros tres ensayos clínicos en los que se analizan resultados independientemente para diabéticos en prevención primaria: el estudio PPP [47] , el Estudio WHS (incluye solo mujeres) [25] y el estudio PHS (incluye solo hombres) [26].

En los resultados realizan un análisis de los eventos producidos en diabéticos con el siguiente resultado:

- Grupo aspirina 176 eventos cardiovasculares producidos (1,63% por año).
- Grupo no tratado con aspirina 194 eventos (1,87% anual).
- Ratio de eventos al año RR 0,88 IC 99% 0,67-1,15, estadísticamente no significativo.

Por lo tanto, podemos concluir, tras analizar este meta-análisis, las siguientes afirmaciones:

1. En prevención primaria, en el subanálisis de pacientes diabéticos existen dudas razonables de que la aspirina sea efectiva.

2. Además algunos ensayos clínicos sobre los que se analizan los resultados en diabéticos no son exclusivamente de pacientes en prevención primaria, lo que origina un sesgo importante de selección que se puede traducir en un resultado positivo cuando en realidad no lo es, puesto que está bien demostrada la efectividad de la aspirina en prevención secundaria.

3. En todo caso el resultado del meta-análisis es que la eficacia de la aspirina en la disminución de eventos cardiovasculares, tanto en población general como en el subanálisis de diabéticos, es dudosa por el posible aumento de hemorragias graves.

4. El argumento que la ADA, la American Heart Association (AHA) y la American College of Cardiology Foundation (ACCF) [70] esgrimen para sostener la recomendación, no se corresponde con las conclusiones del meta-análisis al que se refieren: "Su beneficio neto en la prevención primaria en los pacientes sin eventos cardiovasculares previos es más controvertido, tanto para los pacientes con y sin antecedentes de diabetes".

Autores como Li [21] hacen un comentario crítico del meta-análisis en el mismo sentido: "Los resultados de los ensayos disponibles en la actualidad no parecen justificar que se defienda el uso rutinario de la aspirina en todos los individuos aparentemente sanos".

También en nuestro país, Brotons en 2010 [71], realiza una revisión de Guías de práctica clínica sobre aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en población general y concluye que la mayoría recomienda aspirina en prevención primaria en pacientes diabéticos, aunque existen discrepancias entre grupos internacionales e incluso en diferentes documentos de una misma sociedad científica.

Desde 2012 la ADA no ha cambiado su recomendación [61].

En nuestro país en el ámbito de la Atención Primaria el Grupo red GDPS emitió en 2013 la siguiente afirmación: "En el momento actual no hay ninguna evidencia que justifique la prescripción de aspirina en el paciente con diabetes sin enfermedad cardiovascular conocida".

Explica que la eficacia de la aspirina en prevención secundaria, la equiparación de la diabetes como "equivalente de riesgo coronario" y la extrapolación de resultados de subgrupos de grandes estudios explica la extensión de estas recomendaciones también a pacientes con diabetes en prevención primaria.

En el último consenso de la ADA publicado en enero de 2015 [6] realiza la siguiente recomendación (similar a la del 2012 y posteriores):

1. Considerar la terapia con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia de prevención primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o 2 con mayor riesgo cardiovascular (riesgo a los 10 años >10%). Esto incluye la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres de 60 años o mayores que tienen al menos un importante factor de riesgo adicional (historia familiar de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria). Recomendación grado C.

2. La aspirina no debe ser recomendada para la prevención de las enfermedades cardiovasculares para los adultos con diabetes de bajo riesgo cardiovascular (riesgo a los 10 años del 5% o menor), incluye a los hombres de 50 años y mujeres de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular adicionales, ya que los efectos adversos potenciales de sangrado pueden compensar el beneficios potenciales. Recomendación Grado C.

3. En los pacientes en estos grupos de edad con múltiples factores de riesgo (por ejemplo, el riesgo de 5-10% a los 10 años) prevalecerá el juicio clínico Recomendación Grado E

La recomendación de la ADA para diabéticos en prevención primaria tiene una gran influencia en la toma de decisiones en muchos clínicos, por lo que la aplicación de sus recomendaciones puede tener un importante impacto en los pacientes.

1.2.5.2 Recomendaciones diferenciadas según riesgo cardiovascular

Como hemos visto en el apartado anterior desde 2010 el consenso conjunto de la ADA, de la American Heart Association (AHA) y de la American College of Cardiology Foundation (ACCF) introduce el criterio de riesgo cardiovascular para recomendar dosis bajas de aspirina como estrategia de prevención primaria en las personas con diabetes. Incluyen de nuevo a los mayores de 40 años o que tienen factores de riesgo adicionales y un mayor riesgo cardiovascular.

Estos criterios no han sido estudiados ni en los ensayos clínicos que incluían diabéticos ni en los meta-análisis realizados.

El Preventive Services Task Force de Estados Unidos (USPSTF)[(69)] desde 2009, para población general, no solo diabéticos, también recomienda aspirina como prevención primaria dependiendo del riesgo cardiovascular que presenten los pacientes y en base al cálculo del beneficio potencial que obtendrían teniendo en cuenta el riesgo de sangrado.

El beneficio potencial se calcula en tablas de evaluación del riesgo cardiovascular diferenciadas por sexo, basadas en el estudio Framigham y publicada por D'Agostino en 1998 [(72)].

El USPSTF [(69)] señaló que el riesgo-beneficio favorece el uso de aspirina cuando el riesgo de cardiopatía coronaria a los 5 años es igual o superior al 3% y por lo tanto se debería considerar el tratamiento con aspirina para los hombres mayores de 40 años de edad, mujeres posmenopáusica y personas más jóvenes con varios FRCV (incluyendo la DM).El calculo de RCV se basa en la tabla de evaluación del riesgo cardiovascular obtenida del estudio Framigham y publicada por DÁgostino en 1998 adjunta en la Figura 1 y 2.

La recomendación desde 2009 se mantiene de la siguiente forma:

- En los hombres de 45 a 79 años: La USPSTF [69] recomienda el uso de la aspirina cuando el beneficio potencial de la reducción del riesgo de IAM es mayor que el daño potencial debido a un aumento en la hemorragia gastrointestinal. Grado de recomendación A.

Esta recomendación es definida por la propia sociedad como "clara evidencia derivada de ensayos clínicos randomizados, controlados, bien diseñados y generalizables".

Variable	Estimated MIs Prevented (per 1000 Men), *n*		
	Age 45–59 Years	Age 60–69 Years	Age 70–79 Years
10-year CHD risk			
1%	3.2	3.2	3.2
2%	6.4	6.4	6.4
3%	9.6	9.6	9.6
4%	12.8	12.8	12.8
5%	16	16	16
6%	19.2	19.2	19.2
7%	22.4	22.4	22.4
8%	25.6	25.6	25.6
9%	28.8	28.8	28.8
10%	32	32	32
11%	35.2	35.2	35.2
12%	38.4	38.4	38.4
13%	41.6	41.6	41.6
14%	44.8	44.8	44.8
15%	48	48	48
16%	51.2	51.2	51.2
17%	54.4	54.4	54.4
18%	57.6	57.6	57.6
19%	60.8	60.8	60.8
20%	64	64	64
	Estimated Harms, *n*		
Type of event			
GI bleeding	8	24	36
Hemorrhagic stroke	1	1	1

* Calculations of estimated benefits and harms rely on assumptions and are by nature somewhat imprecise. Estimates of benefits and harms, especially at the borders of the shaded and unshaded areas, should be considered in the full context of clinical decision making and used to stimulate shared decision making. The calculations in the table are based on the following assumptions: that there is a 32% risk reduction of MIs with regular aspirin use (3) and that gastrointestinal bleeding includes serious hemorrhage, perforation, or other complications leading to hospitalization or death. The harm of GI bleeding in the table assumes that the risk for GI bleeding increases with age and that the men are not taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, do not have upper GI pain, or do not have a history of GI ulcer (2).

Figura 1: Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular para hombres

- Mujeres de 55 a 79 años: La USPSTF [69] recomienda el uso de aspirina cuando el beneficio potencial de una reducción de los accidentes cerebrovasculares isquémicos supera el daño potencial de un aumento de la hemorragia gastrointestinal. (Grado de recomendación tipo A). Basada en la tabla de evaluación del riesgo cardiovascular obtenida del estudio Framigham y publicada por DÁgostino en 1998 adjunta [72].

Variable	Estimated Strokes Prevented (per 1000 Women), *n*		
	Age 55–59 Years	Age 60–69 Years	Age 70–79 Years
10-year stroke risk			
1%	1.7	1.7	1.7
2%	3.4	3.4	3.4
3%	5.1	5.1	5.1
4%	6.8	6.8	6.8
5%	8.5	8.5	8.5
6%	10.2	10.2	10.2
7%	11.9	11.9	11.9
8%	13.6	13.6	13.6
9%	15.3	15.3	15.3
10%	17	17	17
11%	18.7	18.7	18.7
12%	20.4	20.4	20.4
13%	22.1	22.1	22.1
14%	23.8	23.8	23.8
15%	25.5	25.5	25.5
16%	27.2	27.2	27.2
17%	28.9	28.9	28.9
18%	30.6	30.6	30.6
19%	32.3	32.3	32.3
20%	34	34	34
	Estimated Harm, *n*		
Type of event			
GI bleeding	4	12	18

* Calculations of estimated benefits and harms rely on assumptions and are by nature somewhat imprecise. Estimates of benefits and harms, especially at the borders of the shaded and unshaded areas, should be considered in the full context of clinical decision making and used to stimulate shared decision making. The calculations in the table are based on the following assumptions: that there is a 17% risk reduction of strokes with regular aspirin use (3) and that gastrointestinal bleeding includes serious hemorrhage, perforation, or other complications leading to hospitalization or death. Harm of GI bleeding in the table assumes that risk for GI bleeding increases with age and that the women are not taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, do not have upper GI pain, or do not have a history of GI ulcer (2). "Strokes prevented" is the net reduction of strokes, which includes a decrease in ischemic strokes and a small increase in hemorrhagic strokes.

Figura 2: Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular para mujeres

- En hombres y mujeres de 80 años o más La USPSTF [69] concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de riesgos y beneficios de la aspirina para la prevención de la enfermedad cardiovascular. (Recomendación Grado I: la evidencia es insuficiente para evaluar el balance de riesgos y beneficios o la evidencia es deficiente, de mala calidad, o en conflicto, y el balance de beneficios y los daños no se puede determinar).

- Recomendación en contra del uso de la aspirina para la prevención del ictus en las mujeres menores de 55 años y para la prevención del IAM en los hombres menores de 45 años. (Grado de recomendación D). Hay constancia de que la intervención no tiene ningún beneficio neto o que los daños son mayores que los beneficios.

La USPSTF [69], en una revisión del tema publicada en 2009, estimó que la aspirina reduce el riesgo de IAM mortal y no mortal OR 0,72 (IC 95% 0,60 a 0,87). En las conclusiones reconocen el bajo número de sujetos diabéticos en la mayoría de los ensayos y que solo un ensayo se había realizado en pacientes diabéticos. Sin embargo sugirió que las estimaciones podrían extrapolarse a las personas con diabetes.

En el año 2012 Sojita [73] realizó un subanálisis de JPAD para conocer si el tratamiento con aspirina puede ser efectivo en pacientes con tensiones arteriales elevadas. Concluye que en prevención primaria de eventos cerebrovasculares, la terapia de aspirina puede tener efectos significativos en los pacientes diabéticos con PAS ≥140 mmHg y/o PAD ≥90 mmHg. Reconoce que el control de la PA es más importante para la prevención de eventos vasculares cerebrales que la aspirina. El análisis de riesgos proporcionales de Cox revela que el aumento de la PA es un factor predictivo independiente de eventos coronarios y eventos vasculares aórticas o periféricas y que la aspirina no es un factor predictivo independiente para eventos cerebrovasculares. Además, no hubo diferencia significativa en la

incidencia de eventos cerebrovasculares entre los pacientes que recibieron terapia de aspirina y aquellos sin aspirina.

En el estudio PPP [47], los efectos de la aspirina para los pacientes con enfermedad arterial periférica no fueron significativos en los pacientes no diabéticos; además, la terapia con aspirina no mostró ningún efecto preventivo significativo para los eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos con menores índices de presión tobillo-brazo.

Los resultados de los meta-análisis llevados a cabo apoyan el concepto de que la evaluación del riesgo por si solo no puede predecir qué pacientes se beneficiaran de la aspirina. De hecho, el único productor de la respuesta clínica a la aspirina son los antecedentes de enfermedad isquémica coronaria o cerebral [28]. Los mecanismos de esta respuesta diferencial a la aspirina no se conocen pero claramente sugieren que los pacientes que responden a la aspirina deben tener una historia de enfermedad cardiovascular clínica, sintomática.

Otro subanálisis del JPAD realizado en 2013 [74] estratifica el análisis por riesgo cardiovascular y concluye que dosis bajas de aspirina no son beneficiosas en pacientes diabéticos de alto riesgo.
Incluyen 2.539 pacientes diabéticos tipo 2 y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Con asignación al azar al grupo de aspirina (81 a 100 mg al día) o grupo control. La mediana del período de seguimiento fue de 4,4 años. Se estratificaron los pacientes en grupos de alto riesgo o de bajo riesgo. Los FRCV incluían tabaquismo, HTA, dislipemia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria y proteinuria. La mayoría de los pacientes fueron clasificados en el grupo de alto riesgo, que consiste en pacientes de mayor edad con factores de riesgo (n=1.804). La incidencia de eventos cardiovasculares fue mayor en este grupo, pero la aspirina no redujo los eventos cardiovasculares HR: 0,83; (IC 95%: 0,58 a 1,17). En el grupo de bajo riesgo, que consiste en pacientes de mayor edad y sin factores de riesgo y los pacientes más jóvenes (n=728), la aspirina no redujo los

eventos cardiovasculares HR: 0,55;(IC 95%: 0,23-1,21). Estos resultados se mantuvieron sin cambios después de ajustar por posibles factores de confusión.

En el último ensayo clínico realizado por Ikeda [75] publicado en 2014, en el que incluye pacientes de 60 a 85 años (media de 70,6), con un 80,4% de los pacientes con más de tres FRCV: 85% hipertensos, 71,7% dislipemia y 33,9% diabéticos, concluyó que el tratamiento con aspirina no redujo el riesgo de mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con 100 mg de aspirina. El ensayo se interrumpió prematuramente por probable inutilidad de la intervención.

El desacuerdo entre grupos de expertos y sociedades científicas es importante como puso de relieve Brotons en 2010 [71]. Existe una alta variabilidad entre las guías respecto al nivel de riesgo a partir del cual se deberían tratar a los pacientes y en las dosis recomendadas. Cada Guía calcula un determinado nivel de riesgo coronario a partir del cual recomiendan el tratamiento pero existe una gran variabilidad en las tablas utilizadas para el cálculo del RCV y en el umbral de riesgo para recomendar el tratamiento. Además las Guías para DM no definen ningún nivel de riesgo.

Por lo tanto, aunque la hipótesis es plausible, no encontramos evidencias que justifiquen la recomendación de tratamiento crónico con aspirina a pacientes a partir de un nivel de riesgo cardiovascular.

1.2.5.3 Recomendaciones diferenciadas por sexo

En un análisis del estudio Framingham publicado en 1979 la DM se asoció con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en ambos sexos (OR:1,5 para hombres y 1,8 en mujeres). Para cada una de las enfermedades cardiovasculares estudiadas en este estudio, la morbilidad y mortalidad fueron mayores para las mujeres diabéticas

que para los hombres no diabéticos. Tras ajustar por otros factores de riesgo asociados, el impacto relativo de la DM sobre las enfermedades del corazón, insuficiencia cardiaca, o incidencia de ictus fue la misma para las mujeres que para los hombres. Pero para la mortalidad por enfermedad cardiovascular e insuficiencia cardiaca congestiva fue mayor en mujeres [(14)] Además, en el subgrupo de diabéticos, el riesgo de padecer un ictus era mayor en mujeres que en hombres (RR: 1,40 para hombres y RR 1,72 mujeres) [(15)].

La Asociacion American de Diabetes (ADA) no hace ninguna alusión a la existencia de diferencias por sexo en la respuesta al tratamiento con aspirina en los casos en los que se encontró beneficio.

Hasta la publicación del estudio WHS [(25)] en el año 2005 ningún estudio avalaba el tratamiento en mujeres.

Según los resultados del meta-análisis de Berger ya analizado anteriormente [(76)], publicados en 2006, en el que revisan ensayos clínicos desde 1966 hasta 200. Incluyen datos de pacientes de población general sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (en prevención primaria). En total 40.000 hombres y 50.000 mujeres sanos. Aprecian diferencias por sexo. En mujeres los resultados apuntan a una reducción significativa del 12% de los eventos cardiovasculares severos (de ictus el 17%) OR: 0,88;(IC95%: 0,79-0,99); p=0,03. En los varones observan una reducción significativa del 14% de los eventos cardiovasculares severos (en IAM el 32%) OR: 0,86;(IC 95%: 0,78-0,94); p=0,01.

En cuanto al riesgo de hemorragia severa aumento significativamente en hombres OR: 1,72;(IC 95%: 1,35-2,20); p< 0,001, pero no en mujeres OR: 1,68;(IC 95%: 1,13-2,52); p=0,01.

Estos resultados se repiten en el meta-análisis de Berardis [(50)] y en el Zhang [(43)], como ya se mencionó anteriormente. En ambos meta-análisis hacen un análisis de subgrupos para explicar la gran

heterogeneidad detectada en el riesgo de IAM y de ictus. Los resultados apuntan a una importante diferencia por razón de sexo, en los mismos términos que Berger: para el infarto de miocardio la aspirina es efectiva para el grupo de ensayos con predominio masculino y no lo es para los de predominio femenino. Encontraron la misma diferencia pero al contrario cuando analizaron el riesgo de ictus: la diferencia de riesgo era significativa en las mujeres pero no en los hombres.

Otros estudios clásicos que incluyeron mujeres como el HOT [30] y el PPP [47] no mostraron posibles diferencias en la patogénesis cardiovascular de hombres y mujeres.

1.3. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS

La revisión sistemática es un tipo de investigación científica que permite sintetizar los resultados de estudios originales, utilizando estrategias que limitan el riesgo de sesgo mediante la búsqueda rigurosa de todos los estudios potencialmente relevantes siguiendo una estrategia predefinida y detallada de forma explícita que permita que los resultados sean reproducibles.

El meta-análisis es una técnica estadística que permite la integración sistemática de la información obtenida de los diferentes estudios sobre un problema determinado. Es una revisión sobre una cuestión cuyo resultado es una estimación cuantitativa, sintética de todos los estudios disponibles [77]. La unidad de análisis no es el individuo sino el estudio de investigación y permite conseguir resultados con un poder estadístico superior a la de los ensayos clínicos que incluye.

El término proviene de la psicología y las ciencias sociales y fue empleado por primera vez por Glass en 1976, para referirse al análisis estadístico del conjunto de resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos sobre una misma cuestión [77].

Se trata por tanto, de técnicas complementarias: la revisión sistemática produce un resumen detallado de las publicaciones realizadas sobre una pregunta de investigación y el meta-análisis calcula una estimación cuantitativa. El meta-análisis requiere una revisión sistemática previa.

El número de meta-análisis en el mundo ha crecido exponencialmente en los últimos 25 años. En la Figura 3 se representa la evolución numérica desde 1990 a 2014.

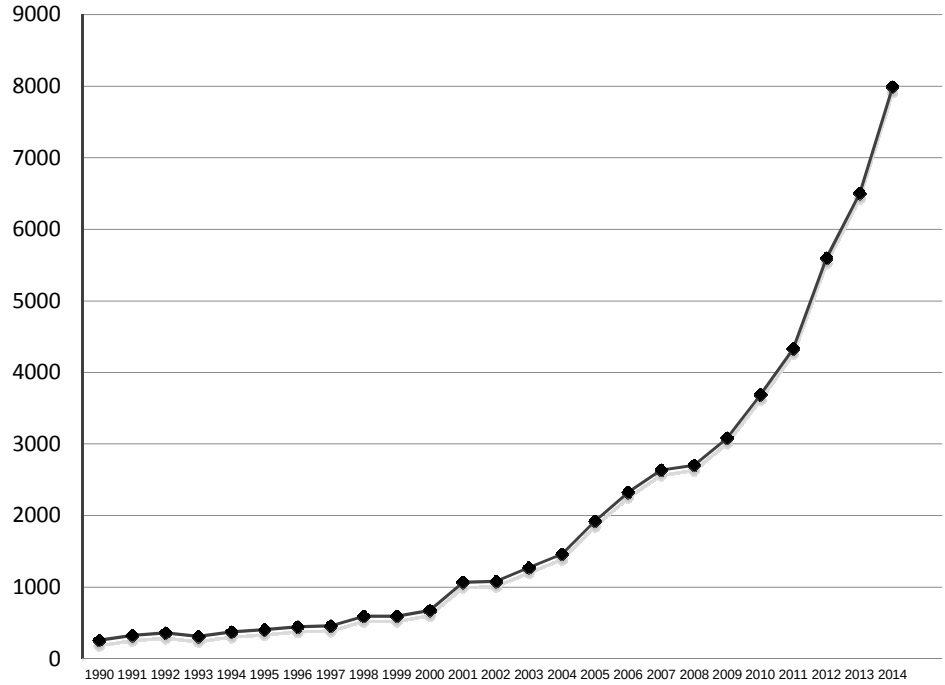


Figura 3: Número de meta-análisis publicados por año (fuente PUBMED elaboración propia)

En el desarrollo, impulso y sistematización de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis ha tenido una importancia capital la Colaboración Cochrane. Se trata de una organización internacional sin ánimo de lucro, cuyo objetivo es ayudar a los clínicos a tomar decisiones bien informadas sobre cuidados de salud. Fomenta el desarrollo de revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre los efectos de las intervenciones sobre la salud y las difunde a través de su página web.

La Colaboración Cochrane esta organizada en grupos temáticos multidisciplinares formados por profesionales de todo el mundo que facilitan la formación y el apoyo metodológico necesario para realizar este tipo de estudios. En España el centro Cochrane iberoamericano está ubicado en Barcelona y existe una representación en Madrid.

A los revisores que realizan revisiones sistemáticas y meta-análisis se les facilitan guías metodológicas que asesoran sobre la correcta elaboración de los estudios con rigor científico, con el fin de

asegurar que se minimizan los sesgos, se eviten publicaciones duplicadas y conflictos de interés. Editan un manual que pormenoriza los pasos a seguir . Nuestro trabajo se ha guiado por este Manual [78].

Las revisiones Cochrane realizadas con esta sistemática, se consideran un ejemplo de las mejores prácticas en cuanto a la calidad de su realización y la presentación de la información. Tienen un formato estándar, que cumplen los siguientes objetivos:

- Permite consultar fácil y rápidamente los resultados de la investigación, evaluar su validez, su aplicabilidad y sus implicaciones prácticas.
- Ayuda a los revisores en la presentación de su trabajo, reduciendo al mínimo el esfuerzo requerido para hacerlo.
- Facilitar la publicación electrónica de las revisiones y su actualización periódica.
- Permitir la obtención de las revisiones consultando la página web de la Colaboración Cochrane o imprimiéndola.

1.3.1 ABORDAJE METODOLÓGICO DE LA VALIDEZ Y CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

La validez de los datos y de los resultados de los estudios incluidos en una revisión sistemática y meta-análisis son determinantes para obtener conclusiones fiables sobre los efectos de una intervención. No es suficiente obtener resultados muy precisos (con un intervalo de confianza estrecho) puesto que esto no asegura que la estimación del efecto de la intervención sea o no errónea.

Según las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, es imprescindible realizar una adecuada evaluación de la validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática e incorporar estas reflexiones en las fases de análisis, interpretación y conclusiones [78].

1.3.1.1 Validez, fiabilidad, sesgos y errores

La validez de una medición se refiere a la capacidad de medir lo que realmente queremos medir. El sesgo es una alteración de la validez de una medición o la tendencia a alejarse de la verdad en un sentido.

El sesgo es un error sistemático que se repite en cada medición y que ocurre siempre en la misma dirección y en la misma cantidad. Por lo tanto, si se repitiera una medición con errores sistemáticos el valor medio obtenido se alejaría del valor real, siendo un valor con poca validez.

El sesgo no debe confundirse con la imprecisión. La precisión se refiere a la ausencia de error aleatorio. Un error aleatorio es un error que no es constante en cada medición y no ocurre siempre en la misma dirección. De forma aleatoria a veces obtenemos valores mayores y menores del valor real. Los resultados de los estudios más pequeños están sujetos a variaciones de muestreo mayor y por lo tanto son menos precisos.

La imprecisión se refleja en el intervalo de confianza alrededor de la estimación del efecto de intervención de cada estudio y en la valoración de los resultados de cada estudio en un meta-análisis. Resultados más precisos, tienen mayor peso.

El error aleatorio interfiere en la validez y también en la reproductividad. La reproductividad o fiabilidad de una medición es la capacidad de obtener la misma medición cuando se repite sobre la misma muestra [(79)].

La validez de una revisión sistemática tiene dos dimensiones:

"Validez interna" se refiere a la capacidad de respuesta del estudio a la pregunta de investigación. En el ámbito de los meta-análisis se identifica con frecuencia como "evaluación de la calidad

metodológica" o "evaluación de la calidad de los estudios incluidos". Es más probable que los estudios más rigurosos produzcan resultados que estén más cerca de la verdad.

"Validez externa" se refiere a la capacidad del estudio de responder a una pregunta de investigación apropiada que depende de la finalidad para la cual el estudio se va a utilizar. ¿Los estudios identificados son suficientes para alcanzar todos los objetivos de la revisión? ¿Han sido investigados todos los tipos relevantes de participantes, intervenciones y resultados? La validez externa está estrechamente relacionada con la generalización o la aplicabilidad de los resultados de un estudio [78].

1.3.1.2 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos

El término "evaluación de la calidad metodológica" se ha utilizado ampliamente en el contexto de la metodología de las revisiones sistemáticas para referirse a la valoración crítica de los estudios incluidos. Se refiere a la medida en que los autores de los estudios han llevado a cabo su investigación con los más altos estándares metodológicos posibles [78].

Se han propuesto varias herramientas para la evaluación de la calidad de los estudios en el contexto de las revisiones sistemáticas. Fundamentalmente se han desarrollado dos tipos: escalas y listas de verificación (checklist). Las escalas se componen de distintos elementos o criterios de calidad que se califican y se combinan para dar una puntuación total. Las listas de verificación se componen de preguntas específicas [78].

La principal diferencia entre un checklist y una escala es que en un checklist los componentes son evaluados de forma separada y no se les asigna una puntuación numérica (evaluación solo cualitativa),

mientras que en una escala a cada aspecto le corresponde una puntuación y, finalmente, el estudio presenta una puntuación global.

Estos instrumentos suelen tener una serie de ítems y se requiere poco tiempo para evaluar un estudio. Casi todos los ítems son criterios "generalmente aceptados" como marcadores de la "calidad metodológica" de los estudios, aunque en muchos casos contienen elementos que no están directamente relacionados con la validez interna, como por ejemplo si se realizó o no el cálculo de la potencia estadística (un elemento que se relaciona más con la precisión de los resultados) o si los criterios de inclusión y exclusión se describieron claramente (un elemento que se relaciona más a la aplicabilidad de validez) [78].

Una escala que ha sido ampliamente utilizada en el siglo pasado fue desarrollada por Jadad para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorios en la investigación del dolor [82].

En la escala de Jadad la puntuación máxima son 5 puntos y la mínima 0 puntos. El modo de puntuar cada ítem de calidad se recoge en la Tabla 21.

Tabla 21: Ítems de calidad y puntuaciones de la escala de Jadad

Item	Puntuación
¿Se trata de un ensayo clínico?	1 punto
¿Aletarorizado/randomizado?	1 punto
¿Es un ensayo doble ciego?	1 punto
¿Se describen los abandonos/suspensión del tratamiento?	1 punto
Si la publicación del ensayo clínico contiene: • La secuencia de randomización es descrita y apropiada • El doble ciego se describe y es apropiado (placebos idénticos a activos, enmascarados...)	Sumar 1 punto
Si la publicación del ensayo clínico contiene: • El método de randomización es inadecuado el doble ciego es inapropiado	Sustraer 1 punto

Durante las últimas décadas han surgido numerosos sistemas de clasificación de la evidencia o de la calidad metodológica de los estudios, desarrollados por distintos grupos y utilizados en el ámbito de las Guías de Práctica Clínica o de las recomendaciones en general. Actualmente se contabilizan más de un centenar, lo que sin duda crea confusión a los clínicos.

A modo de ejemplo incluimos la clasificación utilizada por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford [80] (Tabla 21). Otra clasificación de la calidad metodológica de los estudios diseñada por las Guías escocesas (SIGN) [81] se ha descrito en la Tabla 2 y ha sido utilizada en apartados anteriores para referirnos a las recomendaciones sobre control de FRCV emitidas por la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2.

Las guías SIGN clasifican los resultados obtenidos de los estudios o evidencia en varias categorías dependiendo de la calidad metodológica del tipo de estudio del que provenga, otorgando la máxima puntuación al meta-análisis de alta calidad (1++) y la mínima categoría a la opinión de expertos (Tabla 2)

Otra clasificación de la evidencia que también se ha descrito en este texto es utilizada por la ADA para sus recomendaciones (Tabla 5).

Tabla 22: Niveles de evidencia y grados de recomendación del centro de medicina basada en la evidencia de Oxford (CEBM) [80]

Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
1a	Revisión sistemática con homogeneidad en los ensayos
1b	Ensayos clínicos con intervalo de confianza estrecho
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") [a]
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes con homogeneidad
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad [b]
2c	Outcomes research [c], estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes [d] y de casos y controles de baja cálida
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, o first principles [e]

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativo

[a] Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

[b] Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

[c] El término "*outcomes research*" hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

[d] Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado.

Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

[e] El término "*first principles*" hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

La Colaboración Cochrane considera más apropiado analizar el "riesgo de sesgo" en las revisiones sistemáticas debido a que no es posible estimar, en un estudio concreto, cuánto ha influido un sesgo en su resultado, incluso puede ocurrir que el resultado no este sesgado a pesar de los problemas metodológicos en el diseño del estudio.

Existe evidencia empírica de cómo los defectos en el diseño, la realización o el análisis de los ensayos clínicos aleatorios se relacionan con sesgos en sus resultados. Un ejemplo fue el meta-análisis de *Cochrane Pregnancy and Childbirth Database* [(78)]. En este estudio se observó que los ensayos donde no se garantizaba que la secuencia de aleatorización quedara oculta (*allocation concealment*), o esto no quedaba claramente descrito, se asociaron a una sobrestimación del efecto. También encontraron una asociación similar (pero menor) en los estudios que no fueron descritos como doble ciego.

La Colaboración Cochrane desaconseja explícitamente la utilización de escalas por los siguientes motivos:

- A pesar de la sencillez del instrumento, no existe evidencia empírica que apoye su utilización.
- Calcular una puntuación total, inevitablemente, implica la asignación de "pesos" a diferentes elementos de la escala, y es difícil justificar los pesos asignados.
- Las escalas han demostrado ser poco fiables en la evaluación de la validez.

Además de los problemas genéricos que presentan las escalas en general, en concreto desaconseja la escala de Jadad porque enfatiza en el registro de datos sobre cómo se llevó a cabo el estudio y no cubre uno de los posibles sesgos más importantes en los ensayos aleatorios como es el ocultamiento de la asignación [(78)].

Recomienda preferentemente evaluar el "riesgo de sesgo" por las siguientes razones:

1. En una revisión sistemática es una cuestión clave conocer en qué grado los resultados de los estudios incluidos son verídicos, para ello es necesario conocer el riesgo de sesgo de cada uno de ellos.

2. Un estudio puede llevarse a cabo al más alto nivel metodológico posible (valorado como de "alta calidad") y aún así tener un importante riesgo de sesgo. Por ejemplo hay situaciones en las que es difícil o imposible cegar a los participantes o al personal del estudio sobre el grupo intervención al que pertenecen los pacientes.

3. Algunos indicadores del grado de calidad metodológica utilizados habitualmente en las escalas clásicas de calidad no influyen directamente en el riesgo de sesgo. Por ejemplo cuestiones como la obtención o no de la aprobación de un comité ético, la realización previa del cálculo del tamaño muestral afectan a la calidad del estudio pero no al riesgo de sesgo [(78)].

4. Evaluar el riesgo de sesgo permite enfocar la evaluación hacia la calidad de la investigación en si misma, fundamentalmente sobre la calidad del registro, de la publicación. Esto no resuelve el problema de tener que confiar igualmente en los registros de los autores para evaluar la investigación [(78)].

Se podría decir que los ensayos clínicos aleatorios que han seguido una secuencia de aleatorización adecuada, han sido efectuados con doble ciego y este es descrito y adecuado, se han detallado los abandonos (indicando en qué grupos y su motivo) y se han ocultado a los investigadores los códigos de tratamientos y placebos, presentan una mayor validez.

Los meta-análisis que incluyen estudios con distinta validez, con estudios menos rigurosos metodológicamente y, por lo tanto, con

mayor riesgo de sesgo hacia la sobreestimación del efecto de la intervención, pueden dar lugar a falsas conclusiones positivas (concluir que una intervención es eficaz cuando no lo es) o si los estudios menos rigurosos están sesgados hacia la subestimación del efecto de la intervención, llegar a falsas conclusiones negativas (erróneamente concluir sin efecto cuando existe) [78]. Las diferencias que presentan en el riesgo de sesgo los estudios incluidos en una revisión sistemática, pueden explicar la variación en sus resultados, esto es, pueden explicar la heterogeneidad de los resultados del meta-análisis.

Sin embargo, la baja variabilidad en los resultados de un meta-análisis no excluye su sesgo: los resultados pueden ser consistentes entre estudios, pero todos los estudios ser defectuosos y con alto riesgo de sesgo. En este caso las conclusiones de la revisión en lo que se refiere al efecto de la intervención no podría ser tan contundente como en el caso de que los resultados de los estudios fueran consistentes y además los estudios tuvieran escaso riesgo de sesgo.

Por lo tanto se considera imprescindible evaluar el riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos en una revisión sistemática, independientemente de que exista variabilidad en sus resultados o no [78].

1.3.2 FUENTES DE SESGO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS

La validez de los resultados de un ensayo aleatorio depende de cómo se hayan evitado los posibles sesgos. Como se ha comentado anteriormente, una de los objetivos de las revisiones sistemáticas es analizar el riesgo de sesgo de cada uno de los estudios elegibles.

Según la Colaboración Cochrane las posibles fuentes de sesgos que se pueden encontrar en los ensayos clínicos se pueden dividir en los siguientes apartados (se resumen en la Tabla 23):

1. **Sesgo de selección:** Se refiere a las diferencias sistemáticas entre las características basales de los grupos que se comparan en el ensayo clínico.

La aleatorización de la asignación de las intervenciones que reciben los participantes previene este sesgo, si se realiza adecuadamente, lo cual implica el cumplimiento de varios procesos interrelacionados, que deben quedar completamente descritos en el estudio:

- El procedimiento por el cual se realiza la asignación de las intervenciones a los participantes o *generación de la secuencia de aleatorización* debe ser claramente descrita y estar basado en el azar (por ejemplo el uso de un muestreo aleatorio simple).

- Las medidas tomadas para asegurar que la asignación de la secuencia permanece oculta (*allocation sequence concelament*), lo cual conlleva la estricta aplicación de las asignaciones al azar, así como detallar las medidas tomadas para impedir el conocimiento previo de las asignaciones que se vayan a realizar y las medidas para mantener oculta la asignación durante la realización del estudio y durante el análisis de los resultados.

2. **Sesgo de realización:** Se refiere a las diferencias sistemáticas en la atención que se presta, o en la exposición a factores distintos de las intervenciones de interés entre los grupos.

Para evitar el conocimiento de qué intervención fue recibida por cada paciente y que esto pueda afectar a la atención recibida según el grupo de asignación, se utiliza el enmascaramiento, tanto para los participantes del estudio (estudio ciego) como del personal (estudio doble ciego). Sin embargo el enmascaramiento no siempre es posible, por ejemplo si la intervención evaluada es una cirugía mayor es difícil enmascararla.

3. **Sesgo de detección:** se refiere a las diferencias sistemáticas en cómo se determinan los resultados entre los grupos. Para reducir la posibilidad de que ocurra este sesgo se utiliza el enmascaramiento de los investigadores que evalúan los resultados, evitando que conozcan que tipo de intervención recibió cada paciente y que esto pueda influir en la medición de resultados. Este procedimiento puede ser especialmente importante en la evaluación de resultados subjetivos, tales como el grado de dolor postoperatorio.

4. **Sesgo de deserción**: se refiere a las diferencias sistemáticas entre los grupos en los pacientes que abandonan un estudio (*withdrawn*). Los abandonos del estudio pueden conducir a resultados incompletos (pérdidas). Hay dos motivos de abandono o de resultado con datos incompletos en los ensayos clínicos:

    - Exclusiones: Se refieren a situaciones en las que algunos participantes se omiten en los informes de los análisis, a pesar de que los datos del resultado estén a disposición de los investigadores.
    - Pérdidas: Se refiere a situaciones en las que los datos de resultados no están disponibles.

5. **Sesgo de información:** se refiere a las diferencias sistemáticas entre los hallazgos publicados y no publicados. Los resultados con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención son publicados con mayor probabilidad que aquellos resultados en que las diferencias no son significativas. Esta especie de "sesgo de publicación" dentro del estudio se conoce como sesgo

de notificación selectiva, y puede ser uno de los sesgos más importantes que afectan los resultados de los estudios [78].

6. **Otros posibles sesgos**: Existen otras fuentes de sesgo que son relevantes solo en determinadas circunstancias. Se refieren principalmente a los diseños de ensayos específicos (por ejemplo el posible sesgo de selección por traspaso de pacientes entre los grupos en ensayos cruzados), o solo en circunstancias determinadas (por ejemplo, la contaminación, entre grupo experimental y control si los participantes ponen en común sus medicamentos), y finalmente puede haber fuentes de sesgo que solo se encuentran en un entorno clínico en particular.

Tabla 23: Clasificación de sesgos [78]

Tipo de sesgo	Descripción	Dominios relevantes en el método Cochrane de evaluación del "Riesgo de sesgo"
Selección	Diferencias sistemáticas entre las características basales de los grupos que se comparan	• Generación de la secuencia de aleatroización • Ocultamiento de la asignación.
Realización	Diferencias sistemáticas entre los grupos en el cuidado que se proporciona, o en la exposición a otros factores distintos de las intervenciones de interés.	• Enmascaramiento de los participantes y el personal • Otras posibles amenazas a la validez
Determinación	Diferencias sistemáticas entre los grupos en como se determinan los resultados	• Enmascaramiento de la evaluación de resultados. • Otras posibles amenazas a la validez.
Deserción	Diferencias sistemáticas entre los grupos en los abandonos y retiradas del estudio.	Datos de resultado incompletos
Información	Diferencias sistemáticas entre los resultados comunicados y no comunicados	Informe selectivo de los resultados

1.3.3 MÉTODO COCHRANE PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

El método recomendado por la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas, no es ni una escala ni una lista de verificación. Se trata de una evaluación basada en el "dominio", en el que el análisis crítico se hace para cada uno de los siete dominios que se describen: cuatro son sesgos que pueden ocurrir en las fases de diseño o realización del ensayo clínico y uno adicional en la fase de publicación.

Fue desarrollada entre 2005 y 2007 por un grupo de trabajo compuesto por metodólogos, editores y autores de revisiones sistemáticas y ha sido revisada a finales de 2010 tras una evaluación[83].

El método no está validado, como explican en el Manual Cochrane, debido a la imposibilidad de conocer el verdadero riesgo de sesgo en un estudio determinado.

Por otra parte, la evaluación de la validez de un estudio implica cierta subjetividad, como por ejemplo, en el caso de que la falta de enmascaramiento de los pacientes en un ensayo clínico puede que no afecte si la variable resultado es una enfermedad grave como el cáncer.

Los siete dominios que se analizan en los estudios incluidos en una revisión sistemática son los siguientes:

1. Generación de la secuencia de aleatorización.
2. Ocultación de la asignación.
3. Enmascaramiento de los participantes y del personal.
4. Enmascaramiento de los evaluadores de resultado.
5. Datos de resultado incompletos.
6. Publicación selectiva de resultados.
7. Otros posibles sesgos.

Los criterios para emitir los correspondientes juicios sobre el riesgo de sesgo de cada uno de los siete dominios del método se analizan detalladamente en la segunda parte de esta tesis doctoral, en el apartado de material y métodos y (Tablas 34 a 41).

1.3.3.1 Representación gráfica de las evaluaciones de Riesgo de Sesgo

La representación gráfica de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática, permite disponer de esquemas que facilitan su interpretación.

La colaboración Cochrane facilita un software, el programa RevMan® 5.3 [95] que permite generar dos tipos de figuras complementarias:

- Una tabla resumen del riesgo de sesgo que representa todas las decisiones tomadas en el análisis de los estudios (Figura 3).
- Un gráfico de barras que muestra los estudios incluidos con la proporción que cada uno presenta en cada uno de los juicios ("bajo riesgo", "alto riesgo", "riesgo incierto" de sesgo) (Figura 4).

Figura 4: Ejemplo de un gráfico de evaluación del "Riesgo de sesgo"

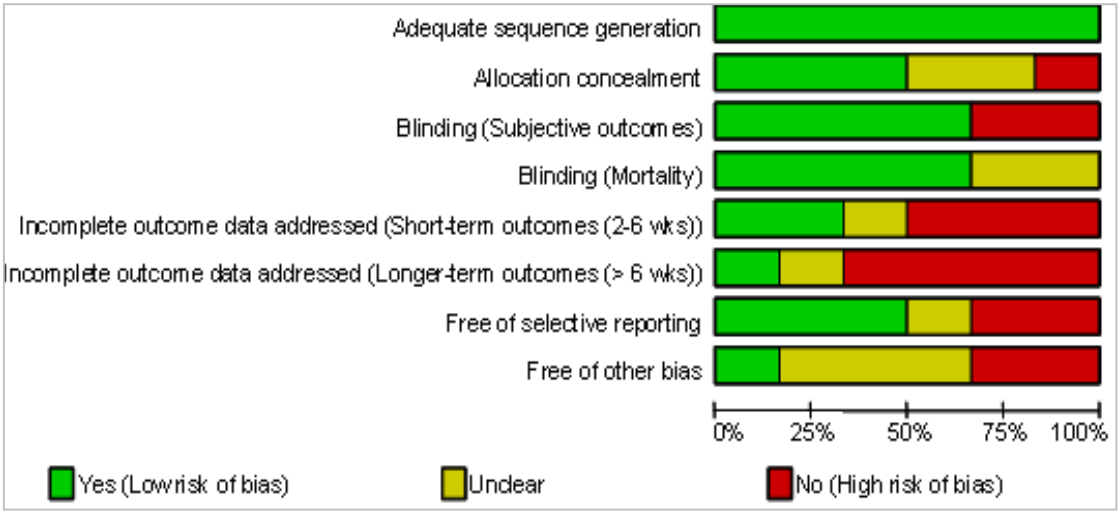


Figura 5: Ejemplo de una figura de evaluación del "Riesgo de sesgo"

Mediante un código de colores (verde "bajo riesgo" de sesgo, rojo "alto riesgo" de sesgo, o amarillo "riesgo incierto" de sesgo) se representa, de una forma general, la evaluación de los estudios incluido en la revisión y metanálisis.

1.3.4. VALORACIÓN DE SESGOS "ENTRE LOS ESTUDIOS": RECOMENDACIONES GRADE

El sistema GRADE "Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" nació con el objetivo de ordenar y unificar las numerosas escalas y niveles de evidencia que cada grupo de expertos o sociedades científicas habían elaborado. En su desarrollo participaron las más importantes instituciones de todo el mundo que habían emitido clasificaciones y/o elaboran Guías de Práctica Clínica.

Inició su desarrollo en el año 2000[84] con el objetivo de disponer de una herramienta de evaluación de la calidad de la evidencia que realizara "juicios más coherentes que permitan respaldar opciones mejor fundamentadas en la atención sanitaria".

Actualmente esta metodología es apoyada por un número creciente de organizaciones científicas, y es utilizada por más de 20 prestigiosas asociaciones científicas y revistas biomédicas de todo el mundo. En la Tabla 24 se recogen algunas de estas asociaciones.

En nuestro país la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), fue pionera al utilizar y difundir el sistema GRADE [85] [86].

Se trata de una herramienta que facilita la valoración de los juicios que hay detrás de las recomendaciones de Guías de Práctica Clínica. Fue creada especialmente para mejorar y unificar la elaboración de estas publicaciones [85]. Consta de dos etapas diferenciadas [87]:

- Evaluación de la calidad de la evidencia (conocida también como nivel de evidencia) indica hasta qué punto nuestra confianza en la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación.

- Fuerza de la recomendación: indica hasta qué punto podemos confiar si poner en práctica la recomendación conllevará más beneficios que riesgos.

Posteriormente el sistema GRADE se ha utilizado para evaluar la calidad de la evidencia en las revisiones sistemáticas. La Colaboración Cochrane lo ha adoptado y lo recomienda para evaluar sus revisiones. En este caso únicamente se desarrolla la primera fase anteriormente descrita: evaluación de calidad de la información disponible sobre un tema.

Se diferencia de otros sistemas de evaluación de la calidad de la evidencia principalmente en varios aspectos:

1. Permite categorizar los variables resultado o desenlaces de interés según su importancia relativa.
2. Para cada uno de los resultados o desenlaces evalúa la calidad de la evidencia teniendo en cuenta los ensayos que han aportado datos a ese desenlace concreto.
3. Puntúa la calidad de cada desenlace en cuatro categorías con el fin de obtener una calidad global para cada uno de ellos.

Por lo tanto considera de forma global y transparente los aspectos más importantes para la valoración de la calidad de la evidencia. A diferencia de la evaluación por escalas o clasificaciones de la calidad de los estudios de forma individual (SIGN, CEBM…) comentados anteriormente, el sistema GRADE evalúa la calidad de la evidencia en su conjunto y para cada desenlace o resultado.

La evaluación de riesgo de sesgo de los estudios individuales propuesto por la Cochrane y comentado anteriormente es complementario a la metodología GRADE, de hecho simplifica mucho su aplicación.

Tabla 24: Algunas Organizaciones que han adoptado el Sistema GRADE [84]

Organización Mundial de la Salud (OMS)
American College of Physicians
American College of Chest Physicians (ACCP),
Sociedad de Endocrinología Americana
American Thoracic Society (ATS)
Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnología en Salud (CADTH)
BMJ Clinical Evidence
Institutos Nacionales de Salud y Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido
UpToDate ®
Agenzia sanitaria regionale, Bologna - Italia
American Thoracic Society - USA
American College of Physicians - USA
The Cochrane Collaboration - International
Kidney Disease: Improving Global Outcome - International
European Society of Thoracic Surgeons - International
British Medical Journal - UK**
Journal of Infection in Developing Countries - International
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - USA
National Institute for Clinical Excellence (NICE) - UK
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services - Norway
Society for Vascular Surgery - USA
BMJ Clinical Evidence - UK
EBM Guidelines - Finland/International
European Respiratory Society (ERS) - Europe
Japanese Society for Temporomandibular Joint - Japan
CAMPUS at The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CATHA) - Canada
The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - UK
Evidence-Based Tuberculosis Diagnosis (tbevidence.org) - Canada
National & Gulf Center for Evidence Based Health Practice (NGCEBHP) - Saudi Arabia
CDC's Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) - USA
NHS Quality Improvement Scotland - UK
The American Association for the Study of Liver Diseases - USA
The Canadian Cardiovascular Society - Canada
The World Allergy Organization (WAO) - International
Kaiser Permanente - USA
The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) - Europe
Canadian Task Force on Preventive Health Care - Canada
Canadian Society of Nephrology - Canada
The National Kidney Foundation / KDOQI - USA
ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement - USA
World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) - International
CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - USA
The American Society of Colon and Rectal Surgeons - USA
The Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) - Belgium
Robert Koch Institute - Germany
Oficina de Evaluación de Medicamentos (Servicio Extremeño de Salud) - Spain
CDC's Division of Viral Hepatitis - USA
The Norwegian Directorate of Health - Norway
The Eastern Association for the Surgery of Trauma - USA
The Dutch College of General Practitioners - The Netherlands
Society for Maternal-Fetal Medicine - USA
American Red Cross - USA
Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI) - Scandinavia
Fraser Health Authority - Canada
The Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) - International
The Joanna Briggs Institute (JBI) - Australia
Evidence Network Neuro* Switzerland
Semfyc Sociedad Española de medicina de familia - España

No es suficiente que el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en una revisión sea considerado bajo sino que es necesario analizar si realmente cada uno de los resultados obtenidos de un determinado conjunto diferente de estudios se consideran con suficiente calidad.

Por lo tanto consiste en el paso de la evaluación de cada estudio independiente a la evaluación de cada variable respuesta o desenlace a través del análisis de todos los estudios incluidos en la revisión que dispongan de resultados para esa variable globalmente (Figura 6).

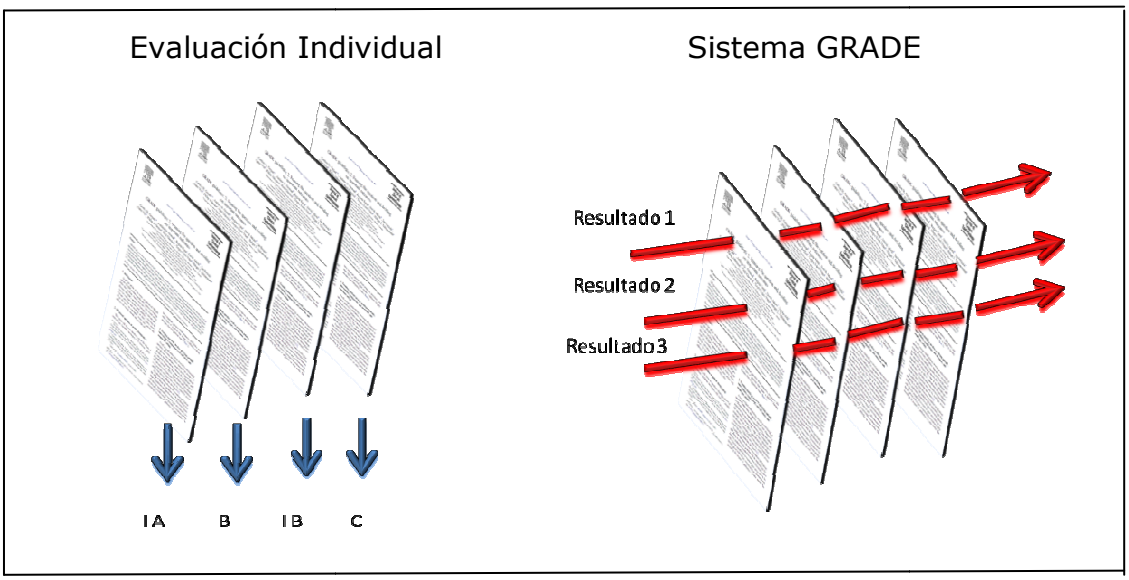


Figura 6: Calidad de la evidencia a través de los estudios

Las fases para poner en marcha el sistema GRADE para su aplicación a una revisión sistemática y meta-análisis se resumen en la Tabla 25 y se analizan a continuación.

Tabla 25: Etapas de evaluación de GRADE en una revisión sistemática [78]

Orden	Fase	Comentarios
1	Formulación de la Pregunta de investigación	También llamado el formato PICO. Los componentes necesarios son: los pacientes (P), la intervención (I) o la exposición, intervenciones de comparación (C) o la exposición, y los resultados *"outcome"* (O)
2	Priorización de los resultados que se pretenden obtener	El equipo de investigación debe priorizar aquellos resultados considerados más importantes para ser evaluados en la revisión sistemática y meta-análisis. Para distinguir su importancia, los resultados se puntúan con una escala del 1 al 9 de la siguiente forma: puntuarán de 7 a 9 los resultados considerados críticos; de 4 a 6 los resultados considerados importantes; de 1 a 3 los resultados considerados de importancia limitada [88]
3	Asignar el nivel de calidad de la evidencia según el tipo de estudio	El sistema GRADE específica cuatro niveles de calidad de la evidencia: - Alta: Evidencia obtenida de ensayos clínicos randomizados o estudios observacionales de muy alta calidad (alos que se les ha ascendido dos niveles) - Moderada si se obtiene de ensayos clínicos de baja calidad (a los que se les ha degradado un nivel) o estudios observacionales de calidad - Baja si procede de ensayos clínicos de muy baja calidad (a los que se les ha degradado dos niveles) o estudios observacionales de calidad (a los que se les ha ascendido un nivel) - Muy baja calidad si procede de ensayos clínicos de muy baja calidad (a los que se les ha degradado tres niveles) o estudios observacionales (a los que se les ha degradado un nivel) o serie de casos o a propósito de un caso
4	Evaluar los factores que pueden disminuir el nivel de la calidad de la evidencia: limitaciones en el diseño de los estudios que aportan datos a cada uno de los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis: 1. Las limitaciones en el diseño e implementación de los estudios disponibles sugieren alta probabilidad de sesgo. 2. La evidencia indirecta (respecto a la población, la intervención, el control o los resultados). 3. Heterogeneidad no explicada o inconsistencia de los resultados (incluidos los análisis de subgrupos). 4. La imprecisión de los resultados (amplios intervalos de confianza) 5. Alta probabilidad de sesgo de publicación.	El sistema GRADE implica una evaluación de la calidad de la evidencia para cada resultado individual Los autores deben valorar la posibilidad de disminuir la calidad de la evidencia de alta a moderada, baja o muy baja calidad atendiendo a presencia o ausencia de los 5 factores. Habitualmente se disminuye un grado por cada factor hasta un máximo de 3 niveles Si hay problemas muy graves por algún factor (por ejemplo en las limitaciones en el diseño y ejecución, ningún estudio oculta la asignación ni esta enmascarado, y las pérdidas son mayores del 50% de sus pacientes durante el seguimiento), la evaluación puede caer en dos niveles debido a ese factor En las revisiones sistemáticas, el sistema GRADE define la calidad de la evidencia como la medida en que uno puede confiar en que la estimación del efecto o asociación es fiable. La calidad de la evidencia implica la consideración del riesgo de sesgo en los estudios individuales (calidad metodológica), resultado directo de los desenlaces, heterogeneidad, precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación [78]
5	Factores que pueden incrementar la calidad de la evidencia	1. Gran magnitud del efecto. 2. Los posibles factores de confusión reducirían el efecto demostrado o pueden sugerir un efecto cuando en realidad no existe. 3. Gradiente dosis-respuesta.

1.3.4.1 Formulación de la pregunta de investigación

Una revisión sistemática bien definida debe comenzar con una pregunta de investigación bien delimitada, planteada como objetivos[78].

La pregunta clínica se debe especificar en el formato PICO (siglas en inglés) que se refiere a Paciente (o Participante o Población), Intervención, Comparaciones y desenlace o resultado que son de interés (Outcome).

1.3.4.2 Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces o resultados de interés

En esta etapa se definen los desenlaces o resultados de interés que dan respuesta a la pregunta investigación que abordará la revisión sistemática y el meta-análisis. Además se categorizan por la importancia relativa de cada una de ellas mediante la siguiente escala de nueve puntos [87].

- Puntuado de 1-3: desenlace no importante. Estos desenlaces no juegan un papel importante y no se incluyen en la tabla de evaluación de la calidad o de los resultados.
- 4-6: desenlace importante pero no clave para la toma de decisiones.
- 7-9: desenlace clave para la toma de decisiones.

En la Figura 7 se recoge, a modo de ejemplo, la clasificación de los resultados o desenlaces según su importancia en la toma de decisiones clínicas incluida la opinión de los pacientes.

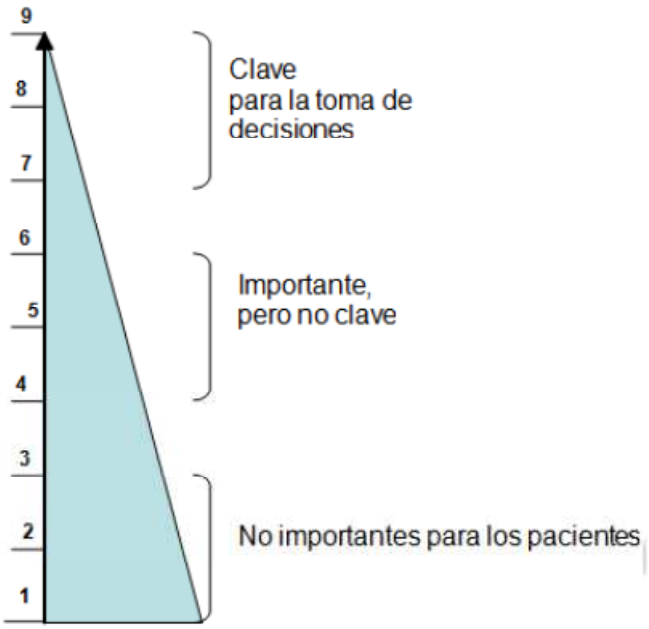


Figura 7: Graduación de las variables según su importancia en la toma de decisiones (2)

1.3.4.3 Evaluación de la calidad de la evidencia Según el sistema GRADE

La evaluación de la calidad de la evidencia se realiza para cada desenlace de interés o variable resultado considerado claves o importantes, de forma que cada uno de ellos pueden presentar distinta calidad dependiendo del número y características de los estudios que hayan proporcionado datos.

La calidad de la evidencia según GRADE, aunque es un continuo, propone la clasificación en cuatro categorías:

- Calidad alta
- Calidad Moderada
- Calidad Baja
- Calidad Muy baja

En la Tabla 26 se presenta la definición de cada una de ellas.

Tabla 26: Clasificación de la calidad (Cochrane-GRADE)

Alta calidad	Es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la confianza en la estimación del efecto
Calidad moderada	Probablemente las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la confianza en la estimación del efecto, y pueden modificarlo.
Baja calidad	Muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la confianza en la estimación del efecto, y es posible que lo modifiquen.
Muy baja calidad	Cualquier cálculo del efecto es muy dudoso.

1.3.4.4 Criterios que valora el sistema GRADE

El sistema GRADE propone la evaluación de los siguientes ítems:

- Las limitaciones en el diseño o en la ejecución de los estudios.
- Evidencia indirecta o falta de direccionalidad de las pruebas.
- Heterogeneidad no explicada o inconsistencia de los resultados.
- Imprecisión de los resultados.
- Alta probabilidad de sesgo de publicación.

1. Las limitaciones en el diseño o en la ejecución de los estudios[(78)(87)]:

Las limitaciones en el diseño de los ensayos clínicos incluidos en una revisión sistemática pueden ser debidas a:

- Ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización.
- Enmascaramiento inadecuado.
- Pérdidas de seguimiento importantes.
- Ausencia de análisis por intención de tratar.
- Notificación selectiva de las variables de resultado de interés.
- Otros factores menos frecuentes como la finalización prematura del estudio por razones de beneficio, el uso de medidas no validadas, el efecto arrastre (*carry over*) en los ensayos cruzados o la presencia de sesgo de reclutamiento en ensayos aleatorizados por grupos.

En la propuesta GRADE los estudios se clasifican de forma que los ensayos clínicos controlados y aleatorizados se clasifican como de "calidad alta" y los observacionales "calidad baja" (Tabla 27).

Tabla 27: Niveles de calidad de la evidencia en el Sistema GRADE [78]

Metodología subyacente	Nivel de calidad
Ensayos aleatorios o estudios observacionales a los que se les ha aumentado el nivel de calidad.	Alta
Ensayos clínicos degradados por faltas metodológicas o estudios observacionales.	Moderada
Ensayos clínicos degradados dos veces o estudios observacionales.	Baja
Ensayos clínicos degradados tres veces o estudios observacionales degradados o estudios casos-control.	Muy baja

El sistema GRADE modula esta clasificación con cinco factores que pueden disminuir la gradación otorgada y otros dos que pueden aumentarla (Tabla 28).

En cada caso, si se encuentra una razón para la descalificación del estudio, que debe ser clasificado como "grave" (degradar la calificación de la calidad en un nivel) o "muy graves" (rebajando el grado de calidad en dos niveles).

Las situaciones que pueden llevar a incrementar la confianza con los resultados de los estudios son poco comunes e implican sobre todo a estudios observacionales. En nuestro estudio este escenario no se produce.

Tabla 28: Factores que pueden aumentar o reducir la calidad de la evidencia [78]

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si…	Aumentar si…
Alta	Ensayo clínico randomizado	Limitaciones metodológicas en el diseño	Efecto importante consistente y preciso
Moderada		Inconsistencia de los resultados	Gradiente dosis respuesta
Baja	Estudio observacional	Evidencia indirecta	Todos los sesgos posibles disminuirían el efecto de la intervención
Muy baja		Imprecisión de los resultados	
		Sesgo de publicación	

La evaluación de este ítem es muy parecida a la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales, descrita en la primera parte de esta tesis.

La relación entre la evaluación del riesgo de sesgo en cada estudio individual y la evaluación de la calidad entre los estudios definida por el sistema GRADE se resume en la Tabla 29 Incluye argumentos que ayudan a realizar una puntuación más equilibrada.

Tabla 29: Evaluación de las limitaciones del estudio: Relación entre la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales y la valoración entre los estudios propuesta por GRADE (78)

Riesgo de sesgo	Riesgo de sesgo En estudios individuales	Valoración GRADE	Valoración GRADE Entre los estudios	Interpretación	Consideraciones	Evaluación GRADE de las limitaciones del estudio
Bajo riesgo de sesgo	Bajo riesgo de sesgo para todos dominios clave	**No hay riesgo de sesgo**	La mayor parte de la información proviene de estudios con bajo riesgo de sesgo	Poco probable que el posible sesgo modifique de manera importante los resultados	Ninguna limitación evidente	Ninguna limitación importante, no disminuir la calificación
Riesgo incierto de sesgo	Riesgo de sesgo poco claro para uno o más dominios clave	**Serio Riesgo de sesgo**	La mayor parte de la información proviene de estudios con riesgo de sesgo bajo o incierto	Posible sesgo que hace surgir algunas dudas acerca de los resultados	Es poco probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto	Ninguna limitación importante, no disminuir la calificación
					Es probable que las posibles limitaciones disminuyan la confianza en la estimación del efecto	Limitaciones importantes, disminuir la calificación un nivel
Alto riesgo de sesgo	Alto riesgo de sesgo para uno o más dominios clave	**Muy serio riesgo de sesgo**	La proporción de información proveniente de estudios con alto riesgo de sesgo es suficiente para afectar la interpretación de los resultados	Posible sesgo que debilita de manera importante la confianza en los resultados	Limitación fundamental en un criterio, o algunas limitaciones en múltiples criterios, suficientes para disminuir la confianza en la estimación del efecto	Limitaciones importantes, disminuir la calificación un nivel
					Limitaciones fundamentales en uno o más criterios, suficientes para disminuir de manera importante la confianza en la estimación del efecto	Limitaciones muy importantes, disminuir la calificación dos niveles

2. Evidencia indirecta o falta de direccionalidad de las pruebas:

Esta situación puede ocurrir por dos tipos de casos:

- El primer caso sería una revisión sistemática que trate de comparar la efectividad de dos intervenciones alternativas (por ejemplo A y B). Los ensayos aleatorios disponibles, no han hecho la comparación directa de A frente a B, si no que han comparado A con placebo y B con placebo. Por lo tanto, la evidencia que se puede obtener se limita a las comparaciones indirectas entre A y B.

- En el segundo caso, una revisión sistemática puede encontrar ensayos aleatorios que cumplan con los criterios de elegibilidad, pero que se refieran a una versión restringida de la pregunta principal en lo que se refiere a población, intervención, comparación o resultados. Por ejemplo, supongamos que en una revisión que analiza una intervención para la prevención secundaria de la cardiopatía coronaria y la mayoría de los estudios identificados se realizaron en personas que también tenían diabetes. En este caso, si el objetivo es extrapolarla a población general, la evidencia debe ser considerada indirecta ya que la evidencia se limita a las personas diabéticas. También puede ocurrir lo contrario: una revisión aborda el efecto de una estrategia de prevención para la enfermedad coronaria en personas con diabetes, puede proporcionar información relevante a pacientes no diabéticos al proporcionar evidencia aunque sea indirecta.

3. Heterogeneidad no explicada o inconsistencia de los resultados:

En el caso de que los estudios incluidos en la revisión sistemática proporcionen estimaciones del efecto muy diferentes, lo que se conoce como heterogeneidad o variabilidad en los resultados, los autores deben buscar explicaciones sólidas que lo expliquen.

Una razón posible es que los resultados sean diferentes por la existencia de distintos subgrupos de población. En este caso sería deseable que los resultados se expresaran de forma separada en distintas tablas de "Resumen de los resultados" o Summary of findings

(SOF) para cada población Por ejemplo, puede ocurrir heterogeneidad porque los fármacos pueden tener efectos relativamente mayores en las poblaciones más enfermas o cuando se dan en dosis más altas.

Cuando la heterogeneidad existe y afecta a la interpretación de los resultados y además los autores no logran identificar una explicación plausible, debe disminuirse la evaluación de la calidad [78].

4. Imprecisión de los resultados:

La imprecisión se produce cuando los estudios incluyen pocos participantes y se producen pocos eventos y, por lo tanto, los intervalos de confianza son amplios. En este caso es necesario disminuir la calificación en la calidad de las evidencias. Además deben incluirse en las tablas "Resumen de de los resultados" los intervalos de confianza para de este modo facilitar a los lectores la información que les permita hacer, en cierta medida, su propia calificación de la precisión [78].

5. Alta probabilidad de sesgo de publicación:

La calidad puede disminuir si se tiene la duda razonable de que no se hayan incluido en una revisión sistemática todos los estudios realizados. Ocurre más probablemente con los estudios que no han mostrado resultados "positivos" y no se publican. Existen pruebas estadísticas que pueden orientar a la existencia de un sesgo de publicación como la revisión de los gráficos de embudo (*funnel plots*).[78].

Si un gran número de estudios incluidos en la revisión no contribuyen a un resultado, o si hay pruebas de sesgo de publicación, la calificación de la calidad de las pruebas puede disminuir. Una situación prototipo que puede provocar sospechas de sesgo de publicación es cuando los estudios publicados incluyen varios ensayos clínicos pequeños que están financiados por la industria [78]. Por ejemplo, 14 ensayos clínicos de flavonoides en pacientes con hemorroides mostraron grandes beneficios aparentes, pero en total

reclutaron 1.432 pacientes (es decir, cada ensayo clínico reclutó relativamente pocos pacientes).

1.3.4.5 Conclusiones del Sistema GRADE:

El sistema GRADE es un sistema sistemático, transparente y explícito para la evaluación de la calidad. Ha sido aceptado mundialmente porque añade valor.

Elabora criterios para la evaluación de la evidencia de los resultados a través de una serie de ítems o dimensiones. Sin embargo utilizarlos supone realizar juicios de valor a la hora de decidir el grado de confianza que se tiene en los resultados y requiere entrenamiento para utilizarlo de forma óptima.

El sistema GRADE no elimina los desacuerdos en la interpretación de la evidencia y además pone de manifiesto de forma transparente la importante incertidumbre alrededor de la mayoría de las decisiones clínicas de cada día [87].

1.3.5 CRITERIOS DE CALIDAD EN LA ELABORACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META-ANÁLISIS:

1.3.5.1 Del QUÓRUM al PRISMA

La declaración PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [89] [90], se publicó en el año 2009, con el objetivo de establecer unas normas que permitieran mejorar la calidad de la presentación de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y animar a los autores a que proporcionaran toda aquella información que resulta esencial para interpretar y utilizar adecuadamente los resultados de este tipo de estudios. La traducción española de esta declaración se publicó en el año 2010 [89].

Su antecedente más cercano es la declaración QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) [91], publicada en el año 1999. Esta declaración incluía una lista de comprobación de 18 ítems a considerar por los autores de un meta-análisis a la hora de realizar y publicar su trabajo en una revista científica.

A pesar del tiempo transcurrido desde que se dispone de este tipo de herramientas, estudios realizados con posterioridad a la publicación de QUOROM han mostrado que la calidad de los meta-análisis publicados en revistas médicas todavía es deficiente. Este hecho puede ser debido a que los editores de revistas biomédicas no han requerido a los autores el cumplimiento de estas normas de la misma manera que otras iniciativas como por ejemplo la declaración CONSORT dirigida a ensayos clínicos.

Por esta razón, en 2009, la guía se actualizó para incorporar varios avances en la metodología de las revisiones sistemáticas, y pasó a llamarse PRISMA. En la Tabla 30 se presentan los ítems que una revisión sistemática debe cumplir para que su elaboración sea correcta[89].

QUOROM ya incluía un modelo de diagrama de flujo que describía todo el proceso, desde la identificación de los ensayos clínicos potencialmente relevantes, hasta la selección de los que consideraban apropiados. Este ha sido actualizado en PRISMA y se adjunta en la Figura 8.

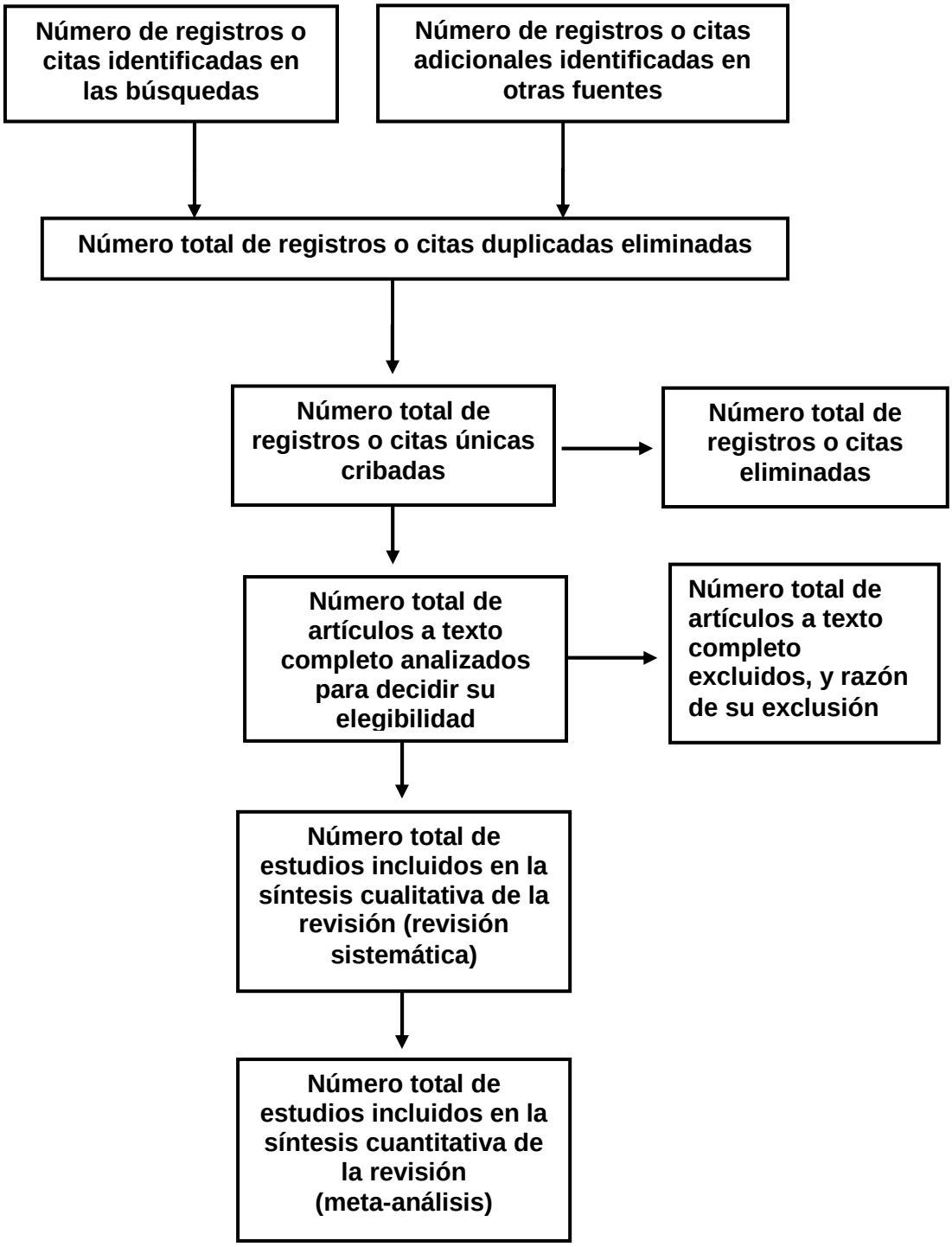


Figura 8: Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática [89]

Tabla 30: Dimensiones consideradas en la declaración PRISMA[89]

Título	**1.**	Identificar la publicación como revisión sistemática, meta-análisis o ambos
RESUMEN (Resumen estructurado)	**2.**	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda, antecedentes, objetivos, fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios participantes e intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, resultados, limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales, número de registro de la revisión sistemática
INTRODUCCIÓN		
Justificación	**3.**	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	**4.**	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)
MÉTODOS		
Protocolo y registro	**5.**	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ejemplo: dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	**6.**	Especificar las características de los estudios (por ej.: PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej.: años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	**7.**	Describir todas las fuentes de información utilizadas en la búsqueda (por ej.: bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	**8.**	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	**9.**	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej.: el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el meta-análisis)
Proceso de extracción de datos	**10.**	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej.: formularios pilotados y realizados por pares) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	**11.**	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej.: PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	**12.**	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó del estudio o solo de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	**13.**	Especificar las principales medidas de resumen (por ej.: razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	**14.**	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia para cada meta-análisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	**15.**	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej.: sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	**16.**	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej.: análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron pre especificados

RESULTADOS		
Selección de estudios	**17.**	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	**18.**	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej.: tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	**19.**	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	**20.**	Para cada resultado considerado en cada estudio presentar: a) El dato resumen para cada grupo de intervención b) La estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (*forest plot*)
Síntesis de los resultados	**21.**	Presentar los resultados de todos los meta-análisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	**22.**	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	**23.**	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej.: análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión (ver ítem 16)
Resumen de la evidencia	**24.**	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej.: proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	**25.**	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej.: riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej.: obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	**26.**	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación	**27.**	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej.: aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

1.3.5.2 Proyecto MECIR

El Proyecto MECIR (The Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews) es un resumen de las normas descritas en el *Manual Cochrane para realizar* revisiones sistemáticas de intervenciones[78]..

Las normas se establecen como obligatorias (O), de obligado cumplimiento, o muy convenientes (MC) para las nuevas revisiones que se realicen en el ámbito de la Colaboración Cochrane.

En la Tabla 31 se muestra un ejemplo del listado de los estándares metodológicos [92].

Tabla 31: Normas MECIR para elaboración del Resumen [92]

Nº	Tema	Estándar	Fundamentos y elaboración	*Manual Cochrane*
3	Redactar el resumen (O)	Preparar un resumen estructurado que proporcione una breve síntesis de la revisión. Con el objeto de ser breves, es muy conveniente que los autores proporcionen un resumen de menos de 700 palabras y no debería tener una extensión superior a las 1000 palabras.	Los resúmenes son una síntesis importante de la revisión, de acceso público. Deben transmitir información clave sobre el tema de la revisión y sus hallazgos, y ser de carácter informativo para los lectores. [PRISMA ítem 2]	
4	Resumen, Antecedentes (O)	Resumir los fundamentos y el contexto de la revisión.		11.8
5	Resumen, Objetivos (O)	Indicar el(los) principal(es) objetivo(s), preferiblemente en una sola frase concisa	El(los) objetivo(s) debe(n) expresarse en términos que se refieran a la(s) población(es), comparación(es) de la intervención y, cuando sea apropiado, a los resultados de interés.	11.8
6	Resumen, Métodos de búsqueda (O)	Proporcionar la fecha de la última búsqueda a partir de la cual se evaluaron los registros y los estudios identificados se incorporaron a la revisión, e indicar las bases de datos y otras fuentes consultadas	Los resúmenes no deben informar necesariamente sobre las búsquedas recientemente repetidas o actualizadas cuyos resultados no hayan sido completamente incorporados a la revisión. Sin embargo, se debe ser prudente si tales búsquedas identifican un amplio conjunto de evidencias, cuya ausencia en los resultados de la revisión pueda afectar a la fiabilidad de las conclusiones. La cantidad de información con respecto a la búsqueda debe ser indicativa del proceso en lugar de proporcionar detalles específicos. Con el objeto de ser breves, puede que sea necesario trasladar ciertos detalles acerca del proceso general al texto completo de la revisión. Por ejemplo: "Se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase, otras cinco bases de datos y tres registros de ensayos en [fecha] junto con la verificación de referencias, búsqueda de citas y contacto con autores de estudios para identificar estudios adicionales".	

(O) Obligatorio

2

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Existe sólida evidencia de que el tratamiento con aspirina reduce el riesgo de IAM, ictus y muerte de origen vascular, en personas con enfermedad cardiovascular previa, incluidos los pacientes con DM (Prevención Secundaria). Sin embargo, esta estrategia preventiva no cuenta con un aval tan fuerte en pacientes sin enfermedad cardiovascular previa, (Prevención Primaria), especialmente en pacientes con DM .

Las actuaciones en medicina preventivas requieren, más que ninguna otra intervención terapéutica, que estén fuertemente basadas en la evidencia, y que tengan garantías suficientes de que el beneficio es mayor que el daño que se pueda producir. Tienen una relevancia ética especial, porque las decisiones que se toman, además de repercutir sobre una población sana, se dirigen a un número mayor de personas que las actuaciones terapéuticas, y además, los resultados tardan más en poder evaluarse [93]. Un riesgo frecuente se produce cuando se infieren resultados de estrategias dirigidas a pacientes de alto riesgo que han resultado efectivas con beneficios poblacionales, a individuos de riesgo bajo.

En los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular previa el efecto de la aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares es controvertido.

Disponemos de ensayos clínicos con resultados poco consistentes o contradictorios en personas diabéticas [28] [29] [75], y otros en los que los diabéticos representan un pequeño porcentaje de la muestra de población incluida [25] [26] [47]. En algunos el porcentaje de diabéticos incluidos (2-3%) resulta muy inferior al observado en la

población occidental de edad media en torno a 60 años (en España cercana al 13%).

Se dispone de meta-análisis con resultados favorables en algunos aspectos [42][43][45][46], pero se basan en el análisis de subgrupos de diabéticos tratados con aspirina. No se ha publicado ningún meta-análisis basado únicamente en ensayos con diabéticos.

En los estudios realizados no se especifica el grado de riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos incluidos. La recomendación de 2015 de la ADA con grado de evidencia tipo C es el tratamiento con dosis de 75-162 mg/d de aspirina dirigida a pacientes diabéticos tipo 2 de alto riesgo. La separación en estas categorías de la recomendación parece controvertida a la luz de los estudios publicados hasta ahora.

Las características de los pacientes incluidos en algunos estudios limitan la generalización de los resultados, porque incluyen solo a hombres o a mujeres.

La presencia de DM y edad avanzada, por si solas, podrían no justificar el tratamiento antiagregante. Un ensayo realizado recientemente exclusivamente en pacientes mayores de 60 años [74] fue interrumpido precozmente por el alarmante número de efectos secundarios. Si la aspirina demostrara ser realmente eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares, y se hiciera uso generalizado de este tratamiento en los diabetes, se podrían evitar miles de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Sería importante seleccionar adecuadamente a los candidatos a la antiagregación, ya que una mala selección puede suponer un balance beneficio/riesgo negativo y provocar efectos adversos.

Parece por tanto necesario, aportar nuevas evidencias que clarifiquen este escenario e incorporar en la evaluación de la calidad de los estudios nuevos enfoques metodológicos como GRADE que permitan mejorar la calidad de las recomendaciones.

3

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

La aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular puedes ser eficaz para prevenir eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica) y mortalidad cardiovascular y general.

El balance riesgo/beneficio de la utilización de una terapia crónica con aspirina en pacientes diabéticos tipo 2 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular puede ser positivo.

4

OBJETIVOS

4.- OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el efecto de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus y enfermedad vascular periférica) en pacientes adultos con Diabetes Mellitus sin patología cardiovascular previa (Prevención Primaria).

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar las posibles diferencias, si existen, en el efecto de la intervención según el sexo.

Determinar la incidencia y gravedad de reacciones adversas derivadas de la utilización de aspirina.

5

MATERIAL Y MÉTODOS

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO

El diseño utilizado fue una revisión sistemática y meta-análisis. Para ello se siguieron la metodología de la Colaboración Cochrane [78] [92],de evaluación de la calidad del sistema GRADE[84] y las recomendaciones de publicación de la declaración PRISMA[89].

5.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN (PICO):

La pregunta de investigación se formuló siguiendo la metodología PICO[78] (Tabla 32):

- Pacientes sobre los que se realiza la intervención
- Intervención realizada sobre el grupo estudio
- Control: intervenciones o tratamientos si los hubiera sobre el grupo no tratamiento o grpo control
- Resultados que se desean obtener ("*Outcome*")

Tabla 32: Formulación Pregunta de Investigación en formato PICO

P (Pacientes)	I (Intervención)	C (Control)	O (Resultado)
1. **Adultos (mayores de 18 años)** 2. **Diabetes Mellitus (tipo 2, tipo II, no insulindependiente)** 3. **Prevención primaria CV (pacientes sin antecedentes de IAM, revascularización, Angina, ACV o Enf arterial periférica)** 4. **Humanos (no experimental)**	**Aspirina**	1. **Placebo** 2. **No tratamiento** 3. **Otros antiagregantes plaquetarios**	1. **Mortalidad por causa cardiovascular: IAM, ictus, Enfermedad arterial periférica o muerte súbita** 2. **Todas las causas de muerte** 3. **Eventos Cardiovasculares: IAM , ictus, arteriopatía periférica** 4. **Reacciones adversas gastrointestinales**

5.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se incluyeron estudios prospectivos, aleatorizados, controlados, abiertos o ciegos que cumplían los siguientes criterios:

- Comparación de aspirina versus placebo o versus cualquier otra intervención.

- En los que los participantes fueran adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico de Diabetes Mellitus y sin antecedentes de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus o enfermedad vascular periférica).

- En los que en los resultados se consideraran eventos cardiovasculares: mortalidad cardiovascular, infarto agudo de miocardio, ictus, enfermedad vascular periférica, todas las causas de muerte y reacciones adversas: gastrointestinales, efectos hematológicos, cualquier otra reacción adversa.

5.4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se incluyeron las palabras clave correspondientes en cada una de las bases de datos utilizadas, tanto en lenguaje controlado como en lenguaje libre, para los siguientes términos/conceptos:

- Ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria, ciego o abierto.
- Diabetes Mellitus tipo 2.
- Prevención primaria (pacientes sin enfermedad cardiovascular previa).
- Acido acetilsalicílico o aspirina.
- Adultos (mayores de 18 años).

Tras una prueba de validación de la estrategia de búsqueda y dado los nulos resultados utilizando el término *Diabetes Mellitus tipo 2*

se amplió la búsqueda al término *Diabetes*. La búsqueda no se restringió por idioma de la publicación ni por periodo de búsqueda.

Este proyecto ha tenido tres etapas en su desarrollo, en las que se han ido validando diferentes estrategias de búsqueda, quedando la estrategia final actualizada a fecha de agosto de 2015. En el Anexo 3 se describen la estrategia completa. En la Tabla 33 se recoge la estrategia de búsqueda en MEDLINE.

Bases de Datos Bibliográficas:

- MEDLINE, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health
- EMBASE, Elsevier
- Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), BIREME
- WoS (Web of Science), Thomson Reuters/ISI, dentro de su colección principal se ha limitado la búsqueda a Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S)
- MEDES, Lilly
- Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud IBECS
- Dialnet, Fundación Dialnet

Tabla 33: Estrategia de Búsqueda en MEDLINE 2015

"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR cardiovascular event OR heart event OR Cardiovascular Disease OR cardiovascular disorder OR peripheral vascular disease OR sudden cardiac death OR sudden death OR cardiovascular death OR cardiovascular mortality OR cerebrovascular mortality OR cardiovascular accident OR coronary thrombosis OR coronary heart disease OR myocardial infarct OR myocardial infarction OR stroke OR transient ischemic attack OR myocardial ischemia OR ischemic heart disease OR angina pectoris OR unstable angina OR cardiac angina OR stenocardia OR coronary stenosis OR coronary occlusion OR cerebrovascular occlusion OR intracranial thrombosis OR cardiac arrest OR heart arrest OR myocardial arrest OR peripheral arteriopathy OR acute coronary syndrome OR coronary artery disease OR coronary disease OR critical limb ischaemia OR cerebrovascular disease OR cerebrovascular disorder OR brain ischemia OR cerebral ischemia OR brain infarction OR brain infarct OR intracranial hemorrhage OR intracranial vascular disease OR intracranial vascular disorder OR brain hemorrhage OR brain vascular disorder OR brain vascular disease OR cerebral hemorrhage OR cerebral arterial disease OR cerebral infarct OR cerebral infarction OR cerebral thrombosis OR brain thrombosis OR Peripheral Artery disease OR peripheral arterial disease OR gastrointestinal adverse reaction OR ("Drug Toxicity"[Mesh] AND "Gastrointestinal Diseases/etiology"[Mesh])

AND

"Diabetes Mellitus"[Mesh] OR non insulin dependent OR noninsulin dependent OR noninsulindependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin dependent OR niddm OR diabetes mellitus OR diabetes type II OR diabetes type 2 OR diabetic* OR impaired glucose OR (obes* AND diabetes) OR glucose intolerance OR insulin resistance OR ((metabolic* OR metabolis*) AND (syndrom OR syndrome) AND X) OR diabetes complications OR (diabeti* AND complications)

AND

antithrombotic* OR antithrombocyt* OR antiplat* OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (platel* AND inhibitor) OR aggrega* OR platelet aggregation inhibitors OR acetylsalicyl* OR aspirin OR acetyl salicilyc OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Pharmacological Action]

AND

trial[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR aleatori*[Title/Abstract] OR cluster[Title/Abstract] OR blind[Title/Abstract] OR double-blind[Title/Abstract] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR multicenter study OR random allocation OR Control groups

NOT

"Animals"[MeSH] NOT ("Humans"[MeSH] AND "Animals"[MeSH])

Límite: Adultos (en Título/Abstract/Keywords)

Otras fuentes de datos y Registros de Ensayos Clínicos utilizados:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, National Institute for Health Research, que contienen las siguientes bases de datos:
  - Health Technology Assessment (HTA)
  - NHS Economic Evaluation Database
  - Registro de la Metodología Cochrane (CMR)
- The Australian New Zeland Clinical Trials Registry (ACTR) Clinical Trials Centre, University of Sydney
- Clinical Trials Listing Service, CenterWatch (Boston)
- ClinicalTrials.gov (US National Institutes of Health)
- Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos, The Cochrane Collaboration,
- ISTCRN Registry
- International Clinical Trials Registry Platform, WHO
- University hospital Medical Information Network (UMIN)

Búsqueda de "literatura Gris" en las siguientes bases de datos:

- Greynet
- OpenSIGLE - System for Information on Grey Literature in Europe, INIST

Se realizó una búsqueda de artículos de forma manual (*hand searching/pearling*) a través de las citas bibliográficas de otros estudios relacionados con el tema detectados a partir de las lecturas realizadas (y siempre que cumplieran los criterios de inclusión).

5.5. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con el fin de identificar y eliminar las referencias bibliográficas duplicadas (una misma cita seleccionada a través de varias bases de datos simultáneamente) el resultado de la búsqueda fue transferida a al sistema de gestión bibliográfica Zotero ®.[102]

El proceso de selección de artículos para determinar los estudios que son objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis, se realizó siguiendo las recomendaciones la Colaboración Cochrane [78] que se divide en las siguientes etapas:

1) Se definieron los siguientes criterios de inclusión de los estudios para responder a la pregunta de investigación:

- Estudios con diseño de ensayo clínico y con asignación aleatoria, cegados o abiertos.
- Estudios que incluyen pacientes adultos diagnosticados de Diabetes Mellitus.
- Estudios que incluyen pacientes sin enfermedad cardiovascular previa.
- Estudios que comparan aspirina frente a un control activo o placebo.
- Estudios que evalúan la morbilidad o mortalidad por causa cardiovascular.
- Estudios con duración mínima de seguimiento de un año.

Se realizó una prueba piloto para determinar su validez.

2) En segundo lugar se llevó a cabo una evaluación por pares de las referencias bibliográficas encontradas para seleccionar aquellas que cumplían los criterios de inclusión anteriormente señalados. Dos miembros del equipo investigador (compuesto por 5 personas) evaluaron los títulos, abstract y palabras clave para identificar los estudios a seleccionar para la evaluación del texto completo. Se

formaron 4 grupos de dos investigadores cada uno, la autora de esta tesis revisó la totalidad de los estudios. Las discrepancias se resolvieron por consenso del grupo investigador. En aquellos casos en los que existían dudas las citas se seleccionaron para la siguiente fase.

En la revisión se utilizo la aplicación Early Review Organizing Sofware versión 2 (EROS®), creado por el Institute for Clinical Efectiveness and Health Policy grupo Cochrane (Buenos Aires, Argentina) [(94)].

Finalmente una vez obtenido el texto completo de los estudios seleccionados y con el fin de determinar su elegibilidad o exclusión en la segunda fase fueron analizados por el equipo investigador por pares valorando el cumplimiento de los criterios de inclusión.

La inclusión o exclusión final de los estudios en la revisión en los que había alguna duda después de la revisión por pares, se realizó en una reunión del equipo investigador utilizando el consenso como método de selección.

5.6. PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Se elaboró un formulario de recogida de datos que permitió la recogida de las características específicas de los estudios seleccionados. La hoja utilizada para la selección de artículos se presenta en el Anexo 6.

Con el fin de comprobar que el formulario de recogida de datos incluía todas las variables necesarias, precisar y aclarar los criterios de elegibilidad y capacitar a los miembros del equipo de investigación en la aplicación de los criterios, se realizó una prueba piloto de varios artículos, entre los que figuraban estudios claramente incluibles, claramente excluibles y dudosos.

La extracción de datos de los estudios se hizo por pares. Dos miembros del equipo investigador obtuvieron los datos de cada artículo de forma independiente. Posteriormente se realizó una reunión de todo el equipo investigador en la que se expusieron los datos y resolvieron las discrepancias encontradas. No se utilizó ningún método estadístico de acuerdo/desacuerdo entre los miembros del equipo investigador. Las decisiones se obtuvieron por consenso. Los datos obtenidos en cada estudio se registraron ordenadamente en una base de datos diseñada a tal fin por el equipo investigador en el programa Microsoft Access® y posteriormente se utilizaron para diseñar las tablas de estudios incluidos y estudios excuidos.

De los estudios incluidos se recogieron las siguientes variables:

- Características generales de los estudios: año de publicación, revista, idioma, país, fuentes de financiación.

- Criterios de inclusión (confirmación de la elegibilidad para la revisión) o motivos de exclusión.

- Diseño: Tipo de diseño del ensayo clínico aleatorio (paralelo o cruzado) enmascaramiento de los pacientes, objetivo, ámbito del estudio, zona geográfica de riesgo cardiovascular, multicéntrico o no, cálculo tamaño muestral, potencia del estudio.

- Participantes: Número total de participantes y número en cada rama del estudio (intervención o control), características de los participantes: edad, género, número de pacientes diabéticos en cada grupo, tipo de DM (1 o 2), criterios diagnósticos de DM utilizados, comparabilidad de los grupos al inicio, patología asociada o co-morbilidad, tiempo de evolución de la DM, otros factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedad cardiovascular (tipo de prevención: primaria o secundaria).

- Intervención y control activo: tipo de tratamiento activo, posología, vía de administración, dosis, duración del tratamiento, Co-intervenciones, intervención en el grupo control.

- Resultados: Para cada resultado de interés: Descripción completa de las variables de resultado, estimación del efecto, unidades de medida, intervalos de confianza, valor de la p, momento en el que se registran y en el que se publican, resultados de los análisis de subgrupos.

- Seguimiento: Perdidas de seguimiento (expulsiones, abandonos), duración del seguimiento, razones de perdida, método de valoración de la adherencia, cambio de tratamiento.

- Evaluación de las dimensiones de calidad de los estudios (elementos de la herramienta de evaluación del "riesgo de sesgo" de la Colaboración Cochrane): Adecuada generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de secuencia de aleatorización, enmascaramiento de los participantes y del personal durante el estudio, enmascaramiento durante la evaluación de resultados, tipo y método de enmascaramiento, resultados completos, informe no selectivo de los resultados. Análisis por intención de tratar, interrupción del estudio antes de la fecha planificada, otros sesgos.

- Conclusiones de los autores del estudio.

5.7. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES ("RISK OF BIAS")

La evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio incluido se realizó siguiendo la metodología recomendada por la Colaboración Cochrane, mediante la herramienta "Risk of bias" recogida en el Capítulo 8 del Manual para las Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (versión 5.1.0 marzo de 2011) [78].

La evaluación de cada estudio se realizó de forma independiente por dos investigadores. Se evaluaron los siete dominios propuestos:

1. **Generación de la secuencia de aleatorización**.:Valoración de la forma en la que se genera la secuencia de aleatorización.

2. **Ocultación de la Asignación** Valoración del modo en el que se oculta la asignación.

3. **Enmascaramiento** Valoración del "ciego" de:
    - Investigadores.
    - Participantes.
    - Personal que evalúa los resultados.

4. **Datos de resultado incompletos**:
    - Presentación de los datos de resultados (hasta tres meses después de la asignación al azar).
    - Presentación de los datos de resultados del seguimiento (cuatro a doce meses después de la asignación al azar).

5. **Publicación selectiva de resultados** Evaluación del posible informe selectivo de los resultados.

6. **Otras amenazas potenciales a la validez**, se evaluaron los siguientes ítems:
    - Comprobación de la similitud de los grupos al inicio del estudio, en los indicadores pronósticos más importantes.
    - Valoración de posibles cointervenciones similares.

- Cumplimiento terapéutico en todos los grupos.
- Momento de la evaluación de los resultados, similar o no en todos los grupos.
- Análisis por intención de tratar o por tratamiento.

En una primera fase se obtuvieron del texto completo de cada estudio evaluado los argumentos que permitieron valorar el riesgo de sesgo en cada dominio. Dos evaluadores de forma independiente extrajeron los párrafo literales de cada argumento cuando estaban disponibles y los registraron en la hoja de recogida de datos (Anexo 7)

En una segunda fase a los argumentos de juicio obtenidos en la primera fase se les asignó un juicio de valor sobre el riesgo de sesgo: "bajo riesgo de sesgo", "alto riesgo de sesgo" o de "riesgo de sesgo incierto". Esta fase también fue realizada por pares de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso en una reunión del equipo investigador.

Finalmente para cada estudio se diseñó una tabla con las ítems evaluados, los argumentos que apoyaban la evaluación y el juicio que el equipo investigador otorgaba a cada criterio de calidad.

En las siguientes Tablas 34 a 41 se aportan los criterios utilizados para emitir los correspondientes juicios sobre el riesgo de sesgo de cada uno de los siete dominios del método.

La representación gráfica del riesgo de sesgo, se realizó mediante el software de la Colaboración Cochrane (programa RevMan® 5.3) [(95)]. Mediante un código de colores (verde "bajo riesgo" de sesgo, rojo "alto riesgo" de sesgo, o amarillo "riesgo incierto" de sesgo) se representó, de una forma general, la evaluación de los estudios incluidos en la revisión sistemática y el meta-análisis.

Tabla 34: Herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluar el riesgo de sesgo (78)

Dominio	Argumento de juicio	Sesgo producido
Sesgos de selección		
Generación de la secuencia de aleatorización	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con suficiente detalle que permita evaluar si se producen grupos comparables.	El sesgo de selección (sesgo de asignación de las intervenciones) debido a la generación insuficiente de una secuencia aleatoria.
Ocultamiento o enmascaramiento de la asignación	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones de la intervención se produjeron antes o durante la inscripción.	El sesgo de selección (sesgo de asignación de las intervenciones) debido al ocultamiento inadecuado de la asignación antes de la asignación.
Sesgo de realización		
Enmascaramiento de los participantes y del personal [a]	Describir todas las medidas utilizadas, si las hay, para que el estudio sea ciego para participantes y para el personal sobre qué intervención recibieron los participantes. Proporcionar toda la información sobre si el enmascaramiento previsto fue efectivo.	Sesgo de realización debido al conocimiento durante el estudio de las intervenciones asignadas por los participantes y por el personal
Sesgo de determinación		
Enmascaramiento de la evaluación de los resultados [b]	Describir todas las medidas utilizadas, en su caso, para impedir a los evaluadores del resultado conocer qué intervención recibió cada participante. Proporcionar toda la información relativa a si el enmascaramiento previsto fue efectivo.	Sesgo de detección debido al conocimiento por los evaluadores de resultados de las intervenciones asignadas a los participantes
Sesgo de deserción		
Datos de resultados incompletos [c]	Describir la integridad de los datos de resultados para cada resultado principal, incluidos las deserciones y exclusiones del análisis. Describir si las exclusiones y deserciones se informaron, el número en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes canonizados), las razones de la deserción/exclusión, cuando se describe, y cualquier re-inclusión durante el análisis realizados por los autores de la revisión.	Sesgo de deserción debido a la cantidad, naturaleza o la manipulación de datos de resultado incompletos
Sesgo de información		
Comunicación selectiva	Describir cómo los revisores analizaron una posible comunicación selectiva de datos y qué encontraron	Sesgo de información debido a comunicación selectiva de datos
Otros sesgos		
Otras fuentes de sesgo	Indicar la existencia de otras posibles fuentes importantes de sesgo no abordadas en los otros dominios de la herramienta.	Sesgo debido a problemas no previstos.

[a] la evaluación debe realizarse para cada uno de los resultados principales o la clase de resultados
[b] debe hacerse para cada resultado principal o clase de resultados.
[c] la evaluación debe hacerse para cada resultado principal o la clase de resultados

Tabla 35: Criterios para juzgar el riesgo de sesgo en el método de evaluación de la Colaboración Cochrane [78]

GENERACIÓN DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN sesgo de selección (sesgo de asignación de las intervenciones) debido a la generación insuficiente de una secuencia aleatoria	
Criterios para el juicio de **"bajo riesgo" de sesgo**	Los investigadores describen un componente aleatorio en el proceso de generación de secuencias tales como: • Referencia a una tabla de números aleatorios • Ordenador generador de números aleatorios • Tirar una Moneda • Barajar las cartas o sobres • Tirar los dados • Sorteo • Minimización *. * Minimización puede llevarse a cabo sin un elemento al azar, y esto es considerado como equivalente al azar.
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Los investigadores describen un componente no aleatorio en el proceso de generación de la secuencia. Por lo general, la descripción implica un enfoque sistemático, no aleatorio, por ejemplo: • Secuencia generada por fecha par o impar de nacimiento • Secuencia generada por alguna norma sobre la base de la fecha (o día) de la admisión • Secuencia generada por una regla basada en el hospital o número de historia clínica. Otros enfoques no aleatorios ocurren con mucha menos frecuencia que los enfoques sistemáticos antes mencionados y tienden a ser evidente. Por lo general, implican juicio o algún método de clasificación no aleatoria de los participantes, por ejemplo: • Asignación por criterio del médico • Asignación por preferencia de los participantes • Asignación basada en los resultados de una prueba de laboratorio o de una serie de pruebas • La asignación por disponibilidad de la intervención.
Criterios para el juicio del **"riesgo Incierto" de sesgo**	Falta de información sobre el proceso de generación de la secuencia para permitir el juicio de "bajo riesgo" o "alto riesgo"

Tabla 36: Ocultación de la asignación [78]

Sesgo de selección (sesgo de asignación de las intervenciones) debido al ocultamiento inadecuado de la asignación antes de la asignación	
Criterios para el juicio de **"bajo riesgo" de sesgo.**	Los participantes y los investigadores que incluyen participantes en el estudio no pueden prever la asignación que les corresponderá debido a que se utilizó para ocultar la asignación uno de los siguientes métodos o un método equivalente: • Asignación centralizada (incluye teléfono, web y la randomización controlada por farmacia) • Contenedores de medicamentos de aspecto idéntico y numerados secuencialmente • Sobres opacos, cerrados, numerados secuencialmente
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**.	Los participantes y los investigadores, que incluyen a los participantes en el estudio, podría prever las asignaciones y así introducir un sesgo de selección, tales como la asignación sobre la base de: • El uso de un horario abierto de asignación aleatoria (por ejemplo: una lista de números aleatorios) • Se utilizan sobres de asignación sin las debidas salvaguardias (por ejemplo, si los sobres están abiertos o no son opacos o no están numerados secuencialmente) • Alternancia o rotación • Fecha de nacimiento • Número de registro del caso • Cualquier otro procedimiento de manera explícita que permita que no permanezca oculta la asignación
Criterios para el juicio del **"riesgo Incierto "de sesgo.**	Información insuficiente para permitir el juicio de "bajo riesgo" o "alto riesgo". Este suele ser el caso si el método de ocultación no aparece descrito o no se describen con suficiente detalle para permitir un juicio definitivo. Por ejemplo: si el uso de sobres de asignación se describe, pero no está claro si los sobres estaban secuencialmente numerados, opacos y cerrados

Tabla 37: Enmascaramiento de los participantes y personal[78]

Sesgo de realización debido al conocimiento de la intervención asignada por los participantes o por el personal durante el estudio	
Criterios para el juicio de "**bajo riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • No hay ciego o este es incompleto, pero tras su evaluación los autores juzgan que el resultado es probable que no este influenciado por la falta de enmascaramiento • El enmascaramiento de los participantes y del personal clave del estudio es poco probable que haya podido romperse
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • Sin enmascaramiento o enmascaramiento incompleto, por lo que es probable que el resultado este influido por la falta de enmascaramiento • Se intentó el enmascaramiento de los participantes y del personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto y el resultado es probable que esté influenciado por la falta de enmascaramiento.
Criterios para el juicio del **"riesgo Incierto "de sesgo**	Información suficiente para permitir el juicio de "bajo riesgo" o "alto riesgo". El estudio no abordó este resultado.

Tabla 38: Enmascaramiento en la evaluación de resultados

Sesgo de determinación debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por los evaluadores de los resultados	
Criterios para el juicio de "**bajo riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • No hubo enmascaramiento en la evaluación de resultados, pero tras su evaluación los autores juzgan que la medición de los resultados no es probable que haya sido influenciada por la falta de enmascaramiento. • El enmascaramiento de la evaluación del resultado es poco probable que haya podido romperse
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • No hubo enmascaramiento de la evaluación de resultados y es probable que la medición de los resultados este influenciada por la falta de enmascaramiento • Existió enmascaramiento de la evaluación de resultados, pero es probable que se haya roto, y la medición de los resultados es probable que esté influenciada por la falta de enmascaramiento
Criterios para el juicio del **"riesgo Incierto "de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • Información insuficiente para permitir que el juicio de "bajo riesgo" o "alto riesgo" • El estudio no abordó este resultado

Tabla 39: Resultados incompletos [78]

Sesgo de deserción debido a la cantidad, naturaleza o la manipulación de los resultado incompletos	
Criterios para el juicio de **"bajo riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • No faltan datos de resultados • Las razones por las que faltan datos de resultados probablemente no guarden relación con el resultado verdadero (para datos de supervivencia, los censurados es poco probable que introduzcan sesgos) • Los resultados perdidos están equilibrados en todos los grupos de intervención y placebo y son similares las razones de falta de datos en todos los grupos • Para resultados dicotómicos, la proporción de resultados que faltan comparados con el riesgo observado de evento no es suficiente para producir un efecto clínicamente relevante en la estimación del efecto de intervención • Para resultados continuos, el tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias) entre los resultados que faltan no es suficiente para producir un impacto clínicamente significativo sobre el tamaño del efecto observado • Los datos que faltan se han imputado utilizando métodos adecuados
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • La razón por la que faltan resultados pueden estar relacionados con el resultado real, ya sea por un desequilibrio en el número entre los grupos de intervención o por las diferentes razones de su perdida • Para resultados dicotómicos, la proporción de resultados que faltan comparados con el riesgo observado de evento es suficiente para introducir un sesgo en la estimación del efecto de la intervención clínicamente relevante • Para resultados continuos, el tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia estandarizada de medias) entre los resultados que faltan, es suficiente para inducir un sesgo en la magnitud del efecto observado clínicamente relevante • Análisis realizado "Por tratamiento" con sustancial diferencia entre la intervención recibida y la que surgió de la asignación por randomización • Potencialmente inadecuada aplicación de imputación simple
Criterios para el juicio del **'riesgo Incierto"de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • La información de deserción/exclusión es insuficiente para permitir el juicio de "bajo riesgo" o de "alto riesgo" (por ejemplo: no se indica número asignado al azar, no hay razones para prever la falta de datos) • El estudio no abordó este resultado.

Tabla 40:Informe selectivo de los resultados [78]

Sesgo de información debido a información selectiva de los resultados	
Criterios para el juicio de **"bajo riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • El protocolo del estudio está disponible y se ha informado sobre todos los resultados (primarios y secundarios) que son de interés en la revisión según estaba especificado previamente • El protocolo del estudio no está disponible, pero está claro que los informes publicados incluyen todos los resultados esperados, incluyendo aquellos que se predefinieron
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Cualquiera de los siguientes: • No se ha informado de todos los resultados primarios del estudio pre-especificado • Se informa de uno o más resultados primarios mediante medidas, métodos de análisis o un subconjunto de datos (por ejemplo: las subescalas) que no fueron pre-especificados • Se informa de uno o más resultado primarios que no fueron especificados previamente (sin una justificación clara de porqué se presentan estos resultados, por ejemplo, un efecto adverso inesperado) • Uno o varios resultados de interés en la revisión se informaron de forma incompleta, y por lo tanto no se pueden introducir en un meta-análisis • No se incluyen los resultados clave que se esperaba obtener en el estudio
Criterios para el juicio del **"riesgo Incierto "de sesgo**	Información suficiente para realizar un juicio de "bajo riesgo" o "alto riesgo". Es probable que la mayoría de estudios se incluyen en esta categoría

Tabla 41: Otros sesgos [78]

Sesgo debido a problemas no previstos en otras partes de la tabla	
Criterios para el juicio de "**bajo riesgo" de sesgo**	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo
Criterios para el juicio de **"alto riesgo" de sesgo**	Hay por lo menos un riesgo importante de sesgo. Por ejemplo, el estudio: • Tenía una fuente potencial de sesgo en relación con el diseño específico del estudio utilizado • Se ha afirmado que ha habido fraude • Había algún otro problema
Criterios para el juicio del "**riesgo Incierto "de sesgo**	Puede haber un riesgo de sesgo, o puede no haberlo: • Hay insuficiente información para evaluar si existe algún importante riesgo de sesgo • Hay insuficiente justificación o evidencia de que un problema identificado pueda introducir algún sesgo

5.8. MEDIDAS RESUMEN

Análisis estadístico de los datos: Medidas del efecto del tratamiento: Para las variables dicotómicas (resultados presentes o ausentes como la mortalidad) se utilizó como medida relativa del efecto el riesgo relativo (RR). con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. El nivel de significación fue p valor <0,05. La heterogeneidad de los estudios incluidos se realizó con Q test y I^2.

El análisis de subgrupos se realizó por sexo, dosis de aspirina, duración de la intervención, tipo de intervención y los análisis de sensibilidad mediante la comparación de los resultados con el modelo de efectos aleatorios.

5.9. SÍNTESIS DE RESULTADOS

5.9.1 Selección del modelo de análisis y método estadístico

En nuestro meta-análisis se ha utilizado el modelo estadístico de efectos aleatorios con el método de Mantel-Haenszel. La estimación global del efecto por este método no es simplemente una media aritmética de todos los resultados de los estudios incluidos en el meta-análisis, es una media ponderada de ellos.

Existen dos métodos diferentes para asignar los pesos de los estudios individuales. La elección del método para el meta-análisis y su interpretación respecto a la heterogeneidad esta condicionada por la asunción que se haga de partida:

1) Modelo de efectos fijos (fixed-effect meta-analysis):

Asume que hay un único valor verdadero subyacente para la estimación del efecto de una intervención. Desde este punto de vista, todos los estudios estiman ese único valor real. Se asume que las diferencias observadas entre las estimaciones del efecto se deben

únicamente a las variaciones dentro de los estudios (entre pacientes o variaciones de muestreo, etc.).

El modelo solo contempla una potencial fuente de variabilidad intraestudio (varianza) pero no entre los estudios (heterogeneidad), y por lo tanto incorpora una varianza menor que el modelo de efectos aleatorios. En conclusión el modelo de efectos fijos produce resultados más precisos y podría obtener diferencias significativas más fácilmente[97].

2) Modelo de efectos aleatorios (random-effects meta-analysis, random-effects method DerSimonian and Laird N):

Considera que hay un rango de valores reales del efecto de un tratamiento, así como un rango amplio de poblaciones distintas de pacientes. Cada estudio estima su propio valor real, y estos, aunque son semejantes, no son exactamente los mismos.

Este modelo asume que, además de la variabilidad intraestudio, hay también una potencial variación entre los distintos estudios. Se basa en el método estadístico del inverso de la varianza, que realiza un ajuste de los pesos de cada estudio según el grado de variación o heterogeneidad entre los diferentes efectos de la intervención [96].

Esto se debe a que al asumir dos fuentes de variabilidad (intra e interestudio), la ponderación de los estudios incorpora una mayor varianza en el denominador (según el método del inverso de la varianza), aumentando la amplitud del intervalo de confianza alrededor del efecto estimado [78] [97].

El modelo de efectos aleatorios confiere una mayor importancia que el de efectos fijos a los estudios de pequeño tamaño a la hora de hacer el meta-análisis. Por tanto, el modelo de efectos aleatorios proporcionará estimaciones más cercanas al no efecto (por ejemplo RR = 1) en el caso de que los estudios pequeños se localicen más cerca de este valor, en comparación con los estudios de mayor tamaño. En el caso contrario, si los estudios de pequeño tamaño se sitúan más

alejados del no efecto, este modelo producirá estimaciones de una mayor magnitud del efecto que el modelo de efectos fijos [97].

Cuando no hay heterogeneidad entre los estudios los resultados de ambos modelos (de efectos aleatorios y de efectos fijos) son idénticos. Sin embargo cuando existe una gran heterogeneidad, los intervalos de confianza del efecto medio de la intervención estimados con el modelo de efectos aleatorios serán más amplios que el estimado con el modelo de efectos fijos y la significación estadística en el modelo de efectos aleatorios será más conservadora [78].

Dada la posible diferencia que podríamos encontrar en nuestra revisión en los tratamientos (dosis, pauta, adyuvantes) y la posibilidad de encontrar poblaciones distintas de pacientes (DM tipo 1, tipo 2, edades…) y que el modelo de efectos aleatorios proporciona una evaluación más conservadora de la precisión del efecto, nuestro grupo decidió *a priori* utilizar el modelo de efectos aleatorios.

El programa informático Review Manager 5.3 (RevMan) [95] para meta-analizar datos dicotómicos implementa en el modelo de efectos aleatorios dos métodos estadísticos diferentes: el método de Mantel-Haenszel y el método del inverso de la varianza. La diferencia entre ambos es sutil:

1) El método de Mantel-Haenszel estima la magnitud de la diferencia entre los estudios mediante la comparación de los resultados de cada estudio con el resultado de un meta-análisis realizado con el modelo de efectos fijos y el método de Mantel-Haenszel.

2) El método del inverso de la varianza estima la magnitud de la variación entre los estudios mediante la comparación de cada uno de sus resultados con el resultado de un meta-análisis realizado con el modelo de efectos fijos y el método del inverso de la varianza.

En la práctica, la diferencia es probable que sea mínima [78].

Según el Manual Cochrane [78] cuando los datos son escasos, en términos de las tasas de sucesos bajas o del tamaño pequeño del estudio, el cálculo de los errores estándar de las estimaciones del efecto que se utilizan en los métodos del inverso de la varianza puede ser deficiente.

Los métodos de Mantel-Haenszel utilizan un esquema de ponderación diferente y han mostrado tener mejores propiedades estadísticas cuando hay pocos sucesos. Como esta es una situación frecuente en las revisiones generalmente el método de Mantel-Haenszel es preferible al método del inverso de la varianza. En otras situaciones los dos métodos dan estimaciones similares

En nuestro estudio sospechamos que podríamos encontrar estudios de pequeño tamaño y con datos escasos, entre los dos posibles métodos: del inverso de la varianza o método de Mantel-Haenszel, elegimos el de Mantel-Haenszel para realizar el meta-análisis.

5.9.2 Selección de los métodos de estudio de la heterogeneidad

Para evaluar la heterogeneidad dentro de las categorías de los ensayos se usó la prueba I^2 en todos los resultados meta-analizados[78].

Siguiendo las indicaciones de la Colaboración Cochrane, no se combinarían los datos en el caso de hallar un valor de I^2 entre un 75% y 100%. Sin embargo, cuando los estudios mostraran "heterogeneidad apreciable", es decir, $I^2 > 50\%$, se tendría en cuenta para la interpretación de los resultados y el análisis del riesgo de sesgo.

Este aspecto y las decisiones tomadas por el equipo investigador se exponen más ampliamente más adelante en la sección de evaluación de riesgo de sesgo entre los estudios con el método GRADE.

5.10. CALIDAD DE LOS RESULTADOS:SISTEMA GRADE

Para clasificar la fuerza y la calidad de la evidencia entre variables, se utilizó la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).[84][85][86][87][88]

Se realizó un análisis de riesgo de sesgo, siguiendo la metodología de la Colaboración Cochrane y la del grupo GRADE [78] comentada en la primera parte de esta tesisis en el apartado de Revisión Sistemática y metan-análisis.

Las fases que se llevaron a cabo están resumidas en la Tabla 42.

Tabla 42: Fases de aplicación de la metodología GRADE

1. **Puntuación de las variables resultado y priorización de las siete variables** mejor valoradas por el equipo investigador en lo que se refiere a su importancia como resultado deseable para su aplicación a la práctica clínica
2. **Valoración por separado de cada una de las dimensiones** de las que consta el análisis en cada uno de los estudios seleccionados
3. **Valoración y consenso del equipo investigador para puntuar** cada una de las dimensiones para cada una de las variables resultado priorizadas en tres estratos: Bajo riesgo de sesgo (0), Serio riesgo de sesgo (-1) y muy serio riesgo de sesgo (-2)
4. **Representación gráfica de la puntación de riesgo obtenida para dimensión y cada estudio**

5.10.1 Puntuación de las variables resultado y priorización de las siete variables

En la fase de diseño de la revisión sistemática, el equipo investigador en una reunión y por consenso puntuó cada una de las variables resultado según su importancia como resultado deseable para su aplicación a la práctica clínica.

Se valoró la importancia relativa de cada resultado en una escala de 9 puntos que van de 1 (no importante) a 9 (crítico).

- 1 a 3: no importante y no incluidos en la tabla de resultados finales o tabla SOF (Summary of Findings).
- 4 a 6: importante pero no decisivo para tomar una decisión (la inclusión en la tabla SOF puede depender de cuantos resultados críticos e importantes se hayan seleccionado).
- 7 a 9: crítico para tomar una decisión y definitivamente debe ser incluido en la tabla de SOF.

Las siete variables mejor valoradas se incluyeron en el meta-análisis y en la tabla resumen (SOF) utilizando el programa Grade Pro[88] .

5.10.2 Evaluación de la Calidad global de la evidencia: Valoración de las dimensiones de cada variable priorizada

El equipo investigador evaluó cada una de las dimensiones de las que consta la evaluación de la calidad con metodología GRADE (Tabla 43) para cada una de las variables resultado priorizadas, puntuando y clasificando los datos en tres estratos: "No riesgo de sesgo"(0), "Serio riesgo de sesgo" (-1) "Muy serio riesgo de sesgo" (-2).

Tabla 43: Dimensiones valoradas en la metodología GRADE

1. Las limitaciones en el diseño o en la ejecución de los estudios
2. Heterogeneidad no explicada o inconsistencia de los resultados
3. Evidencia indirecta o falta de direccionalidad de las pruebas.
4. Imprecisión de los resultados.
5. Alta probabilidad de sesgo de publicación.

Las dimensiones a evaluar y los criterios de evaluación fueron:

a. Limitaciones en el diseño: Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

- Ausencia de ocultación de la asignación.
- Ausencia de enmascaramiento, en particular si las variables son subjetivas y su evaluación es muy propensa al sesgo.
- Falta de seguimiento de un número importante de participantes.
- Falta de cumplimiento de un análisis por intención de tratar.
- Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio.
- Imposibilidad de describir las variables para las que no se observó un efecto.

En nuestro estudio se siguieron los siguientes criterios: con limitaciones se bajaría un nivel. Con serias limitaciones se bajarían 2 niveles.

b. Inconsistencia o heterogeneidad : Falta de coherencia de los resultados: Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios para reducir la calidad de la evidencia por inconsistencia:

- Escasa magnitud del efecto (pocos casos y/o pocos eventos).
- Los intervalos de confianza son muy amplios (incertidumbre sobre la magnitud del efecto, tanto de los beneficios como de los riesgos).
- La significación estadística (test de heterogeneidad), I^2 no es correcta.

En el caso de encontrar inconsistencia, se buscaría una explicación en base a:

- Pacientes.
- Intervenciones.
- Resultados.
- Métodos.

En nuestro estudio se siguieron los siguientes criterios: Si existiese inconsistencia importante se bajaría el nivel 1 punto.

En el Manual Cochrane [78] especifica los criterios para valorar la heterogeneidad, aunque afirma que establecer umbrales para la interpretación de I^2 puede confundir, ya que la importancia de la inconsistencia depende de varios factores. Una guía aproximada para su interpretación es la siguiente:

- 0% al 40%: pudiera no ser importante
- 30% al 60%: puede representar heterogeneidad moderada
- 50% a 90%: puede representar heterogeneidad significativa
- 75% al 100%: heterogeneidad considerable.

Afirman que la importancia del valor de I^2 observado depende de la magnitud y dirección de los efectos y de la fuerza de los tests de heterogeneidad (por ejemplo el valor de p de la prueba de ji cuadrado, o un intervalo de confianza para I^2).

c. Carácter indirecto de la evidencia: Se refiere a la obtención de resultados de estudios que comparen dos fármacos con un placebo, por separado. Estos ensayos permiten hacer comparaciones indirectas de la magnitud del efecto de ambos fármacos pero esta evidencia es de menor calidad que la que habría proporcionado una comparación directa entre ellos. También se clasifica como carácter indirecto de la evidencia si los estudios que se incluyen presentan diferencias importantes en lo que se refiere a la población, la intervención, la comparación de la intervención y el resultado de interés.

En nuestro estudio se siguieron los siguientes criterios: Si existiese incertidumbre bajaríamos un nivel; si la incertidumbre fuera importante bajaríamos dos niveles.

d. Sesgo de publicación: Para detectar posibles sesgos de publicación se utilizaron las gráficas del tipo embudo (*Funnel plot*).

En nuestro estudio decidimos que se evaluaría la probabilidad del sesgo de publicación por la construcción de este tipo de gráficos en embudo. Si hubiera fuerte evidencia de sesgo bajaríamos la puntuación un nivel.

e. Imprecisión: Se refiere a estudios con un número relativamente reducido de pacientes y pocos acontecimientos, con intervalos de confianza amplios, en los que la calidad de la evidencia debe ser valorada con menor puntuación.

El Manual de Ayuda del programa Grade Pro® [88] en su capitulo dedicado a la imprecisión en las revisiones sistemáticas para resultados dicotómicos, así como en otras publicaciones del grupo GRADE[99] [100] se específica lo siguiente: "Se debe considerar disminuir un grado en la calidad de la evidencia por imprecisión si ocurre una de las siguientes razones":

1. El tamaño de la muestra acumulada n alcance el "Tamaño optimo de información" *Optimal Information side* (OIS) definido como el número de participantes calculado para un ensayo convencional y/o que el número total de eventos sea menor del valor umbral de 300 [98].

2.- El intervalo de confianza del 95% del meta-análisis muestre el no efecto o un efecto beneficio apreciable o daño apreciable pero la que la reducción relativa del riesgo (RRR) o el incremento del riesgo relativo (RRI) supere el umbral del 25%.[88]

A esta última regla para el criterio del Intervalo de confianza, hay una excepción en la imprecisión: Cuando el número de eventos es muy bajo, el intervalo de confianza del 95% de los Riesgos Relativos (RR) puede ser muy amplio, pero el intervalo de confianza del 95% de efectos absolutos puede ser estrecho. En tales circunstancias si los tamaños muestrales son suficientemente grandes es probable que sea inadecuado evaluarlo como impreciso y no se debe disminuir la calidad de la evidencia por imprecisión.

Siguiendo la metodología publicada por Pogue[98], para calcular el OIS de un resultado con variables dicotómicos, como es el caso de este meta-análisis son necesarios los siguientes datos[88]:

- Probabilidad de detectar un falso efecto: error tipo I (α = 0,05).
- Probabilidad de detectar un efecto real: poder estadístico o error tipo II (β= 0,20).
- Reducción del Riesgo relativo (RRR) o incremento del Riesgo relativo alrededor de un 25%: Se calcula con la formula siguiente RRR o IRR= (1-RR) x 100
- La tasa de eventos del grupo control o CER (*Control group event rate*) o Riesgo del grupo control o riesgo basal o el riesgo observado de eventos en el grupo control. Se calcula dividiendo el número de personas en las que ocurrió el evento en el grupo control por el número de participantes del grupo control. GRADE sugiere utilizar la mediana de los ensayos disponibles, o la tasa de un ensayo dominante, si es que existe

5.10.2.1 Cálculo del número total de eventos necesarios

El tamaño óptimo de información (OIS) también se puede calcular mediante tablas. En las Figuras 9 y 10 se muestra la información para el cálculo del tamaño óptimo de la muestra requerida (OIS) calculado mediante la tasa de eventos del grupo control (CER) y en la Figura 10 para el calculo del numero total de eventos producidos en ambos caos para un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 y para varios porcentajes del RRR de 20%, 25% y 30%.

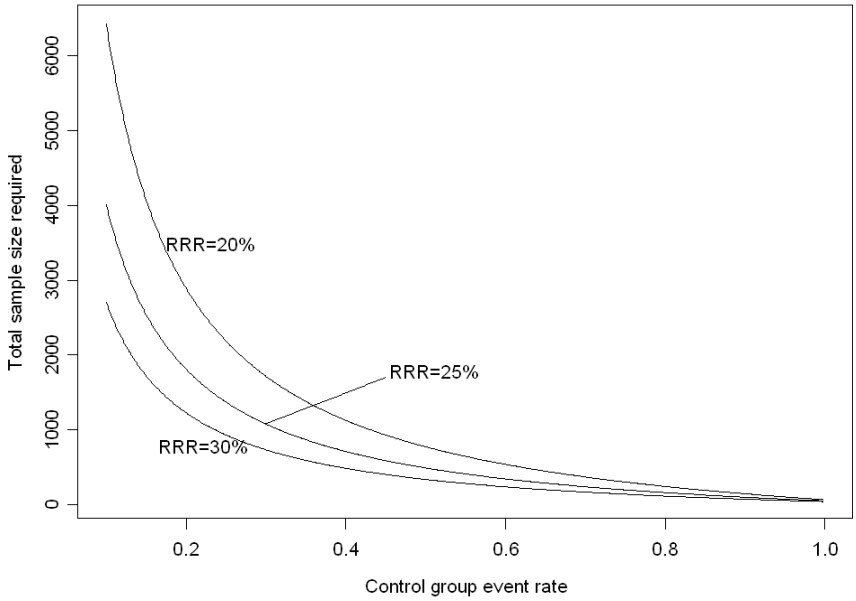


Figura 9: Información del tamaño óptimo de la muestra (OIS) para un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,2 , varias tasas de eventos en el grupo control, Control Group even rate (CER) y un RRR de 20%, 25% y 30%

Para cualquier línea de RRR elegida, es posible calcular el tamaño de la muestra requerido óptimo (OIS) conociendo la tasa de eventos en el grupo control (CER).

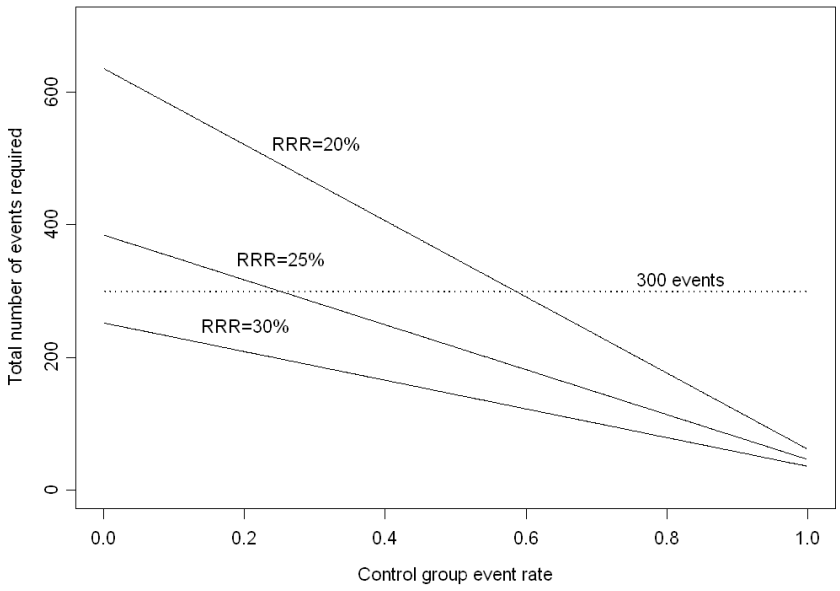


Figura 10: Información de número total de eventos producidos para un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,2, varias tasas de eventos en el grupo control (Control Group even rate CER) y un RRR de 20%, 25% y 30%

Para cualquier línea de RRR elegida, se cumple el criterio de tamaño de la muestra óptimo (OIS) si el tamaño calculado se encuentra por encima de la línea del umbral para considerar que no existe imprecisión, un número total de eventos mayor de 300 (valor umbral basado en la publicación que realizó Mueller) [(99)].

En nuestro estudio, a la hora de valorar el grado de imprecisión, seguimos los criterios de las publicaciones metodológicas del grupo GRADE [(100)]:

- Si se cumple el criterio OIS y el intervalo de confianza del 95% excluye el "no efecto" (es decir, el Intervalo de confianza del RR excluye 1) podemos considerar una precisión adecuada si el límite del IC 95% del RR no es menor de 0,75 ni superior a 1,25.

- ❖ Si el criterio de tamaño óptimo de la información (OIS) no se cumple y/o el número de eventos producidos esta por debajo de 300, se debe reducir la valoración de la precisión un grado.

- ❖ Si se cumple el criterio OIS (tamaño óptimo de la muestra) pero el intervalo de confianza del 95% no excluye el "no efecto" (es decir, el intervalo de confianza del RR contiene el 1) se debe disminuir un nivel de precisión.

- ❖ Si además el posible "beneficio apreciable" o del "perjuicio apreciable" puede ser importante, porque los limites del intervalo de confianza superan un incremento o reducción del 25% (RR ≤75 o RR ≥1.25), debe rebajarse un punto más.

A estas últimas reglas para el criterio del intervalo de confianza, hay una excepción en la imprecisión: Cuando el número de eventos es muy bajo, el IC 95% de los Riesgos Relativos (RR) puede ser muy amplio, pero el IC 95% de efectos absolutos puede ser estrecho. En tales circunstancias no se debe disminuir la calidad de la evidencia por

imprecisión si los tamaños muestrales son suficientemente grandes, (por lo menos 2.000, y tal vez 4.000 pacientes).

En este caso se puede aceptar como preciso un resultado cuya diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%, puesto que excluye una diferencia importante.

Resumiendo los criterios para valorar la precisión en revisiones sistemáticas son los siguientes:

1) No hay riesgo de sesgo. Precisión adecuada:

- El IC del 95% excluye un riesgo relativo (RR) de 1.
- El número total de eventos o la muestra de los pacientes superan el criterio OIS.
- El límite del IC 95% del RR no es menor de 0,75 ni superior a 1,25.

2) Serio Riesgo de sesgo. Imprecisión (-1):

- El número total de eventos o de los pacientes supera el criterio OIS.
- El IC del 95% incluye un RR de 1
- Además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable porque el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25.

3) Muy serio riesgo de sesgo. Imprecisión (-2):

- El número total de eventos o de los pacientes NO supera el criterio OIS.
- El IC del 95% incluye un RR de 1
- Además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25.

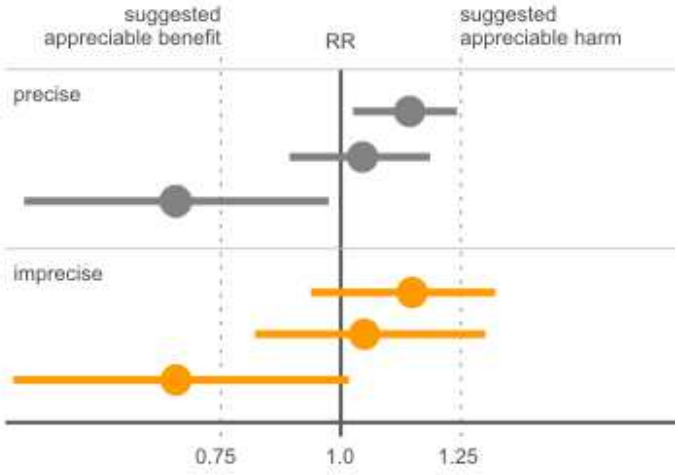


Figura 11: Ejemplo de resultados precisos e imprecisos según los criterios de límite del IC 95%

En la práctica la evaluación de los criterios que el sistema GRADE propone y la toma de decisiones son difíciles de tomar. El sistema GRADE exige convertir para cada dimensión, una apreciación subjetiva en un valor numérico: No riesgo de sesgo (0), Serio riesgo de sesgo (-1) y muy serio riesgo de sesgo (-2).

Existe la dificultad añadida de que el resultado final de esta valoración para cada variable desenlace debe corresponder al resumen de las valoraciones individuales de cada uno de los estudios que aportan resultados a dicha variable.

Además, algunas de las dimensiones que incorpora GRADE (diseño de los estudios fundamentalmente) ya han sido evaluadas en la fase anterior de evaluación de riesgo de sesgo para los estudios independientes.

5.10.3 Decisiones por consenso del equipo investigador

En la propuesta que se presenta a continuación se optó por crear "*ad hoc*" unos criterios que permitieran al equipo investigador puntuar de forma más objetiva y cuantitativa la calidad de cada variable desenlace priorizada, teniendo en cuenta los resultados de la

evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio de forma independiente realizado en la fase anterior mediante la metodología Cochrane.

En la Tabla 43 y 44 se describen estos criterios creados por el equipo investigador.

Toda la información obtenida fue incluida en un archivo del Programa Grade Pro® 3.6.1 de la Colaboración Cochrane [88] desde donde se obtuvieron las tablas de resumen incluidas en este estudio.

5.10.4 Representación gráfica de los resultados GRADE

Se realizó una tabla resumen de resultados o Summary of finfings (SOF) siguiendo las indicaciones del sistema GRADE, compilando toda la información obtenida en las distintas valoraciones catalogando la calidad como "muy baja" representada por ⊕OOO, "baja" representada por ⊕⊕OO, "moderada" ⊕⊕⊕O y "alta" ⊕⊕⊕⊕.

Con el fin de presentar los resultados de forma más sencilla y facilitar su interpretación, el equipo investigador diseño una representación gráfica de las puntaciones de la calidad obtenida para cada dimensión y cada estudio con un código de colores "muy baja" representada en rojo, "baja" representada en naranja , "moderada" en amarillo y "alta" en verde.

Tabla 44 (1): Criterios definidos por el equipo investigador para la evaluación de las dimensiones propuestas por GRADE

Dominio evaluado	Elemento a valorar	Criterios adoptados por el equipo evaluador
Cálculo de limitaciones en el diseño	- Se identifican los estudios que participan en el calculo de la variable desenlace evaluada - En segundo lugar, se contabilizan en la gráfica resumen de riesgo de sesgo de los estudios individuales que participan en el resultado de la variable desenlace, el número de dimensiones clasificadas como "bajo riesgo de sesgo", "alto riesgo de sesgo" y "riesgo poco claro"	• Se considera "NO riesgo de sesgo" cuando el número total de dimensiones clasificadas como "bajo riesgo de sesgo" (color verde) de los estudios que interviene en el resultado es >66,6 % • Se considera "serio riesgo de sesgo" (-1) cuando el número total de dimensiones clasificadas como "bajo riesgo de sesgo" (color verde) en los estudios que interviene en el resultado esta entre el 33,3 y 66,5 % • Se considera "muy serio riesgo de sesgo" (-2) cuando el número total de dimensiones clasificadas como "bajo riesgo de sesgo" (color verde) en los estudios que interviene en el resultado es <33,3%
Inconsistencia	Se valoraron los resultados del test de heterogeneidad (I^2), del test de ji cuadrado con sus grados de libertad y de su significación estadística en los datos proporcionados en el diagrama de bosque o *Forest Plot* obtenido en programa Rewman® 5.3 para cada variable analizada	• Se considera "NO riesgo de sesgo" cuando en la $I^2 \leq 30\%$. • Se considera "serio riesgo de sesgo" (-1) en el caso de que el porcentaje resultado de I^2 este entre el 31% y 50% • Se considera "muy serio riesgo de sesgo" (-2) cuando el número total de dominios con riesgo bajo es superior a 50%
Evidencia Indirecta	Se valoró la estructura de nuestra pregunta de investigación: ¿Hasta qué punto los pacientes, las intervenciones y las medidas de resultado de los estudios encontrados son similares a los pacientes definidos en nuestra pregunta de investigación?	• Se considera "NO riesgo de sesgo" cuando todos estudios responden a la pregunta de investigación PICO (los pacientes cumplen los criterios de selección, población, intervenciones y las medidas de resultado responden a nuestra pregunta) • Se considera "serio riesgo de sesgo" (-1) cuando el 25% de los estudios tienen alguna restricción en cuanto a la pregunta de investigación en lo referente a población, intervención, comparador, desenlaces, posible comparaciones indirectas o diferencias importantes en Pacientes, Intervenciones Resultados • Se considera "muy serio riesgo de sesgo" (-2) cuando más del 25% de los estudios tienen alguna restricción en cuanto a la pregunta de investigación en lo referente a población, intervención, comparador, desenlaces, posible comparaciones indirectas o diferencias importantes en Pacientes, Intervenciones Resultados

Tabla 44 (2): Criterios definidos por el equipo investigador para la evaluación de las dimensiones propuestas por GRADE

Dominio evaluado	Elemento a valorar	Criterios adoptados por el equipo evaluador
Imprecisión	Se calculan los tamaños óptimos de las muestras (OIS), el numero total de eventos , la tasa de eventos del grupo control CER y se valoran los intervalos de confianza de los resultados proporcionados en el diagrama de bosque o *Forest Plot* obtenido en programa Rewman® 5.3 para cada variable analizada. Además para valorar la posible excepción se calcularon los riesgos absolutos de las variables analizadas	• Se considera "NO riesgo de sesgo" o "Precisión adecuada" cuando cumpla los siguientes criterios : a) El IC del 95% excluye un riesgo relativo (RR) de 1 b) El número total de eventos supera 300 o el número de pacientes supera el criterio OIS • Se considera "serio riesgo de sesgo" (-1) Imprecisión cuando cumpla los siguientes criterios: a) El IC del 95% incluye un RR de 1 y además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25) b) E El número total de eventos supera 300 o el número de pacientes supera el criterio OIS • Se considera "muy serio riesgo de sesgo" (-2) Imprecisión cuando cumpla los siguientes criterios: a)El IC del 95% incluye un RR de 1,0 y además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25) b) El número total de eventos NO supera 300 o el número de pacientes NO supera el criterio OIS Excepción para el criterio del IC 95% en la imprecisión: Cuando las tasas de eventos en el grupo control son muy bajas, los IC 95% de los RR pueden ser muy anchos, en este caso si los tamaños muestrales son suficientemente grandes, es probable que sea inadecuado evaluarlo como impreciso. En este caso se puede aceptar como preciso un resultado cuya diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%, puesto que excluye una diferencia importante
Sesgo de publicación	Se obtuvieron Gráfica *Funnel Plot* de las variables incluidas	Teniendo en cuenta el resultado del *Funnel Plot* para la variable, se considerará "sin sesgo de publicación" o con "gran probabilidad de sesgo de publicación" (-1) analizando la figura obtenida en dicha gráfica se decide,mediante una aproximación visual del gráfico el posible riesgo de sesgo y su magnitud por consenso del grupo tras consulta con un experto
Duración del tratamiento	Tabla de estudios incluidos	Se consideró la duración media de los estudios que aportaban resultados a la variable desenlace para incorporarlos a la tabla resumen de los resultados (SOF) de GRADE

5.11. ANÁLISIS ADICIONALES

5.11.1 Análisis de subgrupos

Durante la fase de desarrollo del protocolo del estudio se valoró efectuar análisis de subgrupos con el fin de explorar posibles diferencias en el efecto de la aspirina. Inicialmente se proyectó incluir los siguientes criterios:

1. Tipo de intervención y/o medicación.
2. Género.
3. Dosis de aspirina: baja, media, alta.
4. Grupos de edad.
5. Duración de la intervención en años.
6. Diferencias en el tiempo de diagnóstico de la enfermedad.
7. Afectación microvascular (retinopatía, nefropatía o neuropatía).
8. Ensayos clínicos aleatorios esponsorizados por la industria o realizados por personas o instituciones independientes.

En la Tabla 45 se muestran los factores que finalmente fue posible realizar en el análisis de subgrupos con los datos obtenidos de los ensayos clínicos encontrados.

Tabla 45: Criterios para realizar el análisis de subgrupos

Subgrupo
Hombres ≤50%
Hombres >50%
Dosis aspirina ≤100 mg/d o ≤200 mg/d alternos
Dosis aspirina >100 mg/d o >200 mg/d alternos
Duración ≤ 5años
Duración >5años
Tratamiento aspirina y antioxidantes
Tratamiento con aspirina sin antioxidante

5.11.2 Análisis de sensibilidad

Cuando en un meta-análisis se encuentre heterogeneidad y existan dudas sobre la magnitud de la influencia que los estudios más pequeños hayan podido producir en los resultados globales, la Colaboración Cochrane[78] recomienda que se comparen las estimaciones del efecto de la intervención con los modelos de efectos fijos y aleatorios.

Cuando no hay heterogeneidad, las estimaciones utilizando el modelo de efectos aleatorios, son similares al modelo de efectos fijos y los estudios pequeños tiene poco efecto sobre la estimación global de la intervención. Pero si existe heterogeneidad, la estimación utilizando el modelo de efectos aleatorios es más beneficiosa. En este caso, es necesario valorar si los estudios más grandes se realizaron con mayor rigor metodológico y por lo tanto, limitar los resultados a este tipo de estudios o si por el contrario, es razonable concluir que la intervención fue más efectiva en los estudios más pequeños.

En nuestro estudio consideramos la posibilidad de encontrar estudios pequeños y más antiguos que podrían haber sido realizados con una metodología menos rigurosa (mayor riesgo de sesgo)

Por esta razón consideramos necesario realizar un análisis de sensibilidad para explorar en que medida podría afectar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en los resultados. Se valoró el análisis de sensibilidad del subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo.

Por otro lado y dado que en presencia de heterogeneidad el efecto de estudios de menor tamaño resulta más beneficioso al utilizar el modelo de efectos aleatorios, consideramos realizar un análisis de sensibilidad comparando los resultados del meta-análisis obtenidos con el método de efectos aleatorios con el del modelo de efectos fijos (Tabla 46).

Tabla 46: Subgrupos incluidos en el análisis de sensibilidad

Subgrupo
Bajo riesgo de sesgo
Comparar efectos fijos y efectos aleatórios

Dado que el modelo utilizado en el meta-análisis fue el de efectos aleatorios con el método de Mantel-Haenszel, en el análisis de sensibilidad comparando con el modelo de efectos fijos, el método fue el mismo, el de Mantel-Haenszel puesto que pensamos que es más coherente comparar con el mismo método.

5.12 FINANCIACIÓN.

Este estudio fue financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias en la Acción Estratégica en Salud del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011 PI08/90771 .

6

RESULTADOS

6.-RESULTADOS

6.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

6.1.1 Estrategia de búsqueda

En la Tabla 47 se recoge información sobre el número de citas bibliográficas localizadas por cada base de datos en 2015. Como se ha comentado, se utilizo el software EROS® para facilitar la fase de selección de artículos. En la Tabla 48 se recogen las referencias encontradas en la búsqueda manual, no incluidas en el archivo del programa EROS®.

En total se localizaron 4.093 estudios. En la Figura 12 se presenta el diagrama de flujo del estudio donde se resume el procedimiento de selección de estudios.

Tabla 47: Referencias obtenidas según base de datos

Base de Datos	Número de referencias obtenidas antes de eliminar duplicados
MEDLINE	1558
EMBASE	671
Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS)	26
Web of Science (WoS) dentro de su colección principal se ha limitado la búsqueda a Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S)	1186
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud IBECS	48
Dialnet	19
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	426
Health Technology Assessment (HTA)	0
Registro de la Metodología Cochrane (CMR)	0
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)	1
The Australian New Zeland Clinical Trials Registry (ANZCTR)	0
Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos	0
ISRCTN Registry	0
OPensigle (antiguo Opengray)	4
TOTAL	3939

Tabla 48: Referencias obtenidas en la búsqueda manual

Base de Datos	Número de referencias obtenidas antes de eliminar duplicados
MEDES	7
ClinicalTrials.gov	20
International Clinical Trials Registry Platform, ICTRP-WHO	23
Narcis	5
Clinical Trials Listing Service	89
University hospital Medical Information Network (UMIN)	5
Greynet (NARCIS)	5
TOTAL	154

De 4.093 estudios potenciales identificados en la estrategia de búsqueda (3.939 incluidos a través del programa EROS® y 154 manuales) fueron eliminados 206 duplicados y 3.843 por no cumplir los criterios de inclusión revisión por pares de título y abstract.

Fueron incluidos 4 estudios identificados a través de fuentes secundarias. Se revisaron 48 ensayos clínicos a texto completo. De ellos, se excluyeron 42 por las siguientes causas:

- Ensayos clínicos subanálisis de otros estudios (n=6)
- Publicación duplicada (n=3)
- Estudios en marcha (n=5)
- No resultados independientes Diabetes (n=3)
- No tratamiento con aspirina (1)
- Pacientes en prevención secundaria (n=3)
- Publicación Baseline de otros ensayos (n=3)
- Meta-análisis (14)
- Duplicados (4)

Finalmente SEIS ensayos clínicos fueron finalmente incluidos en el estudio con un total de pacientes con DM (en grupo de intervención con aspirina y en el grupo de no aspirina).

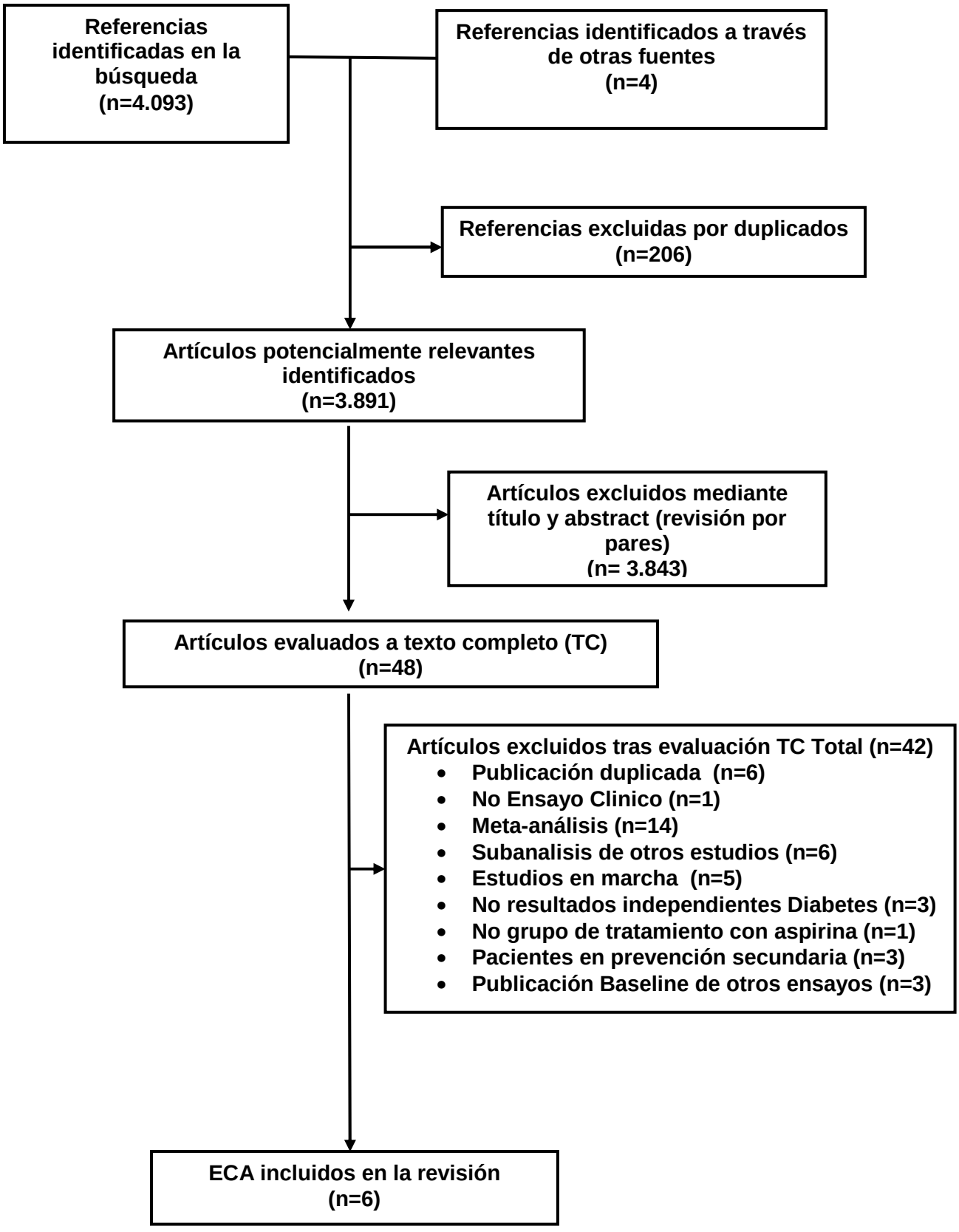


Figura 12: Diagrama de flujo. Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2015

6.1.2 Resultados de la fase de selección de título y abstract (EROS®)

Una vez realizada la clasificación de las citas bibliográficas en el programa EROS® [94] se extrajeron las tablas de resultados

La clasificación total final de referencias fue:

- Referencias incluidas en EROS ® sin duplicados: 3.735
- Incluidos en fase de título y abstract: 44
- Excluidos: 3.691

Los resultados se resumen en la Figura 13.

Estado	Art. Asignados	Consenso	Sólo clasificado por el co-revisor	Sólo clasificado por mi	Disenso	No clasificados	Incluidos	Excluidos	Pendiente
Tamizaje por Título/Resumen	3735	3735	0	0	0	0	44	3691	0% 0 / 3735
Evaluación por Texto completo	0	0	0	0	0	0	0	0	0% 0 / 0
Evaluación de Calidad	0	---	---	---	---	---	---	---	---

Figura 13: Resumen del proceso de selección de título y abstract en EROS®

El programa facilita también tablas con información del proceso pormenorizado para cada revisor.

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos en las dos oleadas de búsqueda realizadas en los años 2009 , 2013 y 2015 fueron los siguientes, Tabla 49

1. **POPADAD,** 2008
Autor: Belch, MacCuish Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group Royal College of Physicians Edinburgh.
Título: 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.

2. PHS, 1989
Autor: Steering Commitee of the physicians health study research group.
Título: Final report on the aspirin componenet of the ongoing physicians health study.

3**- PPP,** 2003
Autor: Sacco M - PPP Collaborative Group.
Título: Primary Prevention of Cardiovascular Events with Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients.

4. **JPAD,** 2005
Autor: Ogawa, Hisao Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators.
Título: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women.

5. **WHS,** 2008
Autor: Ridker Paul M Ridker, M.D., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., David Gordon, M.A., J. Michael Gaziano, M.D., JoAnn E. Manson, M.D., Charles H. Hennekens, M.D., and Julie E. Buring, Sc.D.

Título: Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial. En la búsqueda de 2015 encontramos un sexto ensayo clínico publicado en 2014.

6. **JPPP**, 2014
Autor: Ikeda Y, Shimada K; Teramoto T; Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N.
Título: Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical.

Las características de cada uno de los estudios incluidos, en marcha, y excluidos se muestran en las Tablas 49 a 53.

En el Anexo 8 se exponen detalladamente otras características de los estudios incluidos:

- Escenario de realización de los estudios incluidos.
- Criterios de inclusión/exclusión.
- Otras características del diseño y los métodos utilizados.
- Características de calidad de los estudios incluidos.
- Otras características metodológicas de los estudios incluidos.

Tabla 49: Características generales de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Año	Autores	Título del estudio	Revista	País	Multicéntrico Sí/No	Sponsor
PHS	1989	Steering Commitee of the physicians health study research group	Final report on the aspirin componenet of the ongoing physicians health study	N J Medicine 1989,321;3:129	USA	Asociados a la American Medical Asociation	Subvencionado por (HL-26490, HL-34595, CA-34944, and CA-40360) National Institute of Health
PPP	2003	Sacco M - PPP Collaborative Group	Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients	DIABETES CARE, Volumen 26, Number 12, December 2003	Italia	Multicéntrico	Beca de formación de Bayer para gastos de coordinación (Pg 3.270)
WHS	2005	Ridker Paul M Ridker, M.D., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., David Gordon, M.A., J. Michael Gaziano, M.D., JoAnn E. Manson, M.D., Charles H. Hennekens, M.D., and Julie E. Buring, Sc.D.	A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women	Engl J Med 2005;352:1293-304.	No lo indica de forma específica (USA en otros meta-análisis)	No lo especifica	El estudio fue subvencionado por el (HL-43851 and CA-47988) from the National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Cancer Institute, Bethesda, Md. Aspirin y aspirin placebo fue proporcionado por Bayer HealthCare.
JPAD	2008	Ogawa, Hisao Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators	Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes A Randomized Controlled Trial	JAMA, 2008;300(18);2134 November 12,	Japón	Multicéntrico (163 instituciones de Japón)	El estudio fue subvencionado por el Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
POPADAD	2008	Belch, MACcuish Arterial Disease and Diabetes Study Group, Diabetes Registry Group Royal College of Physicians Edinburgh	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	UK-Scotland	Multicéntrico	El estudio fue subvencionado por The UK Medical Research Council
JPPP	2014	Ikeda Y, Shimada K; Teramoto T; Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, Sugawara M, Ando K, Murata M, Yokoyama K, Ishizuka N.	Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial FREE	JAMA. 2014; 312(23):2510-2520.	Japón	Multicéntrico (1.007 clínicas de las 47 prefecturas de Japón)	El estudio fue subvencionado por Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare and the Waksman Foundation of Japan. Los comprimidos de recubrimiento entérico de 100 mg aspirina fueron proporcionados gratuitamente por Bayer Yakuhin.

Tabla 50 (1): Características más importantes de los estudios incluidos

	PHS	PPP	WHS	JPAD	POPADAD	JPPP
Estudio/Lugar	USA, 1989	Italia, 2003	USA, 2005	Japan, 2008	UK-Scotland,2008	Japón, 2014
Diseño	Ensayo clínico aleatorio abierto Diseño factorial 2x2 con 4 grupos	Ensayo Clínico randomizado aleatorio Abierto con diseño factorial dos x dos, abierto	Ensayo clínico aleatorio controlado Doble ciego Diseño factorial 2x2 con 4 grupos de tratamiento:	Ensayo Clínico prospectivo randomizado controlado abierto con ciego en la evaluación del resultado o end-point	Ensayo clínico aleatorio controlado Doble ciego de diseño Factorial 2x2	Ensayo Clínico randomizado de grupos paralelos y abierto
Dosis de Tratamiento activo	Aspirina 325 mg cada dos días + b caroteno o Placebo versus Placebo + b caroteno o Placebo	Aspirina (100 mg/d) con o sin Vitamin E versus No aspirina con o sin Vitamin E	Aspirina 100 mg cada dos días + Vitamina E o placebo vs Placebo + Vitamin E o Placebo	Aspirina 81 o 100 mg/d versus no aspirina	Aspirina 100 mg/d + Placebo o Antioxidante versus Placebo + Antioxidante o placebo	Aspirina 100 mg/dia en tabletas con cubierta entérica + tratamiento habitual del paciente
Tratamiento control y/o tratamiento acompañante	Betacaroteno 50 mg (cada dos días)	Vitamin E (300 mg/d)	Vitamin E (600 IU cada dos días)	Ninguno	Capsula con Antioxidante α-tocopherol 200 mg + acido ascorbico 100 mg + hydrochlorida de pyridoxina 25 mg, sulfato de zinc 10 mg, nicotinamide 10 mg, lecitina 9,4 mg, y sodium selenite 0,8 mg (pág. 3)	Tratamiento habitual del paciente
Nº Total diabéticos Participantes y por Rama	N=533 Grupo aspirina: 275 Grupo Placebo 258	N=1031 Grupo aspirina:519 Grupo no aspirina 512	N=1037 [b] Grupo aspirina: 538 Grupo no aspirina 499	N= 2539 Grupo aspirina: 1.262 Grupo No aspirina:1.277	N=1276 Grupo aspirina 638 Grupo no aspirina: 638	N=1037 [b] Grupo aspirina:538 Grupo no aspirina: 499
Tipo Diabéticos	Diabéticos tipo 1 y 2 Primary prevention CV disease	Diabéticos tipo 2	Diabéticos tipo 1 y 2	Diabéticos tipo 2[a]	Diabéticos tipo 1 y 2[a]	No especifica
Tipo de Prevención	Prevención Primaria de enfermedad cardiovascular	Prevención Primaria	Prevención Primaria de enfermedad cardiovascular	Prevención Primaria	Prevención Primaria, incluyendo la enfermedad vascular periférica asintomática	Prevención Primaria
Hombres (%)	100%	48,2I0%	0% (100% Mujeres)	54,60%	44%	42%

(a) El 100% de los pacientes incluidos en el estudio eran diabéticos
(b) Dato estimado a partir de los porcentajes de pacientes diabéticos incluidos en cada grupo que aporta el estudio.

Tabla 50 (2): Características más importantes de los estudios incluidos

	JPAD	POPADAD	PPP	WHS	PHS	JPPP
Edad [(c)]	Mean, (SD): Grupo aspirina 65 (10) no aspirina 64 (10)	Grupo aspirina: 341 > o = 60 años 297 < 60 años Grupo no aspirina 323 > o = 60 años 315 < 60 años	Mean, (SD):En diabéticos Totales 64,2 (7,5)	Entre los criterios de inclusión figura pacientes > 45 años. No se aporta el dato específicamente para diabéticas	Entre los criterios de inclusión figura pacientes rango de 40-84 años. No se aporta específicamente para diabéticos	Adultos
Duración del seguimiento	Media de seguimiento de 4,37 años	Media total 6,7 años	La media de duración del tratamiento fue de 3,6 años (2,7–4,2) para pacientes diabéticos. Después de una media de 3,7 años, el ensayo fue interrumpido prematuramente	La mediana de duración 10,1 años (el estudio no aporta datos específicos para diabéticas)	La media de duración fue de 60,2 meses (45,8-77)	Entre los criterios de inclusión figura pacientes rango de 60-85 años. No se aporta específicamente para diabéticos Después de una media de 5,02 años (4,55-5,33) años, el ensayo fue interrumpido prematuramente basado en la probable inutilidad de la intervención

(b) Dada la heterogeneidad en la forma de presentación de los datos relacionados con la edad en los distintos estudios, se presenta el resultado tal cual aparece publicado.

Tabla 51 (1): Características de los estudios en marcha "*on going*"

Nombre estudio	Diseño	Objetivo	Participantes	Intervenciones	Desenlaces	Fechas	Contacto
ACCEPT-D Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D):	Ensayo clínico aleatorio Grupos paralelos abierto Enmascaramiento de la evaluación mediante probe	Evaluar la eficacia de la aspirina en dosis bajas(100 mg/día) en la prevención de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos sin enfermedad vascular clínicamente manifiesta y candidato para el tratamiento con estatinas	Pacientes de ambos sexos sin enfermedad vascular clínicamente manifiesta ≥ 50 años con diagnóstico de diabetes tipo 1 o tipo 2, que ya están en tratamiento con estatinas o candidato a iniciar el tratamiento (LDL-colesterol> = 100 mg / dL persistente después de 3 meses de asesoramiento dietético). En total, 5.170 pacientes serán inscritos	100 mg/d de aspirina Los pacientes elegibles serán asignados al azar para recibir aspirina + simvastatina o simvastatina sola. Se llevará a cabo el estudio por especialistas en diabetes y los médicos generales	Eventos cardiovasculares: muerte cardiovascular, infarto de miocardio mortal, ictus no mortal y hospitalización por causas cardiovasculares (síndrome coronario agudo, ataque isquémico transitorio, no sobre procedimientos de revascularización planificadas, enfermedad vascular periférica). Se necesitan 515 eventos para detectar una reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores de 25% (alfa = 0,05; 1-beta = 0,90).	Registrado en 2007	http://www.trialresultscenter.org/study8830-ACCEPT-D.htm.
ASCEND *A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes*	Ensayo clínico aleatorio Grupos paralelos ciego	Determinar si 100 mg de aspirina y/o 1 gramo diario de ácidos grasos omega-3 reduce los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes sin enfermedad cardiovascular (sin eventos adversos o sangrado significativo)	Reclutando a 15.000 personas con diabetes (tipo 1 o tipo 2) sin enfermedad vascular	Aspirina y ácidos grasos omega-3 en la diabetes. 100 mg al día o placebo y cápsulas que contienen 1 gramo ácidos grasos omega-3 ("pescado aceites") de forma natural o cápsulas de placebo que contienen aceite de oliva	Infarto de miocardio mortal, ictus no mortal muerte por enfermedqad vascular excluido la confirmación de hemorragia cerebral	Comenzó en 2004 hasta finales de 2017	https://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/about_pro_aims.htm
ASPREE Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly: A randomized, controlled trial	Ensayo clínico aleatorio Doble ciego controlado con placebo	El objetivo secundario es determinar si dosis bajas de aspirina es efectivo par reducir la muerte, las enfermedades cardiovasculares, la demencia y el deterioro cognitivo, el cáncer , depresión, discapacidad física y no aumenta los episodios de desangrado	Pacientes mayores de 65 años sin enfermedad cardiovascular previa 19.000 participan en Estados Unidos y Australia	100 mg aspirina con cubierta entérica o placebo	Todas las causas de mortalidad, eventos cardiovasculares mortales, incluyendo enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular, demencia, cáncer y otras variables	5 años Desde Diciembre de 2014 hasta 2018	http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714413001651

Tabla 51 (2): Características de los estudios en marcha "*on going*"

Nombre estudio	Diseño	Objetivo	Participantes	Intervenciones	Desenlaces	Fechas	Contacto
Fish Oil and Aspirin with Type 2 Diabetes The effects of aspirin and fish oil consumption on lysophosphatidylcholines and lysophosphatidic acids and their correlates with platelet aggregation in adults with diabetes mellitus	Ensayo clínico No aleatorizado Open label	Conocer los efectos de la combinación de aspirina con suplementos de EPA + DHA en la función de las plaquetas y el metabolismo lisofosfolípido en personas con diabetes mellitus tipo 2 Conocer si Ácidos grasos omega-3 mejoran la capacidad de una aspirina para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular en los pacientes con diabetes mellitus	Pacientes diabéticos de ambos sexos de 40 a 80 años sin historia d enfermedad cardiovascular	Suplementos dietéticos de aceite de oliva y aspirina	Efecto de la función plaquetaria se midió con la aspirina sola y 4 horas más tarde, después de la ingestión de aceite de pescado.	Comenzó 2010 último reclutado 2013	http://columbiaelixr.appspot.com/cluster_gov?/ct2/show/NCT01181882
A randomized double-blind placebo-controlled trial for evaluation of a polycap, low dose aspirin and vitamin D supplementation in primary prevention- The International Polycap study 3 (TIPS 3)	Ensayo clínico aleatorio Doble ciego controlado Con placebo	Para determinar si la Polipildora reduce el riesgo cardiovascular y para determinar si la aspirina reduce el riesgo cardiovasculares y cánceres en comparación con su placebo	Hombres mayores de 55 años y mujeres mayores de 60 con mas de 10% de riesgo cardiovascular hipertensión, diabetes mellitus o hipercolesterolemia	Polipildora compuesta por Tiacida 25mg, Atenolol 100mg, Ramipril 10mg, Simvastatina 40 mg, Aspirin 75mg Vitamin D 60,000 versus Placebo	Muerte por causa cardiovascular, accidente cerebrovascular no mortal, Infarto de miocardio no mortal	Comenzó en 2012	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4413

Tabla 52 (1): Características de los estudios excluidos:

Estudio	Diseño	Cita Bibliografica	Causa de exclusión
BMD 1988	ECA	Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J (Clin Res Ed) 1988 Jan 30;296(6618):313 316.	NO Resultados para pacientes diabéticos (Localizado en fuentes 2º)
HOT 1994	ECA	Hansson L, Zanchetti A. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study Patient characteristics: Randomization, risk profiles, and early blood pressure results. Blood Press 1994;3(5):322 327.	Criterios de Inclusión y Resultados No pacientes en Prevención Primaria
HOT 1998	ECA	Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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(9118):1755 1762.	Criterios de Inclusión y Resultados No pacientes en Prevención Primaria
HOT 1999	ECA	Mallion J, Benkritly A, Hansson L, Zanchetti A. Effect of intensive antihypertensive treatment and acetyl salicylic acid in low dose in hypertensive patients: HOT study (Hypertension Optimal Treatment). Arch Mal Coeur Vaiss 1999;92(8):1073 1078.	Criterios de inclusión Prevención Secundaria Publicación del mismo trabajo en revista francesa
ETDRS 7 1991	ECA	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7. Ophthalmology 1991;98(5):741756.	Criterios de inclusión Prevencion secundaria en Características basales
ETDRS 14 1992	ECA	Kassoff F. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. JAMA. 1992;268(10):1292-1300	Criterios de inclusión Prevención primaria y secundaria Pacientes Diabéticos tipo 1 y 2
ETDRS 27 2005	ECA	Cusick M, Meleth AD, Agron E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. Diabetes Care 2005 Mar;28(3):617 625.	Criterios de inclusión Pacientes en prevención secundaria y Diabéticos tipo 1 y 2
De Gaetano 2001	ECA	De Gaetano G C ollaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet Lond Engl. 13 de enero de 2001;357(9250):89-95	Resultados Estudio PPP en Población General pero sin resultados exclusivos de diabéticos
CHARISMA 2005	Review	Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: Baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J. 9 de enero de 2005;150(3):401.e1-401.e7.	Artículo de Baseline del estudio CHARISMA
CHARISMA 2006	ECA	Clopidogrel plus aspirin did not differ from aspirin alone for reducing MI, stroke, and CV death in high risk atherothrombosis Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706–17.	Artículo de Baseline del estudio CHARISMA

ECA: Ensayo clínico controlado y aleatorizado
Review: Artículo de revisión

Tabla 52 (2): Características de los estudios excluidos

Estudio	Diseño	Cita Bibliografica	Causa de exclusión
CHARISMA 2009	ECA	Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). Am J Cardiol 2009 May 15;103(10):13591363.	Criterios de inclusión Población general incluye diabéticos intervención prevención secundaria clopidrogrel + aspirina vs aspirina +placebo
CLIPS 2007	ECA	Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double blind trial. J Intern Med 2007 Mar;261(3):276 284.	Criterios de inclusión PREVENCIÓN SECUNDARIA Pacientes con claudicación intermitente sintomática o asintomáticos con ITC<0,85 Incluye 75 % DM pero no da resultados independientes en Diabéticos
Naoan 2009	ECA	Huang Z, Huang S, Liang M, Liu L, Huang Z. Evaluation of intervenient effects of Naoan capsule on patients with high risk of stroke. Chin J Cerebrovasc Dis 2009;6(1):19 23.	Resultados: NO datos de pacientes diabéticos
AAAT 2010	ECA	Fowkes FGR. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index;A Randomized Controlled ; AAAT JAMA. 2010;303(9):841	Resultados: Incluye solo un 3% de diabéticos y no incluye resultados separados para los diabéticos
Okada 2011	ECA	Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, et al. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. Diabetes Care. junio de 2011;34(6):1277-83	Subanálisis de JPAD
Ogawa 2011	ECA	Ogawa H. [Series, clinical study from Japan and its reflections; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial]. Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med [Internet]. 10 de enero de 2011 [citado 12 de octubre de 2015];100(1). Recuperado a partir de: http://kumamoto.pure.elsevier.com/en/publications/series-clinical-study-from-japan-and-its-reflections-japanese-primary-prevention-of-atherosclerosis-with-aspirin-for-diabetes-jpad-trial(2f14544d-faae-45d7-ae72-2df103d7457e).html	Subanálisis de JPAD
Saito 2011	ECA	Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, et al. Low-Dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Reduced Glomerular Filtration Rate: Subanalysis from the JPAD trial. Diabetes Care. 2011;34(2):280-5.	Subanálisis de JPAD
Soejima 2012	ECA	Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Uemura S, et al. Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2012;76(6):1526-32.	Subanálisis de JPAD
Okada 2013	ECA	Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2013;77(12):3023-8.	Subanálisis de JPAD
Ikeda 2015	ECA	Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years of Older With Atherosclerotic Risk-Factors: A Randomized Clinical Trial. J Vasc Surg. abril de 2015;61(4):1099-100.	Subanálisis del JPAD Publicación Duplicada
Desai 2015	NO ECA	Desai D, Ahmed H, Michos E Preventing, Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes:Use of Aspirin for Primary Prevention Curr Cardiol Rep (2015) 17:13 DOI 10.1007/s11886-015-0566-z	No es un ensayo clinico

6.3 VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Se recogieron los datos necesarios para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales. En el Anexo 9 se exponen los datos en dos tablas:

- Datos para analizar el riesgo de sesgo
- Otros datos para analizar el riesgo de sesgo

6.3.1 Tablas para la valoración de riesgo de sesgo siguiendo metodología Cochrane Risk of bias

En las tablas siguientes se expone el análisis pormenorizado de los siete dominios que permiten evaluar el riesgo de sesgo (*Risk of bias*) en cada uno de los ensayos clínicos seleccionados de forma individual aportando el argumento que sustenta cada una de las decisiones tomadas en el idioma original de la publicación, el inglés:

1. RANDOM SEQUENCE GENERATION: Generación de secuencia de aleatorizacin ALLOCATION CONCEALMENT: Ocultación de la asignación
3. BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL: Enmascaramiento de participantes y Personal BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados
5. INCOMPLETE OUTCOME DATA: Faltan datos de resultado o son incompletos
6. SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)
7. OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY:
    - Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio
    - Comparabilidad al inicio los grupos
    - Análisis por intención de tratar

Tabla 53 (1): Valoración de riesgo de sesgo POPADAD

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de selección	8.RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorización	**Bajo Riesgo**	Cita pág. 4: The allocation sequence used randomised permuted blocks of eight and was computer generated by the trial statisticians. Patients were randomly assigned to one of four treatment groups.	Randomización por bloques Los estadísticos utilizaron una secuencia de asignación al azar por bloques de ocho generados por ordenador. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento.
	9. ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Bajo Riesgo**	Cita pág. 4: To ensure allocation concealment an independent pharmacist packaged the drugs into numbered containers. Recruiting nurses dispensed the trial drugs on the day of randomisation, under the authority of the consultant or primary care doctor.	La aleatorización se hizo por una persona independiente (farmacéutico). Suponemos que los contenedores numerados eran idénticos en apariencia y que no permitían distinguir entre la intervención y el control. El tratamiento lo dispensaban enfermeras contratadas
Sesgo de realización	10. BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y Personal	**Bajo Riesgo**	Cita pág. 3: The placebo tablet and capsule were identical in appearance to the active tablet and capsule. Pág. 4: The participants, research nurses, and staff involved in providing care were blinded to group assignment.	Las tabletas y cápsulas de placebo eran idénticas en apariencia a las de tratamiento activo. Pág. 4: Los participantes, personal de enfermería y personal involucrado en la atención fueron enmascarados para la asignación
Sesgo de determinación	11. BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Bajo Riesgo**	Cita pág. 4: All primary and secundary end points were adjudicated on a blinded basis by the committee Cita pág. 6: Experienced research nurses collected the data, which were entered and analysed by the Medical Statistic Unit, University of Edinburgh	Todas las variables resultado primarias y secundarias se juzgaron de forma ciega por el Comité Enfermeras con experiencia en investigación recopilaron los datos, fueron analizados por la Unidad de Estadística Médica, Universidad de Edimburgo
Sesgo de deserción	12. INCOMPLETE OUTCOME DATA Faltan datos de resultado o son incompletos	**Bajo Riesgo**	NO PIERDEN PACIENTES PERO DEJAN DE TOMAR LA MEDICACIÓN (grupo aspirina y grupo placebo) 14% al final del 1º año, 50% a los 5º año Figura 1 pág. 2, las perdidas son pequeñas máximo 4 (N=250) vs 1 (N=279) vs 1 (N=206) vs 1 (N=275) en cada rama o aspirina 5 (N=539) vs no aspirina 2 (N=638) Se excluyen los fallecidos variable resultado del estudio	Pág. 8: The cumulative percentage of patients who stopped taking the tablets (aspirin or placebo) before they experienced the composite primary end point, died, moved abroad, withdrew consent, or completed the study was 14% by the end of one year. Thereafter withdrawal from trial therapy was fairly constant, leading to a cumulative rate of 50% after five years.

Tabla 53 (2): Valoración de riesgo de sesgo POPADAD

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de información	13. SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	Bajo Riesgo	Se informa de todos los resultado primarios y secundarios previamente especificados en los objetivos	
Otros sesgos	14. OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio los grupos Análisis por intención de tratar	Bajo Riesgo	Análisis por intención de tratar Cita pág. 6: Analyses were done on an intention to treat basis, with two tailed tests of significance used throughout Pág. 6: The treatment groups were similar for baseline characteristics (table 1)	

Tabla 54 (1): Valoración de riesgo de sesgo JPAD

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Jucio	Comentarios
Sesgo de selección	1. RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorizacin	**Bajo Riesgo**	The randomization was performed as nonstratified randomization from a random number table.The study center prepared the sealed envelopes withrandom assignments and distributed them by mail to the physicians in charge at the study sites	La generación de la secuencia parece adecuada (tabla de números aleatorios). Randomización no estratificada: se forman grupos o estratos y se randomizan los individuos que forman parte de cada grupo
	2. ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Bajo Riesgo**	The study center prepared the sealed envelopes with random assignments and distributed them by mail to the physicians in charge at the study sities	No se menciona ocultamiento de la secuencia aleatorización. Sobres cerrados, no se especifica si son opacos, están numerados secuencialmente o están cerrados. No claro. Parece que de manera centralizada se preparan los sobres sellados
Sesgo de realización	3. BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y personal	**Riesgo Incierto**	Prospective, randomized, open-label, controlled trial with blinded end-point "Open – label with blinded end-point assesment"	El estudio es abierto para pacientes y personal y enmascarado para el comité independiente que adjudica los eventos de interés
Sesgo de determinación	4. BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Bajo Riesgo**	"All potential primary end points, secondary end points, and adverse events were adjudicated by an independent committee on validation of data and events that was unaware of the group assignments" Cita pag 2140: the end-point classification was conducted by a blinded, independent committee on validation of data and events that was unaware of the group assignments	El estudio es abierto para pacientes y personal y enmascarado para el comité independiente que adjudica los eventos de interés
Sesgo de deserción	5. INCOMPLETE OUTCOME DATA Pérdidas Datos incompletos	**Riesgo Incierto**	A total of 193 patients were lost to follow-up, and data for those patients were censored at the day of last follow-up (97 en grupo aspirina y 96 en grupo no aspirina). -No se menciona cuáles son las causas de las pérdidas Cita Pag 2140. In the JPAD study, only 10% of patients in the aspirin group stopped this therapy by theendof the mean 4,37 years of follow-up	

Tabla 54 (2): Valoración de riesgo de sesgo JPAD

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Jucio	Comentarios
Sesgo de información	6.-SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	**Bajo Riesgo**	De todos los end point (primarios y secundarios) y los efectos adversos predefinidos se ofrece la información correspondiente. Sin embargo en el diseño del estudio nos dicen que los pacientes del grupo aspirina reciben 81 o 100 mg del fármaco. Los autores no explican por que dan dos dosis diferentes (ambas dosis bajas), y no dan resultados ni efectos adversos para cada una de las dosis de aspirina (se menciona siempre grupo aspirina). En realidad creo que este hecho no tiene "peso" como para puntuar "unclear")	No imprecisión, en eventos ateroescleróticos Nº absoluto (%) Hazart Ratio (IC 95%) p valor (tabla 2)
Otros sesgos	7.-OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio de los grupos Análisis por intención de tratar	**Riesgo Incierto**	Cita: "Because of the low event rate in our study was underpowered for demonstrating that aspirin had a significant effect on reducing total atherosclerotic events"	No interrupción prematura de los 1.262 pacientes randomizados a aspirina un 9,7% dejan de tomar aspirina (no se menciona la razón). Mientras que en el grupo no aspirina un 1,4% o bien recibe aspirina u otros antiagregantes Otro tema importante a comentar (pág. 2.138) es que los autores reconocen que el número de eventos que ocurrieron fue muy inferior a lo esperado y que este bajo índice de eventos resta poder al estudio para detectar un efecto beneficioso de aspirina.

Tabla 55 (1): Valoración de riesgo de sesgo PPP

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de selección	1.-RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorizacin	**Bajo Riesgo**	ASD Pg 3265 Treatment centrally assigned telephon verification correctness inclusion criteria with separate computer generated randomization table produced for each physician/center in random permuted-blocks of 12, allowing stratification by physician/center. Separate computer-generated randomisation table AP pg 90 ASD Pg 3265 Of the 1,031 diabetic patients enrolled, 519 were randomly assigned to receive 100 mg aspirin per day and 509 assigned to receive 300 mg vitamin E per day	Tabla de aleatorización generada por ordenador Según se especifica en el "articulo solo diabéticos" (ASD) del que obtenemos los datos de resultado para diabéticos, se trata de un estudio en paralelo del estudio principal publicado en el Articulo principal (AP) ASD pág. 3.265: "in parallel with the main trial, which was conducted in general practice, we also envolved 14 diabetes clinics with the aim of recruiting an additional sample of diabetic patients"
	2.-ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Bajo Riesgo**	Centrally assigned open-label clinical trial Centrally randomised. Telephone verification of the correctness of inclusión criteria. APPg.89 DM Pg 3265	Evaluación de resultados por un comité de expertos que no conocían la asignación de los pacientes a los grupos. En la discusión, los autores justifican que el diseño abierto no afecta a la interpretación de los resultados
Sesgo de realización	3.-BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y Personal	**Riesgo Incierto**	Centrally assigned open-label clinical trial Validation of the clinical events included in the main combined endpoint was assurred by an ad hoc committee of expert clinicians masked to the treatment assignment. Copies of physicians´and hospital records (amended so that reference to the randomly assigned treatment was concealed) and death certificates were reviewed by the committee for event validation according to who standard definition criteria. AP Pg 90 …the open design did not affect the interpretation of results. ASD Pg 3270	

Tabla 55 (1): Valoración de riesgo de sesgo PPP

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de determinación	4.-BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Bajo Riesgo**	AP Pg 90: Validation of the clinical events included in the main combined endpoint was assurred by an ad hoc committee of expert clinicians masked to the treatment assignment. Copies of physicians' and hospital records (amended so that reference to the randomly assigned treatment was concealed) and death certificates were reviewed by the committee for event validation according to WHO standard definition criteria.	El Comité de expertos que validó los eventos clínicos estaba enmascarado para el tratamiento asignado
Sesgo de deserción	5.-INCOMPLETE OUTCOME DATA Pérdidas Datos incompletos	**Riesgo Incierto**	AP pág. 91: Información insuficiente. El diagrama de flujo de pacientes se presenta para el estudio original no para el subestudio en DM. Por tanto, no tenemos información de cuántas pérdidas hay, en qué grupos y por qué razones. ASD pág. 3.266: At the end of study, 54 diabetic patients (11.9%) assigned to the control group were taking aspirin, whereas 135 (28.2%) assigned to aspirin had discontinued the treatment	
Sesgo de información	6.-SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	**Bajo Riesgo**	ASD pág. 3.269: En la Figura 2. Aparecen todos los resultados relevantes solo para pacientes diabéticos/no diabéticos. En el texto se incluyen algunos resultados importantes de seguridad	ASD pg 3269. En la Figura 2. En los resultados de TIA , en el grupo control aparece el nº de casos y su porcentaje: 10 (2,4%) Existir un error 10 casos representa el 1,95 % (2%) del grupo control (n=512) y aparece 2,4%. El % correcto es 2%

Tabla 55 (3): Valoración de riesgo de sesgo PPP

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Otros sesgos	7.-OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio los grupos Análisis por intención de tratar	**Alto Riesgo**	After a median follow-up of 3.7 years, main trial was prematurely stopped on ethical grounds when newly available evidence from other ECAS benefit aspirin in primary prevention " ASD pág. 3.265: Analyses were done according to the intention-to-treat principle." We originally planned to recruit 1600 participants and follow-up each for four years This would give 73% power to detect a 25% relative reduction in event rate and 89% power to detect a 30% reduction in event rate if only one treatment was effective"	NO CI pg 3. No distinguen entre DM1 y DM2. Aparece la media y DE basal por grupo de hgb gl. (pág. 5- Menor poder estadístico que el esperado (pág. 5). El estudio original se suspendió antes de tiempo porque apareció nueva evidencia procedente de otros estudios sobre el beneficio de aspirina en prevención primaria. Por este motivo incluso finalizó también la inclusión de diabéticos de las diabetic clinics. Pág. 3.265. Es decir, la decisión también afecta al subestudio en diabéticos a pesar de que el beneficio demostrado en los nuevos estudios no se puede extrapolar al subgrupo de DM. La finalización prematura del estudio conlleva imprecisión, ya que la muestra de diabéticos es menor que la estimada, el poder estadístico y el nº de eventos también disminuyen. El estudio en DM es un subestudio, un análisis de subgrupos. El objetivo del estudio original no se centra específicamente en diabéticos. Pág. 3.265: After the study was planned, we decided to specifically explore the effects of antiplatelet and antioxidant therapy in type 2 diabetic patients. For this purpose, in parallel with the main trial, which was conducted in general practice, we also involved 14 diabetes clinics with aim of recruiting and additional sample of diabetic patients. Es decir los pacientes tienen una doble procedencia: general practice y diabetic clinics. Desequilibrio basal en 3 aspectos: número de pacientes con 3 o más FR, nº pac con HTA y nº de pac con HCL entre los grupos (aspirina vs control). Los 3 son superiores para el grupo aspirina. Además, en la discusión (pág. 3.267) se hace alusión a que, según algunos autores, el efecto de la aspirina puede ser menor en pacientes con HTA o HCL. Algunas erratas en la figura 2 de resultados (TIA, revascularización). Se hace análisis por intención de tratar.

AP: Artículo Principal: Lancet 2001; 357: 89–95
ASD: Artículo solo diabéticos Diabetes Care, Volume 26, Number 12, december 2003

Tabla 56 (1): Valoración de riesgo de sesgo WHS

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Jucio	
Sesgo de selección	1.-RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorizacin	**Riesgo Incierto**	ADB pag 19 abstract: Were randomized in a 2x2 factorial design to one of four treatment groups: active aspirin and vitamin E placebo, aspirin placebo and active vitamin E, both active agents, or both placebos. ADB pag 21: The 39,876 willing and eligible women who were compliant during the run-in phase were stratified by 5-year age categories and randomized according to the 2x2x2 factorial design AP pag 1294 An total of 39,876 women were willing, eligible, and compliant during the run-in period and underwent randomization: 19,934 were assigned to receive aspirin and 19,942 to receive placebo.	La randomización se refiere a la Muestra Total, no se especifica para las diabéticas Solo indica que se realizó randomización, ni detalla el procedimiento en el artículo de resultados ni en el inicial
	2.-ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Riesgo Incierto**	Aunque se afirma que se realizó aleatorización no se especifica el método para ocultar la secuencia de aleatorización	
Sesgo de realización	3.-BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y Personal	**Bajo Riesgo**	ACB: double blind AP pág 1294 Study medications and end-point ascertainment were continued in a blinded fashion through the scheduled end of the trial	
Sesgo de determinación	4.-BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Bajo Riesgo**	AP pág 1294 Medical records were obtained for all women in whom a cardiovascular end point was reported to occur and were reviewed in a blinded fashion by an end-points committee of physicians.	

Tabla 56 (2): Valoración de riesgo de sesgo WHS

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Jucio	
Sesgo de deserción	5.-INCOMPLETE OUTCOME DATA Pérdidas Datos incompletos	**Riesgo Incierto**	Rates of follow-up with respect to morbidity and mortality were 97.2 percent complete and 99.4 percent complete, respectively. AP pág. 1.295: To examine compliant performed a sensitivity analysis in which follow- up data were censored woman reported having taken less than 2/3 of the study medication during previous year. Data were censored on women if started taking NSAIDs more 3 times month	Los datos que se aportan son para la Muestra Total no para el subgrupo de diabéticas. No se especifican las perdidas para cada una de las 4 ramas aspirina vs no aspirina AP: Tabla 3 de resultados pág. 1.300-1, el número total de pacientes con resultados es de 1.027, sin embargo en la tabla 1 las que inician el estudio son 1.037. No se especifica qué ocurrió con las 10 pacientes perdidas
Sesgo de información	6.-SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	**Bajo Riesgo**	AP: Tabla 3 pág. 1.300-1, se exponen resultados para variables principales, incluidos en el subgrupo de diabéticas, de forma separada (Grupo aspirina y grupo placebo)	
Otros sesgos	7.-OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio los grupos Análisis por intención de tratar	**Riesgo Incierto**	Pág. 22 ADB: A history of diabetes was reported by 2.6% of participants. AP pág. 1.295: All primary analyses were performed on an intention-to-treat basis.	Tabla 3 ADB pág. 25. La comparabilidad entre los grupos es desconocida. Solo aportan porcentaje de diabéticas en la muestra total y en cada grupo (AAS+Vit E 2,6%,AAS+PL 2,7%;PL+Vit E 2,6%,PL+PL 2,4%). No hay datos de otros FR ni características básicas No se especifica interrupción temprana No imprecisión RR (IC 95%) p valor Major events CV, stroke,Ischemia stroke y myocardial infarction (tabla 3)

ADB: Artículo de datos basales JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH & GENDER-BASED MEDICINE Volume 9, Number 1, 2000
AP : Artículo Principal N Engl J Med 2005;352:1293-304. AAS: aspirina

Tabla 57 (1): Valoración de riesgo de sesgo PHS

Tipo de sesgo	Dominio	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio
Sesgo de Selección	1.-RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorización	**Riesgo Incierto**	We randomized a total 22,071 physicians witin 5 years age group according to a 2x2 factorial design, using a computer-generated list of random numbers, to one of the 4 group (ADB: pag 151)	Los datos sobre la rendomización se refieren a a Muestra Total, pág. 131 Para el subgrupo de diabéticos únicamente se indica que se distribuyen en ambos grupos
	2.-ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Riesgo Incierto**	ARP pag 262: A total of 22,071 physicians were then randomized according to a two-by-two factorial design, with use of a computer-generated list of random numbers,	No especifica que métodos se utilizaron para mantener oculta la asignación de los participantes
Sesgo de realización	3.-BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y Personal	**Bajo Riesgo**	Double blind (ADB: pag 150) Follow randomization, participans received every six months for the first year and annually there after, a supply of monthly calendar pack containing white tablets (325 mg aspirin or placebo) supplied as Bufferin by Bristol Myers Products) for odd-numbered days (pag 151, ADB) ADB Pag 151: Recommended the early termination of the blinded aspirin component, primarily because of statistically extreme (P<.00001) reduction in the risk of myocardial infraction among those in the aspirin group	
Sesgo de determinación	4.-BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Bajo Riesgo**	AP 130: When a participant reported a relevant outcome event, written onsent for the review of his medical records was obtained. The information was requested from hospitals and responsible physicians. Reported diagnoses of cardiovascular disease or deaths were considered confirmed only after the examination of all vailable information by an End Points Committee of physicians had included two internist, a cardiologist, and a neurologist, all blinded to assigned treatment.	
Sesgo de deserción	5.-INCOMPLETE OUTCOME DATA Pérdidas Datos incompletos	**Alto Riesgo**	143 AFT pág 397: Compliance with assigned treatment, either aspirin and placebo, as measured by proportion of assigned treatment taken was high throughout and was over 85% in each group at the time of termination Follow up was 100% complete with respect to mortality (sigue)	A pesar de estas afirmaciones falta toda la información relativa al flujo de pacientes: abandonos, retiradas, motivos... SIGUE

Tabla 57 (2): Valoración de riesgo de sesgo PHS

Tipo de sesgo	Dominio	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio
Sesgo de deserción	5.-INCOMPLETE OUTCOME DATA Pérdidas Datos incompletos	**Alto Riesgo**	and 99.7% for morbility Solo se especifica: "135 (28.2%) assigned to aspirin had discontinued the treatment. Pg 3266" ADB pag 151 following randomization, participans received every 6 month for 5 y and annual after monthy calendar they were also sent brief questionares asking about their compliance with the treatment regimen and the occurrence of any relevant event	en el estudio general y no hay ningún dato para el grupo de diabéticos No se mencionan las perdidas para cada una de las 4 ramas aspirina vs no aspirina
Sesgo de información	6.-SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	**Riesgo Incierto**	ADB pag 133 (tabla 4) Para diabéticos, SOLO aportan datos para Myocardial infarction Nº absoluto y porcentaje	
Otros sesgos	7.-OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio los grupos Análisis por intención de tratar	**Alto Riesgo**	ADB pag 151 The blinded aspirin was terminated early because of a statistically extreme benefit of aspirin on first myocardial infarction (reduction p<0.00001). En AP(124) y AFT (143) After 5 years follow-up, the aspirin was terminated, 3 y ahead of schedule In December 1987, the Data Monitoring Board recommended the early termination of the blinded aspirin component primary because of statistically extreme (p<0.00001) reduction in the risk of MI among those in the aspirin group Pag 131AP As expected with a sample of 22,071 participants randomly assigned to treatment groups, there were no differences in the baseline characteristics (age, cigarettes smoking, incidence of diabetes mellitus, parental history of myocardial infarction, cholesterol level, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, alcohol use, amount of vigorous exercise, and body weight	No se especifica que el análisis se hiciera por Intención de tratar La comparabilidad fue para la muestra total Se desconoce si los grupos en pacientes diabéticos son comparables o no, solo aportan número de diabéticos en cada grupo

ADB: Artículo de datos basales Am J Prev Med 1991;7:150-4
ARP: Artículo Resultados Preliminares: NEJM 1988, 318: 262-264
AP (124) Artículo Principal: NEJM 1989, 321:129-135
AFT (143) Artículo de finalización temprana: Ann Epidemioln 1991;1:395-405

Tabla 58 (1): Valoración de riesgo de sesgo JPPP

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de selección	1. RANDOM SEQUENCE GENERATION Generación de secuencia de aleatorización	**Bajo Riesgo**	Cita Pag 2511 Pseudorandom numbers were generated using the Mersenne Twister method with a seed of 4989. The study statistician generated the random allocation sequence using a central computerized system Randomization was stratified by the 3 underlying disease risk factors for atherosclerotic events (hypertension, dyslipidemia, or diabetes). Seven strata were used to account for all the different combinations of the 3 underlying disease risk factors because patients could have single or multiple risk factors	La aleatorización se hizo centralizada y estratificada. Se formaron siete estratos diferentes dependiendo de la presencia o no de los tres factores de riesgo de los pacientes incluidos: Hipertensión, diabetes o dislipemia o sus posibles combinaciones. Utilizaron el método de minimización para equilibrar los grupos por edad y sexo.
	2. ALLOCATION CONCEALMENT Ocultación de la asignación	**Alto Riesgo**	Cita pág. 2.511: Study physicians were informed of treatment assignments via the study website or by fax.	No especifican ningún método para mantener oculta la secuencia de aleatorización y explican que el método para informar a los participantes fue la web del estudio o el fax. El estudio es abierto sin cegamiento
Sesgo de realización	3. BLINDING OF PARTICIPANTS, PERSONNEL Enmascaramiento de participantes y personal	**Alto Riesgo**	Cita pág. 2.512: placebo-controlled study design was not used because the Japan Pharmaceutical Affairs Law limits the use of placebo in large, physician-led studies of approved products such as aspirin.	El estudio es abierto sin cegamiento. Los autores refieren que no fue posible conseguir placebo porque la ley de productos farmacéuticos japoneses impide realizar ensayos clínicos con placebo para medicamentos ya autorizados
Sesgo de determinación	4. BLINDING OF OUTCOME ASSESSMENT Enmascaramiento en la evaluación de resultados	**Riesgo Incierto**	Cita pág. 362: Estudio baseline (Teratomo) 4. The JPPP trial uses the Prospective Randomized Open Label Blinded End point (PROBE) design, whereby the adjudication of end points is done centrally by an event adjudication committee that is blinded to treatment assignments. This is a limitation of the study because the PROBE design does not control for lack of ascertainment Cita pág 2518 The PROBE study design could be considered a limitation, because it does not have all the advantages of a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. However, adjudication of end points was performed centrally by an expert committee blinded to treatment assignments. The PROBE design does not control for lack of ascertainment.	Los autores explican que el método utilizado para cegar a los evaluadores tiene limitaciones porque no tiene las características de doble ciego y no está controlado

Tabla 58 (2): Valoración de riesgo de sesgo JPPP

Tipo de sesgo	Dominio	JUICIO	Argumentos de Juicio	
Sesgo de deserción	5. INCOMPLETE OUTCOME DATA Faltan datos de resultado o son incompletos	**Alto Riesgo**	Cita pág. 2.513: All primary, secondary, and subgroup analyses were assessed using a modified intention-to-treat population. A modified population was used because a post hoc central assessment had to be performed after randomization to ensure that all randomized patients were eligible for, and actively participating in, the study. As a result of this assessment, the modified intention-to-treat population excluded the following patients: those who were randomized in error (did not meet the study entry criteria or had withdrawn consent), patients who could not be followed up owing to investigator or clinic circumstances (death of investigators or clinical closures), and patients with certain major systematic protocol violations or deviations. Protocol violations included lack of adherence to allocation by the site investigator and patients who had no follow up after randomization and for whom survival status could not be established; protocol deviation was delay in treatment initiation. Patients who were lost to follow-up were treated as censored cases at the last date at which survival had been verified if no primary or secondary end point event had occurred; missing data were not imputed.	Aunque la intención inicial es evaluar utilizando el método por intención de tratar , finalmente no lo hacen de esta manera porque excluyen del análisis a ciertos grupos d e pacientes: pacientes aleatorizados que no cumplían los criterios de inclusión y fueron asignados por error, pacientes que que no podían seguir en el estudio debido a causas externas a a ellos pacientes (fallecimiento de su médico o cierre del centro donde era atendido) y pacientes violaciones del protocolo y pacientes se perdieron sin conocer su resultado
Sesgo de información	6.-SELECTIVE OUTCOME REPORTING Descripción adecuada de las variables (de forma característica, aquellas para las que no se observó un efecto)	**Bajo Riesgo**	Se informa de todos los resultado primarios y secundarios previamente especificados en los objetivos	
Otros sesgos	7.-OTHER POTENTIAL THREATS TO VALIDITY: Interrupción del estudio antes de la fecha planificada debido a la detección de un beneficio Comparabilidad al inicio los grupos Análisis por intención de tratar	**Alto Riesgo**	Cita pág. 365 Teratomo Baseline: Baseline characteristics of patients in the aspirin and control groups were similar (Tables I and II). Cita pág. 6 : Based on the rate of primary end point events at the interim analyses the committee decided that the study was unlikely to show a difference in event rate if follow-up was continued for the maximum of 6.5 years. only 290 of the 624 estimated primary end point events (46.5%) had occurred and the estimated HR for aspirin vs no aspirin was 0.95 (99.80% CI, 0.66-1.37). Therefore, the study was terminated prematurely owing to futility; it was judged that statistical power to detect a between-group difference in the primary end point would not be reached and continuing could put participants at unnecessary risk of drug-related adverse events Cita pág. 2.513: All primary, secondary, and subgroup analyses were assessed using a modified intention-to-treat population	Se vieron obligados a interrumpir el ensayo debido a que era poco probable que el estudio demostrara diferencias en la tasa de eventos si se mantenía hasta los 6,5 años previstos Los autores se refieren a la probable inutilidad del tratamiento con aspirina

6.3.2 Representación gráfica de la valoración de riesgo de sesgo siguiendo metodología Cochrane Risk of bias

La representación gráfica de la información contenida en los apartados anteriores se expone en las Figuras 14 y 15 utilizando las gráficas elaboradas mediante el programa RevManager de la Colaboración Cochrane [95].

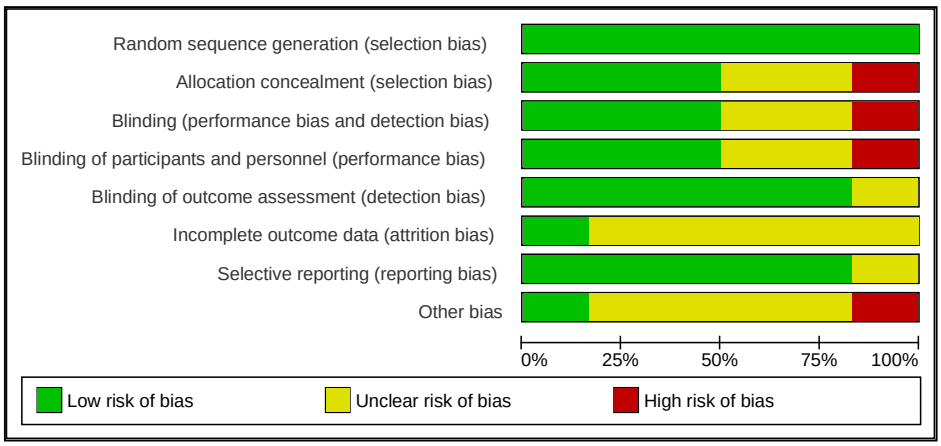


Figura 14: Riesgo de Sesgo: Porcentaje de cada ítem de calidad metodológica presentada en los estudios incluidos

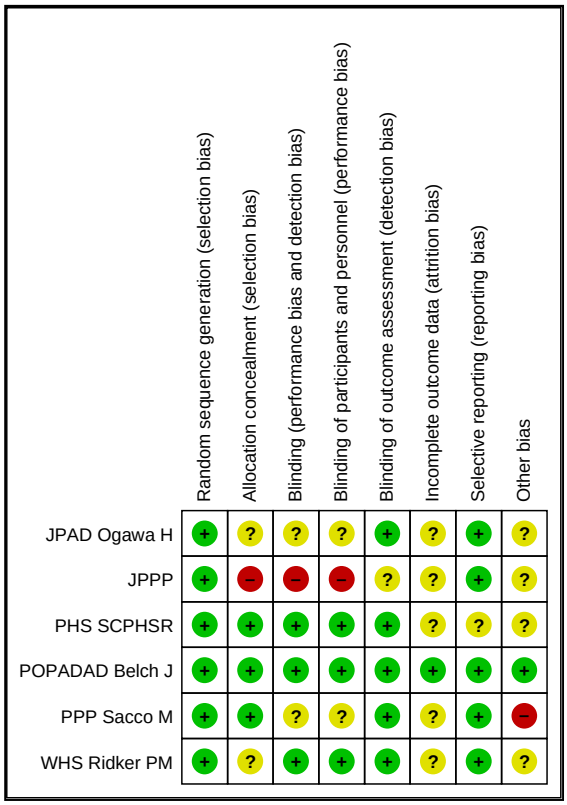


Figura 15: Resumen del Riesgo de Sesgo a juicio de los autores sobre la calidad metodológica de cada estudio incluido

6.4. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Casi todas las variables estudiadas de forma independiente en los seis ensayos clínicos incluidos mostraron resultados no significativos para la acción de la aspirina, por lo que la conclusión final es que el tratamiento con aspirina en pacientes con DM no es efectiva para reducir los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores ni la mortalidad.

Sin embargo en los estudios seleccionados en la revisión sistemática y posteriormente incluidos en el meta-análisis, algunas variables estudiadas de forma individual si resultaron significativas. Se recogen en la Tabla 59.

Tabla 59: Resumen de los resultados significativos de variables encontradas en los estudios incluidos en el meta-análisis

VARIABLE (END-POINT)	ECA INCLUIDOS (n)	GÉNERO	RESULTADO SIGNIFICATIVO	RESULTADO NO SIGNIFICATIVO
MORTALIDAD CV	4	Hombres y Mujeres	JPAD HR = 0,10 95%CI (0,01-0,79)	PPP PPOPADAD WHS
INFARTO DE MIOCARDIO	5	Hombres	PHS RR = 0,39 95%CI (0,20-0,79)	JPAD PPP PPOPADAD WHS
ICTUS	4	Mujeres	WHS RR = 0,46 95%CI 0,25-0,85	JPAD PPP PPOPADAD WHS

6.5. SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS META-ANALISIS

En los meta-análisis realizados con el modelo de efectos aleatorios a las siete variables priorizadas por el método GRADE (los resultados de GRADE se exponen en el apartado siguiente) encontramos un efecto protector de la aspirina para el riesgo de ictus totales RR 0,72 (IC 95% 0,55-0,94), sin heterogeneidad de los datos I^2=2%.

Para el resto de las variables no se encontró ninguna reducción del riesgo estadísticamente significativa con aspirina comparado con placebo o no tratamiento (Tabla 60).

Tabla 60: Resumen de los resultados del meta-análisis en las variables priorizadas

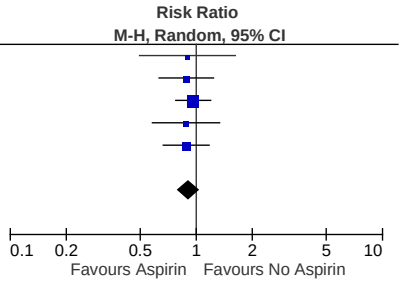
VARIABLE (END-POINT)	RR	IC 95%	Significación estadística P	HETEROGENEIDAD I^2
Eventos cardiovasculares cerebrovasculares	0,92	0,80 a 1,05	P=0,22	0%
Mortalidad total	0,96	0,78 a 1,18	P=0,71	0%
Mortalidad coronaria y cerebrovascular	0,84	0,33-2,16	P=0,72	65%
Mortalidad no cardiovascular	0,86	0,65 a 1,13	P=0,29	0%
Infartos de miocardio totales (incluye mortales y no mortales)	0,85	0,54 a 1,32	P=0,46	64%
Ictus (incluye mortales y no mortales)	0,72	0,55 a 0,94	P=0,02	2%
Sangrado gastrointestinal	1,48	0,46 a 4,80	P=0,51	73%

En la figura 16 se exponen las distintas gráficas "*Forest plot*" de los meta-análisis realizados a las siete variables priorizadas.

1. Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares Mayores (a)

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	5.6%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	17.3%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	41.5%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	11.3%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	24.3%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**5392**		**5384**	**100.0%**	**0.92 [0.80, 1.05]**	
Total events	331		360				

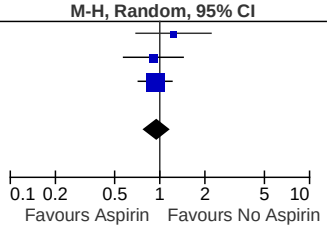
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.35, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)



2. Mortalidad total

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	13.3%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	21.1%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
POPADAD Belch J	94	638	101	638	65.6%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.96 [0.78, 1.18]**	
Total events	153		159				

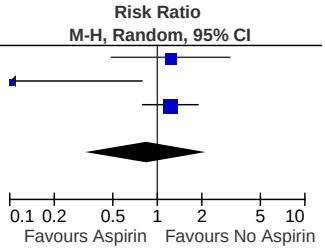
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.85, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



4. Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular.

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	35.8%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	15.1%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
POPADAD Belch J	43	638	35	638	49.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.84 [0.33, 2.16]**	
Total events	54		53				

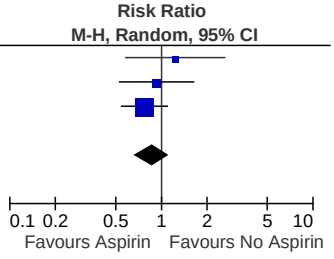
Heterogeneity: Tau² = 0.42; Chi² = 5.75, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)



4. Mortalidad No cardiovascular.

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	13.5%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	24.1%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
POPADAD Belch J	51	638	66	638	62.4%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.86 [0.65, 1.13]**	
Total events	89		103				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.33, df = 2 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)



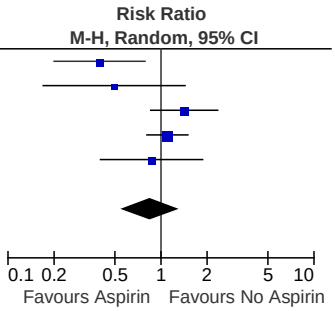
(a) Definición de Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores en cada estudio: WHS: Nonmortal myocardial infarction, nonmortal stroke, or death from cardiovascular causes (pie tabla 2, 1297) PPP:Mortalidad Cardiovascular+ IAM No fatal+Stroke no fatal: End point major cardiovascular and cerebrovascular event: cardiovascular deaths, nonmortal, myocardial infarction, and nonmortal stroke 3265 Main Combined End-Point JPAD: Calculada: Mortal IAM+Mortal stroke+Non Mortal IAM+Non Mortal Stroke POPADAD: Muerte Cardiovascular+ IAM no Ffatal + Stroke no Fatal (Variable Construida de: Death from coronary heart disease or stroke+Non-mortal myocardial infarction+Non-mortal stroke)

Figura 16 (1):Gráficos *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos aleatorios

5. Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	18.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	11.5%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	23.7%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	29.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	16.8%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**3222**		**3184**	**100.0%**	**0.85 [0.54, 1.32]**	
Total events	140		143				

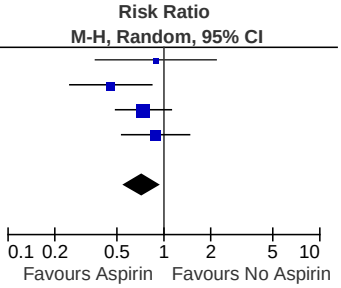
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 11.06, df = 4 (P = 0.03); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)



6. Ictus (incluye Mortales y no Mortales)

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	9.2%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	528	31	499	19.9%	0.46 [0.25, 0.84]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	42.3%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	28.7%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2947**		**2926**	**100.0%**	**0.72 [0.55, 0.94]**	
Total events	89		123				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.05, df = 3 (P = 0.38); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)



7. Sangrado Gastrointestinal

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	59.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	41.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1900**		**1915**	**100.0%**	**1.48 [0.46, 4.80]**	
Total events	40		35				

Heterogeneity: Tau² = 0.54; Chi² = 3.73, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)

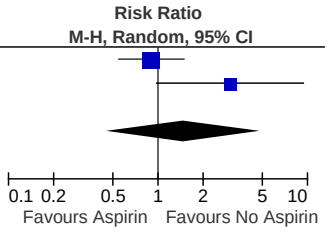


Figura 16 (2): *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos aleatorios

6.6. RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS

6.6.1 Priorización de las variables

Como se explica en el apartado de Material y Métodos, para valorar el riesgo de sesgo entre los estudios se utilizó la metodología GRADE. Las variables resultado fueron analizadas y priorizadas en consenso por el equipo investigador.

De las 26 variables resultado se priorizaron siete, coloreadas en gris en la Tabla 61. La priorización se hizo con una escala del 1 al 9 siendo 1 mínimo valor y 9 máximo valor o importancia para el meta-análisis.

Tabla 61 (1): Priorización de las variables resultado siguiendo metodología GRADE

	Definición de la variable	**Nº Estudios**	**Importancia Otorgada**	**Se incluye en la tabla SOF**	
1 Eventos Cardiovasculares Totales (Composite End Point)					
1.1	Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares Totales Variable compuesta por Infarto de miocardio Mortal y no Mortal + Ictus Mortal y no Mortal +Angina Estable y no Estable+Trastorno isquémico agudo	**JPAD POPADAD**			**No**
1.2	Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores: Variable compuesta por: Mortalidad Cardiovascular + Infarto de miocardio no Mortal+ Ictus no Mortal	**POPADAD WHS PPP JPAD JPPP**	**8**	**SI**	
2 Mortalidad					
2.1	Mortalidad total	**JPAD POPADAD PPP**	**9**	**SI**	
2.2	Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**9**	**SI**	
2.3	Infarto agudo de miocardio Mortal	**JPAD POPADAD**			**No**
2.4	Ictus Mortal	**JPAD POPADAD**			**No**
2.5	Mortalidad No cardiovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**9**	**SI**	
2.6	Mortalidad por Cáncer	**JPAD POPADAD**			

Tabla 61 (2): Priorización de las variables resultado siguiendo metodología GRADE

	Definición de la variable	Nº Estudios	Importancia Otorgada	Se incluye en la tabla SOF	
3 Infartos de Miocardio Totales (incluye Mortales y no Mortales)					
3.1	Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	**JPAD POPADAD WHS PHS PPP**	**9**	**SI**	
4 Ictus (incluye Mortales y no Mortales)					
4.1	Todos los Ictus	**POPADAD WHS PPP**	**9**	**SI**	
5 Eventos coronarios No Mortales: IAM no Mortal & Angina Total					
5.1.	Angina Total	**JPAD POPADAD PPP**			**No**
5.2	Infarto de Miocardio no Mortal	**JPAD POPADAD**			**No**
6 Eventos Cerebrovasculares No Mortales: Ictus no Mortal & TIA					
6.1.1	Ictus no Mortal	**JPAD POPADAD**			**No**
6.1.2	Trastorno Isquémico Agudo (TIA)	**JPAD POPADAD PPP**			**No**
7 Ictus Isquémico					
7.1	Ictus Isquémico (Mortal y No Mortal)	**JPAD POPADAD WHS**			
7.2	Ictus Isquémico (No Mortal)	**JPAD WHS**			
8 Ictus hemorrágico					
8.1	Ictus hemorrágico (Mortal o No Mortal)	**JPAD POPADAD**			**No**
9 Enfermedad Arterial Periférica					
9.1	Enfermedad Arterial Periférica (POPADAD angiplastia & by pass)	**JPAD POPADAD PPP**			**No**
9.2	Enfermedad Arterial Periférica (POPADAD critic limb ischemia)	**JPAD POPADAD PPP**			**No**
10 Procedimientos de Revascularización					
10.1	Procedimientos de revascularización coronarios (angiop+bypass)	**POPADAD PPP**			**No**
10.2	Procedimientos de revascularización coronarios y periféricos	**POPADAD PPP**			**No**
10.3	Procedimientos de revascularización periféricos	**POPADAD PPP**			**No**
11 Efectos Secundarios					
11.1	Sangrado Gastrointestinal	**JPAD POPADAD**	**7**	**SI**	
11.2	Síntomas Gastrointestinales	**JPAD POPADAD**			**No**

Finalmente, las siete variables priorizadas para entrar en la Tabla SOF (summary of findings) se presentan en la Tabla 62.

Tabla 62: Variables priorizadas por el método GRADE

ORDEN DE PRIORIZACION	VARIABLE	ESTUDIOS QUE LA ANALIZAN	PUNTOS ASIGNADOS
1.	Mortalidad total	JPAD, POPADAD, PPP	9 Puntos
2.	Mortalidad Coronaria y cerebrovascular	JPAD, POPADAD, PPP	9 Puntos
3.	Mortalidad no Cardiovascular	JPAD, POPADAD, PPP	9 Puntos
4.	Infartos de Miocardio Totales (incluye Mortales y no Mortales)	JPAD, POPADAD, WHS, PHS, PPP	9 Puntos
5.	Ictus (incluye Mortales y no Mortales)	POPADAD, JPAD, WHS, PPP	9 puntos
6.	Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares (Composite): RIP CV + IAM nF+ Ictus nF	POPADAD, WHS, PPP, JPAD, JPPP	8 puntos
7.	Sangrado Gastrointestinal	JPAD, POPADAD	7 puntos

6.6.2 Criterios para la selección de los dominios del sistema GRADE

Como quedo reflejado en el apartado de Material y Métodos el equipo investigador diseño una serie de criterios para evaluar la calidad de cada una de las dimensiones del Sistema GRADE.

A.- VALORACION DE LAS LIMITACIONES EN EL DISEÑO

En lo que se refiere a las limitaciones del diseño para cada variable desenlace priorizada se baso en los siguientes criterios:

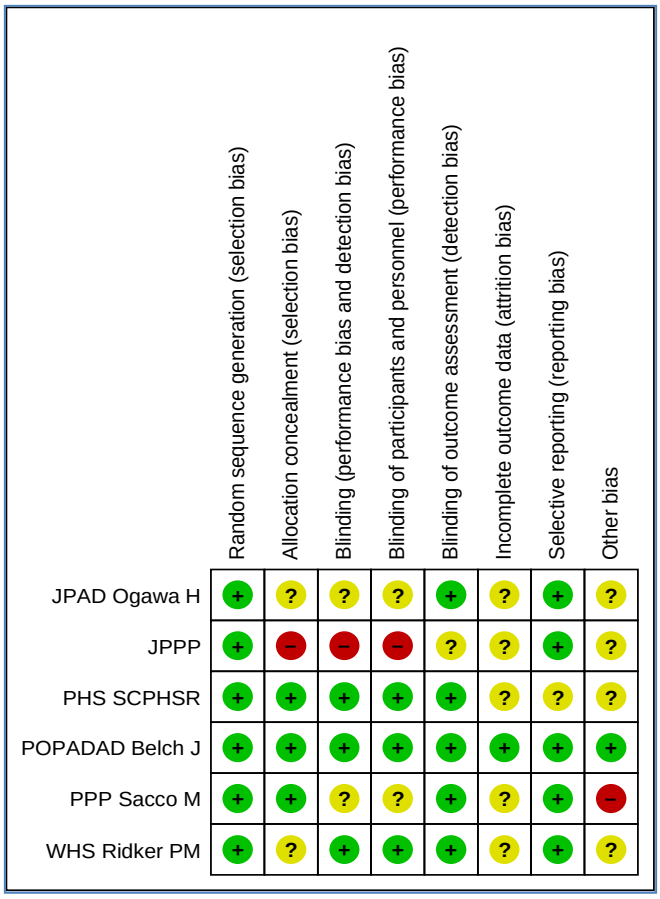


Figura 17: Resumen del Riesgo de Sesgo: Juicio de los autores sobre la calidad metodológica de cada estudio incluido

Criterios adoptados por el grupo evaluador:

- Seleccionamos "NO" cuando el nº total de "verdes" en los estudios que interviene en el resultado es >66,6%.
- Seleccionamos (-1) cuando el nº total de "verdes" en los estudios que interviene en el resultado es: 33,3 y 66,5%.
- Seleccionamos (-2) cuando nº total de "verdes" en los estudios que interviene en el resultado es <33,3%.

Las decisiones adoptadas y los criterios utilizados se recogen en la Tabla 63.

Tabla 63: Valoración de las limitaciones en el diseño

	Variable desenlace	Estudios	Verde (%)	Amarillo (%)	Rojo (%)	Decisión
1 Eventos Cardiovasculares Totales (Composite End Point)						
1.2	Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores: Variable compuesta por : Mortalidad Cardiovascular + Infarto de miocardio no Mortal+ Ictus no Mortal	**POPADAD WHS PPP JPAD JPPP**	**22/40 (55%)**	**14/40 (35%)**	**4/40 (10%)**	**(-1)**
2 Mortalidad						
2.1	Mortalidad total	**JPAD POPADAD PPP**	**16/24 (66,6%)**	**7/24 (29,2%)**	**1/24 (4,2%)**	**NO**
2.2	Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**16/24 (66,6%)**	**7/24 (29,2%)**	**1/24 (4,2%)**	**NO**
2.5	Mortalidad No cardiovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**16/24 (66,6%)**	**7/24 (29,2%)**	**1/24 (4,2%)**	**NO**
3 Infartos de Miocardio Totales (incluye Mortales y no Mortales)						
3.1	Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	**JPAD POPADAD WHS PHS PPP**	**23/40 (57,5%)**	**14/40 (35%)**	**3/40 (7,5%)**	**(-1)**
4 Ictus (incluye Mortales y no Mortales)						
4.1	Todos los Ictus	**POPADAD WHS PPP JPAD**	**20/32 (62,5%)**	**11/32 (34,4%)**	**1/32 (3,1%)**	**(-1)**
11 Efectos Secundarios						
11.1	Sangrado Gastrointestinal	**JPAD POPADAD**	**12/16 (75%)**	**4/16 (25%)**	**0**	**NO**

B.- VALORACIÓN DE LA INCONSISTENCIA

Del mismo modo y como se explico en el apartado de metodología, el equipo investigador adoptó los siguientes criterios para evaluar la inconsistencia para cada variable desenlace priorizada.

Criterios adoptados por el grupo evaluador:

- Seleccionamos "NO" cuando el I^2 es ≤ 30%
- Seleccionamos (-1) cuando el I^2 está entre 31% a 50%
- Seleccionamos (-2) cuando el I^2 es ≥ 50%

Tabla 64: Valoración de la inconsistencia

Outcome	Estudios	Chi ^{2} (p)	I^2	Decisión
Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores: Variable compuesta por : Mortalidad Cardiovascular + Infarto de miocardio no Mortal+ Ictus no Mortal	**POPADAD WHS PPP JPAD JPPP**	**0,33 (p=0,99)**	**0%**	**NO**
Mortalidad total	**JPAD POPADAD PPP**	**0,85 (p=0,65)**	**0%**	**NO**
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**5,75 (p=0,06)**	**65%**	**(-2)**
Mortalidad No cardiovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**1,33 (p=0.51)**	**0%**	**NO**
Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	**JPAD POPADAD WHS PHS PPP**	**10,85 (p=0,03)**	**63%**	**(-2)**
Todos los Ictus (incluye Mortales y no Mortales)	**POPADAD WHS PPP JPAD**	**3,23 (p=0,36)**	**7%**	**NO**
Sangrado Gastrointestinal	**JPAD POPADAD**	**3,73 (p=0,05)**	**73%**	**(-2)**

C.-EVIDENCIA INDIRECTA

¿Hasta qué punto los pacientes, las intervenciones y las medidas de resultado de los estudios encontrados son similares a los pacientes definidos en nuestra pregunta de investigación?

Tabla 65: Valoración de la evidencia indirecta

Outcome	Estudios	Decisión
Eventos Cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores: Variable compuesta por : Mortalidad Cardiovascular + Infarto de miocardio no Mortal + Ictus no Mortal	**POPADAD WHS PPP JPAD JPPP**	**NO**
Mortalidad total	**JPAD POPADAD PPP**	**NO**
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**NO**
Mortalidad No cardiovascular	**JPAD POPADAD PPP**	**NO**
Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	**JPAD POPADAD WHS PHS PPP**	**NO**
Todos los Ictus **(**incluye Mortales y no Mortales)	**POPADAD WHS PPP JPAD**	**NO**
Sangrado Gastrointestinal	**JPAD POPADAD**	**NO**

Criterios adoptados por el grupo evaluador:

- Seleccionamos "NO" cuando todos estudios responden a la pregunta de investigación PICO (los pacientes cumplen los criterios de selección, las intervenciones y las medidas de resultado responden a nuestra pregunta).
- Seleccionamos (-1) cuando el 25% de los estudios tienen alguna restricción en cuanto a la pregunta de investigación: Población, intervención, comparador, desenlaces, comparaciones indirectas, diferencias en pacientes, intervenciones, resultados, PICO.

- Seleccionamos (-2) cuando > 25% de los estudios tienen alguna restricción en cuanto a la pregunta de investigación: Población, intervención, comparador, desenlaces, comparaciones indirectas, diferencias en pacientes, intervenciones, resultados, PICO.

D.- IMPRECISIÓN

Criterios adoptados por el grupo evaluador.

La precisión en revisiones sistemáticas se valora mediante los siguientes criterios:

1) **Precisión adecuada** No hay riesgo de sesgo.:
   - El IC del 95% excluye un riesgo relativo (RR) de 1.
   - El número total de eventos o la muestra de los pacientes superan el criterio OIS.
   - El límite del IC 95% del RR no es menor de 0,75 ni superior a 1,25.

2) **Serio Riesgo de sesgo**. Imprecisión (-1):
   - El número total de eventos o de los pacientes supera el criterio OIS.
   - El IC del 95% incluye un RR de 1
   - Además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable porque el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25.

3) **Muy serio riesgo de sesgo**. Imprecisión (-2):
   - El número total de eventos o de los pacientes NO supera el criterio OIS.
   - El IC del 95% incluye un RR de 1
   - Además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25.

Excepción para el criterio del IC 95% en la imprecisión: Cuando las tasas de eventos en el grupo control son muy bajas, los IC 95% de los RR pueden ser muy anchos, en este caso si los tamaños muestrales

son suficientemente grandes, es probable que sea inadecuado evaluarlo como impreciso.

En este caso **se puede aceptar como preciso un resultado cuya diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%**, puesto que excluye una diferencia importante.

La variable infarto de miocardio es una excepción: a pesar de que no sobrepasa el número de eventos producidos 283 (< de 300) criterio umbral en el numero de eventos es una excepción porque la diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%,y tienen una muestra importante pacientes 6.416 mayor de 5.000 como se puede apreciar en las tablas siguientes.

Tabla 66: Cálculo del OIS: Optimal information size (tamaño óptimo de información)

Outcome	**CER** Tasa de eventos grupo control	**Nº Total eventos** (Aspirina+no Aspirina)	**POTENCIA** ¿Supera número limite de eventos (300)	**Tamaño total muestra**	**¿Supera el tamaño de la muestra (OIS) calculado en la tabla ?** α 0,05 β 0.2 RRR 25%	**Efecto**	**RR IC 95%**	**¿Los límites del IC 95% superan un incremento /reducción del 25% del RR:≤ 0.75 o ≥1.25**	**Excepción para el IC95%** ¿El % Riesgo absoluto <1%?	**Decisión Precisión**
Eventos CV & Cerebrovasculares Mayores & Mortalidad CV & IAM no Mortal & Ictus no Mortal	**360/5.384=0.06**	**331+360=691**	**SI > 300 eventos**	10.776	**SI > 4.000**	**NO**	**0,92 (0,80-1,05)**	**NO**	**SI**	**NO**
Mortalidad total	**159/2427=0.066**	**153+159=312**	**SI > 300 eventos**	4.846	**SI casi 5.000**	**NO**	**0,96 (0,78-1,18)**	**NO**	**SI**	**NO**
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	**53/2427=0.022**	**54+53=107**	**NO < 400 eventos**	4.846	**SI casi 5.000**	**NO**	**0,84 (0,33-2,16)**	**SI**	**SI**	**(-1)**
Mortalidad No cardiovascular	**103/2427=0.042**	**89+103=192**	**NO < 350 eventos**	4.846	**SI casi 5.000**	**NO**	**0,86 (0,65-1,13)**	**SI**	**SI**	**(-1)**
Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	**143/3184=0.045**	**140+143=283**	**NO < 350 eventos**	6.406	**SI >5000**	**NO**	**0,85 (0,54-1,32)**	**SI**	**SI**	**NO**
Todos los Ictus **(incluye Mortales y no Mortales)**	**123/2926=0.042**	**89+123=212**	**NO < 350 eventos**	5.873	**SI >5000**	**SI**	**0,72 (0,55-0,94)**	**EFECTO**		**NO**
Sangrado Gastrointestinal	**35/1915=0.018**	**40+35=75**	**NO < 500 eventos**	3.815	**NO <5.000**	**NO**	**1,48 (0,46-4,80)**	**SI**	**SI**	**(-2)**

Cálculo del Riesgo Absoluto

Como se comentó en el apartado de Métodos, aunque no cumpliera los criterios definidos para el intervalo de confianza, si sus límites superan un incremento o reducción del 25% (RR≤0,75 o RR≥1,25) se podría aceptar como preciso un resultado cuya diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%, puesto que excluye una diferencia importante.

En la Tabla 67 se muestran los resultados de Riesgo absoluto para las variables priorizadas.

E.- SESGO DE PUBLICACIÓN

Para calcular el posible sesgo de publicación se diseñaron gráficas de Funnell Plot o de sesgo de Publicaciones, con el modelo de efectos aleatorios.

Las decisiones se tomaron tras analizar las gráficas.

En la figura 18 se presentan las gráficas para las variables priorizadas.

F.- DURACIÓN DE LA MEDIA DE TRATAMIENTO POR VARIABLE

Los valores de cada estudio individual fueron los siguientes:

- PPP: 3,7 años
- JPAD: 3 años
- POPADAD: 6,7 años
- WHS: 10,1 años
- PHS : 60,2 meses = 5,01 años
- JPPP: 5,02 años

Los valores medios por variable priorizada se exponen en la Tabla 68.

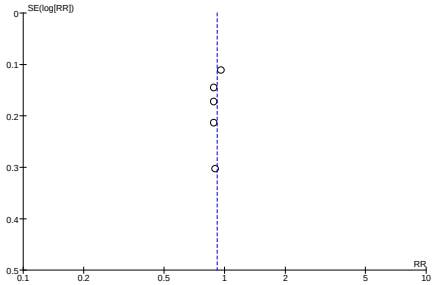
Tabla 67: Riesgo absoluto de las variables priorizadas

	Aspirina			No aspirina			Riesgo Absoluto AAS	% Riesgo absoluto	% Riesgo absoluto ¿<1%?
	Eventos	N Total	Prob AAS	Eventos	N Total	Prob NO AAS			
Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (Variable compuesta: Mortalidad cardiovascular + Infartos de miocardio no mortales+ Ictus no mortales)	331	5.392	0,061	360	5.384	0,067	**0,006**	**0,6**	**SI**
Mortalidad total	153	2.419	0,06	159	2.427	0,07	**0,0023**	**0,2264**	**SI**
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	54	2.419	0,02	53	2.427	0,02	**0,0005**	**0,0486**	**SI**
Mortalidad No cardiovascular	89	2.419	0,04	103	2.427	0,04	**0,0056**	**0,5647**	**SI**
Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	140	3.222	0,04	143	3.184	0,04	**0,0015**	**0,1461**	**SI**
Todos los Ictus (incluye Mortales y no Mortales)	89	2.947	0,03	123	2.926	0,04	**0,0118**	**1,1837**	**NO**
Sangrado Gastrointestinal	40	1.900	0,02	35	1.915	0,02	**0,0028**	**0,2776**	**SI**

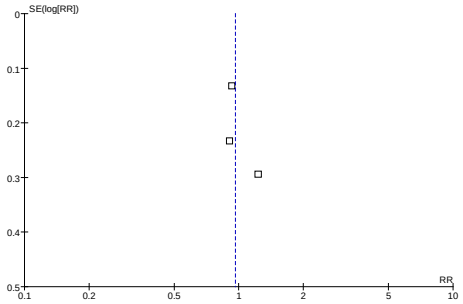
Tabla 68: Cálculo de la duración media del tratamiento

	Variable	Estudios	Duraciónmedia
1.2	Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (Variable compuesta: mortalidad cardiovascular + Infartos de miocardio no mortales + Ictus no mortales)	POPADAD WHS PPP JPAD JPPP	**5,59**
2.1	Mortalidad total	JPAD POPADAD PPP	**4,47**
2.2	Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular	JPAD POPADAD PPP	**4,47**
2.5	Mortalidad No cardiovascular	JPAD POPADAD PPP	**4,47**
3.1	Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)	JPAD POPADAD WHS PHS PPP	**5,702**
4.1	Todos los Ictus	POPADAD WHS PPP JPAD	**5,88**
11.1	Sangrado Gastrointestinal	JPAD POPADAD	**4,85**

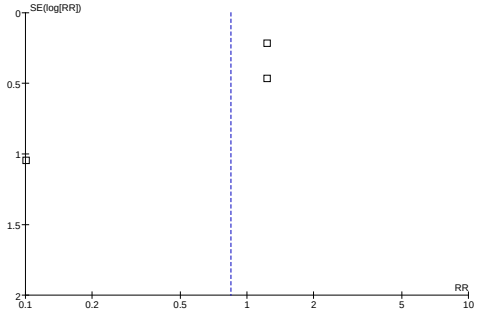
Eventos CV+Cb Mayores Bajo riesgo de sesgo



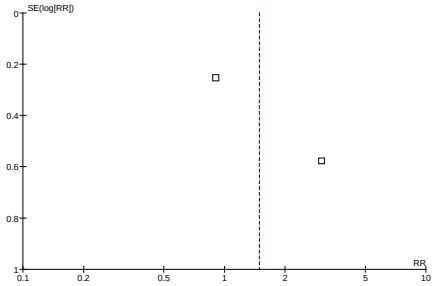
Mortalidad total Bajo riesgo de sesgo



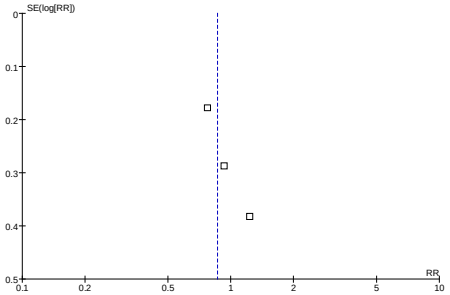
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular Alta sospecha de riesgo de sesgo (-2)



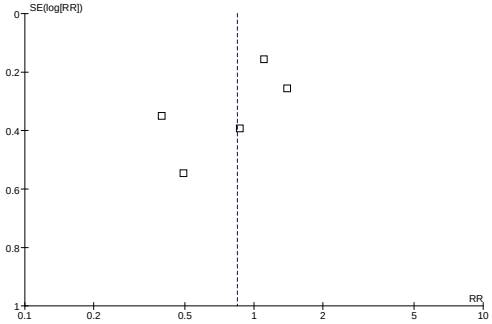
Sangrado Gastrointestinal
Alta sospecha de riesgo de sesgo (-2)



Mortalidad No cardiovascular Bajo riesgo de sesgo



Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal) Bajo riesgo de sesgo



Todos los Ictus (incluye Mortales y no Mortales)
Bajo riesgo de sesgo

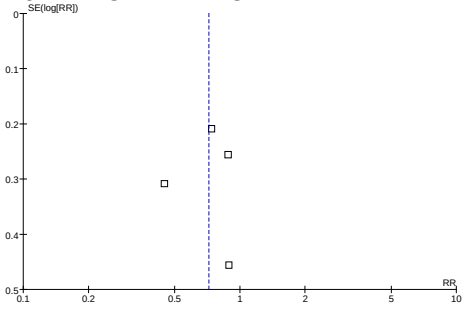


Figura 18: Gráficos *Funnel Plot* para la valoración del sesgo de Publicación

6.6.3 Valoración de la calidad de los resultados mediante el sistema GRADE

En resumen podemos decir que tras la evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios con la metodología GRADE, los resultados de una variable, la mortalidad total, están basados en estudios con bajo riesgo de sesgo, realizados metodológicamente bien y por lo tanto la calidad de la evidencia es alta.

Los resultados de otras tres variables: Variable composite que comprende eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, la mortalidad coronaria y cerebro vascular y los ictus tras la evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios con la metodología GRADE, resultan de una calidad moderada, con algunas de las dimensiones valoradas con algún riesgo de sesgo.

Finalmente los resultados de otras tres variables (infarto de miocardio, mortalidad coronaria y cerebrovascular y sangrado gastrointestinal) tras la evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios con la metodología GRADE han obtenido la calificación de "muy baja calidad" debido a que en varios dominios analizados el riesgo de sesgo es muy serio.

En la Tabla 69 se resume mediante un código de colores la evaluación de la calidad de los resultados, y en la Tabla 70 se muestra la tabla de resultados o Summary of finding del sistema GRADE obtenidas mediante el programa Grade Pro ® [88].

Tabla 69: Resumen de la calidad de los resultados del meta-análisis (Metodología GRADE)

	Orden de priorización	Nº Estudios	Diseño	Riesgo de Sesgo diseño	Inconsitencia (heterogeneidad	Resultados Indirectos	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad
EVENTOS CARDIOVASCULARES & CEREBROVASCULARES (seguimiento medio 5,87 años)	**6**	**5**	**ECA**	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	MODERADA ⊕⊕⊕⊖
MORTALIDAD TOTAL (seguimiento medio 4,47 años)	**1**	**3**	**ECA**	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	ALTA ⊕⊕⊕⊕
MORTALIDAD CORONARIA & CEREBROVASCULAR (seguimiento medio 4,47 años)	**2**	**3**	**ECA**	🟢	🔴	🟢	🟡	🔴	MUY BAJA ⊖⊖⊖⊖
MORTALIDAD NO CARDIOVASCULAR (seguimiento medio 4,47 años)	**3**	**3**	**ECA**	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	MODERADA ⊕⊕⊕⊖
INFARTO MIOCARDIO MORTAL & NO MORTAL (seguimiento medio 5,70 años)	**4**	**5**	**ECA**	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	MUY BAJA ⊖⊖⊖⊖
ICTUS (seguimiento medio 5,88 años)	**5**	**4**	**ECA**	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	MODERADA ⊕⊕⊕⊖
SANGRADO GASTROINTESTINAL (seguimiento medio 4,85 años)	**7**	**2**	**ECA**	🟢	🔴	🟢	🔴	🔴	MUY BAJA ⊖⊖⊖⊖

🟢 No riesgo de sesgo

🟡 Serio riesgo de sesgo (-1)

🔴 Muy serio riesgo de sesgo (-2)

Tabla 70 (1) : Tabla resumen de la calidad de la evidencia (Summary of Findings SOF)

Question: Should Aspirina be used for Eventos Cardiovasculares en Diabéticos?
Pilar Martín-Carrillo (Aspirina en la prevención primaria de eventos CCV en adultos con DM2. Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos 2015.

Quality assessment							Summary of Findings				
							Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	With Control	With Aspirina		Risk with Control	Risk difference with Aspirina (95% CI)
Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares Mayores (IMPORTANT OUTCOME)											
10.776 (5 studies)5. 59 years	serious[1]	no serious inconsistenc	no serious indirectness	no serious imprecisio	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	360/5384 (6.7%)	331/5392 (6.1%)	**RR 0.92** (0.8 to 1.05)	**Study population**	
										67 per 1000	**5 fewer per 1000** (from 13 fewer to 3 more)
										Moderate	
										43 per 1000	**3 fewer per 1000** (from 9 fewer to 2 more)
Mortalidad total (IMPORTANT OUTCOME)											
4.846 (3 studies) 4.47 years	no serious risk of bias	no serious inconsistenc	no serious indirectness	no serious imprecisio	undetected	⊕⊕⊕⊕ **HIGH**	159/2427 (6.6%)	153/2419 (6.3%)	**RR 0.96** (0.78 to 1.18)	**Study population**	
										66 per 1000	**3 fewer per 1000** (from 14 fewer to 12 more)
										Moderate	
										39 per 1000	**2 fewer per 1000** (from 9 fewer to 7 more)
Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular (IMPORTANT OUTCOME)											
4.846 (3 studies)4. 47 years	no serious risk of bias	very serious	no serious indirectness	serious	reporting bias strongly suspected	⊕⊕⊕⊖ ⊖⊖⊖⊖ **VERY LOW** due to inconsistency, imprecision, publication bias	53/2427 (2.2%)	54/2419 (2.2%)	**RR 0.84** (0.33 to 2.16)	**Study population**	
										22 per 1000	**3 fewer per 1000** (from 15 fewer to 25 more)
										Moderate	
										16 per 1000	**3 fewer per 1000** (from 11 fewer to 19 more)

Tabla 70 (2) : Tabla resumen de la calidad de la evidencia (Summary of Findings SOF)

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect(95 % CI)	Anticipated absolute effects	
							With Control	With Aspirina		Risk with Control	Risk difference with Aspirina (95% CI)
Mortalidad No cardiovascular (IMPORTANT OUTCOME)											
4.846 (3 studies)4. 47 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious2	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[2] due to imprecision	103/2427 (4.2%)	89/2419 (3.7%)	**RR 0.86** (0.65 to 1.13)	**Study population**	
										42 per 1000	**6 fewer per 1000** (from 15 fewer to 6 more)
										Moderate	
										23 per 1000	**3 fewer per 1000** (from 8 fewer to 3 more)
Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal) (IMPORTANT OUTCOME)											
6.406 (5 studies)5. 70 years	serious1	very serious3	no serious indirectness	no serious imprecisio	undetected	⊖⊖⊖⊖ **VERY LOW** due to risk of bias inconsistency,	143/3184 (4.5%)	140/3222 (4.3%)	**RR 0.85** (0.54 to 1.32)	**Study population**	
										45 per 1000	**7 fewer per 1000** (from 21 fewer to 14 more)
										Moderate	
										48 per 1000	**7 fewer per 1000** (from 22 fewer to 15 more)
Todos los Ictus (IMPORTANT OUTCOME)											
5.873 (4 studies)5. 88 years	serious1	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecisio	undetected	⊕⊕⊕⊖ **MODERATE**[1] due to risk of bias	123/2926 (4.2%)	89/2947 (3%)	**RR 0.72** (0.55 to 0.94)	**Study population**	
										42 per 1000	**12 fewer per 1000** (from 3 fewer to 19 fewer)
										Moderate	
										44 per 1000	**12 fewer per 1000** (from 3 fewer to 20 fewer)

Tabla 70 (3) : Tabla resumen de la calidad de la evidencia (Summary of Findings SOF)

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect(95 % CI)	Anticipated absolute effects	
							With Control	With Aspirina		Risk with Control	Risk difference with Aspirina (95% CI)
Sangrado Gastrointestinal (IMPORTANT OUTCOME))											
3.815 (2 studies)	no serious risk of bias	very serious3	no serious indirectness	very serious2	reporting bias strongly suspected4	⊖⊖⊖⊖ **VERY LOW**[2,3,4] due to inconsistency, imprecision, publication bias	35/1915 (1.8%)	40/1900 (2.1%)	**RR 1.48** (0.46 to 4.8)	**Study population**	
										18 per 1000	**9 more per 1000** (from 10 fewer to 69 more)
										Moderate	
										26 per 1000	**12 more per 1000** (from 14 fewer to 99 more)

[1] El equipo investigador de acuerdo a criterios establecidos previamente, considera "no riesgo de sesgo" cuando en el análisis de los 8 dominios de la tabla "risk of bias" de los estudios individuales incluidos en el resultado de la variable, el porcentaje de dominios con "bajo riesgo de sesgo" es ≥ 66.6%. Se considerará "serio riesgo de sesgo" (-1) en el caso de que el porcentaje este entre el 33,3% y 66,5% y se considerara "muy serio riesgo de sesgo" (-2) cuando el número total de dominios con riesgo bajo es inferior al 33,3%. Ver metodología.

[2] De acuerdo a los criterios establecidos previamente por el grupo investigador, la precisión se valorará mediante los siguientes criterios: 1.- Precisión adecuada: Cuando cumpla los siguientes criterios: a) El IC del 95% excluye un riesgo relativo (RR) de 1.0, b) El número total de eventos o de los pacientes supera el criterio OIS 2 .-Imprecisión (-1) : Cuando cumpla los siguientes criterios: a) El IC del 95% incluye un RR de 1,0 y además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25) b) El número total de eventos o de los pacientes supera el criterio OIS 3) Imprecisión (-2) Cuando cumpla los siguientes criterios: a) El IC del 95% incluye un RR de 1,0 y además el beneficio o perjuicio podría ser apreciable (el límite del IC 95% del RR es menor de 0,75 o superior a 1,25) b) El número total de eventos o de los pacientes NO supera el criterio OIS. Excepción para el criterio del IC 95% en la imprecisión: Cuando las tasas de eventos en el grupo control son muy bajas, los IC 95% de los RR pueden ser muy anchos, en este caso si los tamaños muestrales son suficientemente grandes, es probable que sea inadecuado evaluarlo como impreciso. En este caso se puede aceptar como preciso un resultado cuya diferencia absoluta entre el grupo intervención y el control no supere el umbral límite del 1%, puesto que excluye una diferencia importante.

[3] El equipo investigador de acuerdo a los criterios establecidos previamente, teniendo en cuenta el resultado del Test de Heterogeneidad (I 2) para la variable resultado se considerará "no riesgo de sesgo" cuando en la $I^2 \leq 30\%$. Se considerará "serio riesgo de sesgo" (-1) en el caso de que el porcentaje resultado de I^2 este entre el 31% y 50% y se considerará "muy serio riesgo de sesgo" (-2) cuando el número total de dominios con riesgo bajo es superior a 50%. Ver metodología.

[4] De acuerdo a los criterios establecidos previamente por el grupo investigador, teniendo en cuenta el resultado del Funnel Plot para la variable, se considerará "sin sesgo de publicación" o con "gran probabilidad de sesgo de publicación" (-1) analizando la figura obtenida en dicha gráfica se decide por consenso del grupo.

6.7. ANÁLISIS ADICIONALES

6.7.1 Análisis de sensibilidad

Se realizaron los análisis de sensibilidad descritos en Material y Métodos y reproducidos en la Tabla 71, incluyendo los ensayos clínicos que participaron.

Tabla 71: Subgrupos para el análisis de sensibilidad y ensayos clínicos

Subgrupo	Estudios
Bajo riesgo de Sesgo	JPAD
Comparar Efectos Fijos y Efectos Aleatórios	JPAD, POPADA, WHS, JPPP PHS, PPP.

Se compararon los resultados en el modelo de efectos aleatorios y modelo de efectos fijos con el fin de valorar si había diferencias entre ambos, dado que el modelo de efectos aleatorios es más conservador. Tabla 72

Tabla 72: Resultados del meta-análisis con modelo de efectos fijos

VARIABLE (END-POINT)	RR	IC 95%	Significación estadística (P)	HETEROGENEIDAD (I^2)
Eventos cardiovasculares cerebrovasculares	0,91	0,70 a 1,05	P=0,20	0%
Mortalidad total	0,96	0,78 a 1,19	P=0,72	0%
Mortalidad coronaria y cerebrovascular	1,02	0,70 a 1,47	P=0,93	65%
Mortalidad no cardiovascular	0,86	0,66 a 1,14	P=0,30	0%
Infartos de miocardio totales (incluye mortales y no mortales	0,96	0,76 a 1,20	P=0,69	63%
Ictus (incluye mortales y no mortales)	0,71	0,55 a 0,93	P=0,01	7%
Sangrado gastrointestinal	1,15	0,73 a 1,79	P=0,55	73%

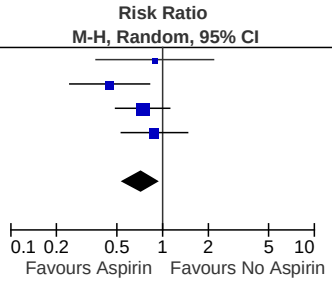
El análisis de sensibilidad descrito en el apartado de metodología comparando los estudios con bajos riesgo de sesgo, no pudo ser realizado por falta de ensayos enmarcados en esta categoría.

En el análisis por el modelo de efectos fijos resultó significativa la variable ictus totales RR: 0,71 (IC 95% 0,55-0,93) P= 0,01 y baja heterogeneidad I^2=7% (Figura 19).

1) Ictus Total Modelo de efectos aleatorios

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	9.7%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	20.4%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	41.1%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	28.8%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2957**		**2926**	**100.0%**	**0.72 [0.54, 0.95]**	
Total events	89		123				

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.23, df = 3 (P = 0.36); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)



2) Ictus Total Modelo de efectos fijos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	8.1%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	25.9%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	40.3%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	25.6%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2957**		**2926**	**100.0%**	**0.71 [0.55, 0.93]**	
Total events	89		123				

Heterogeneity: Chi² = 3.23, df = 3 (P = 0.36); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)

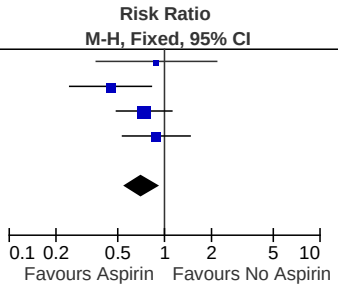


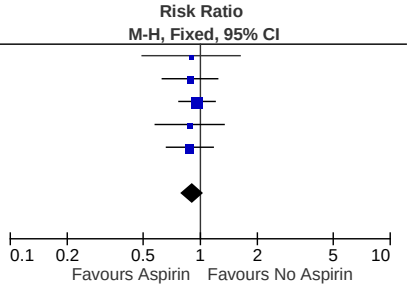
Figura 19: Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" con modelo de efectos aleatorios y fijos

Para el resto de las variables priorizadas por el método GRADE (apartado siguiente) no se encontró ninguna reducción del riesgo estadísticamente significativa con aspirina comparado con placebo o no tratamiento con el modelo de efectos fijos. Tabla 72 y Figura 20.

1. Eventos Cardiovasculares y Cerebrovasculares Mayores

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	6.1%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	17.6%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	36.5%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	12.7%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	27.0%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**5392**		**5384**	**100.0%**	**0.91 [0.79, 1.05]**	
Total events	331		360				

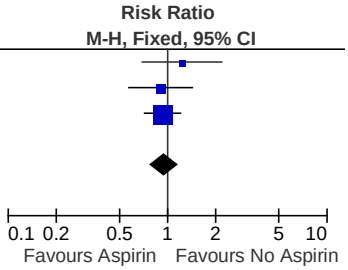
Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)



2. Mortalidad total

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	12.7%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	23.8%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
POPADAD Belch J	94	638	101	638	63.6%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.96 [0.78, 1.19]**	
Total events	153		159				

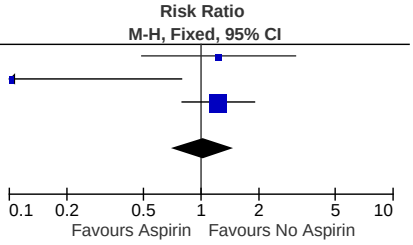
Heterogeneity: Chi² = 0.85, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)



3. Mortalidad Coronaria y Cerebrovascular

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	15.2%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	18.8%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
POPADAD Belch J	43	638	35	638	66.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**1.02 [0.70, 1.47]**	
Total events	54		53				

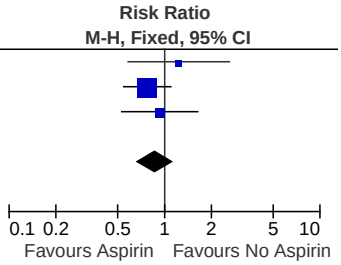
Heterogeneity: Chi² = 5.75, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)



4. Mortalidad No cardiovascular

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	11.7%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
POPADAD Belch J	51	638	66	638	64.1%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	24.1%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.86 [0.66, 1.14]**	
Total events	89		103				

Heterogeneity: Chi² = 1.33, df = 2 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)



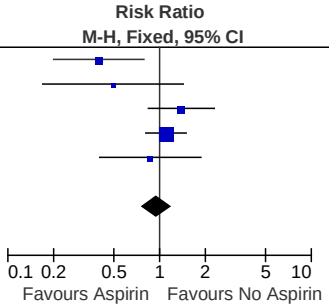
(a) Definición de Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares Mayores en cada estudio: WHS: Nonmortal myocardial infarction, nonmortal stroke, or death from cardiovascular causes (pie tabla 2, 1297) PPP:Mortalidad Cardiovascular+ IAM No fatal+Stroke no fatal: End point major cardiovascular and cerebrovascular event: cardiovascular deaths, nonmortal, myocardial infarction, and nonmortal stroke 3265 Main Combined End-Point JPAD: Calculada: Mortal IAM+Mortal stroke+Non Mortal IAM+Non Mortal Stroke POPADAD: Muerte Cardiovascular+ IAM no Ffatal + Stroke no Fatal (Variable Construida de: Death from coronary heart disease or stroke+Non-mortal myocardial infarction+Non-mortal stroke)

Figura 20 (1): Gráficos *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos fijos

5. Infarto de Miocardio Totales (Mortal y no Mortal)

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	18.5%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	7.0%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	538	24	499	17.2%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	47.7%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	9.6%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**3232**		**3184**	**100.0%**	**0.96 [0.76, 1.20]**	
Total events	140		143				

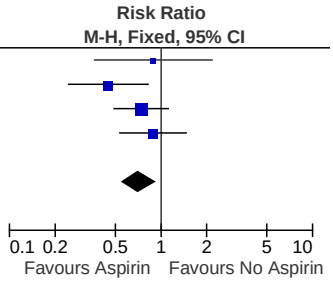
Heterogeneity: Chi² = 10.85, df = 4 (P = 0.03); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)



6. Ictus (incluye Mortales y no Mortales)

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	8.1%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	25.9%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	40.3%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	25.6%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2957**		**2926**	**100.0%**	**0.71 [0.55, 0.93]**	
Total events	89		123				

Heterogeneity: Chi² = 3.23, df = 3 (P = 0.36); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)



7. Sangrado Gastrointestinal

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	11.4%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
POPADAD Belch J	28	638	31	638	88.6%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**1900**		**1915**	**100.0%**	**1.15 [0.73, 1.79]**	
Total events	40		35				

Heterogeneity: Chi² = 3.73, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)

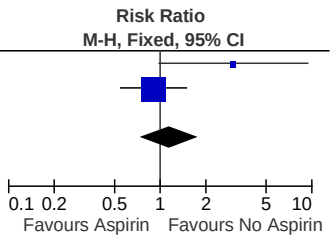


Figura 20 (2): Gráficos *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos fijos

En el análisis de los efectos secundarios en el riesgo de sangrado gastrointestinal, aunque se parecia mayor el riesgo en el grupo tratado con aspirina RR: 1.15 (IC 95% 0,73-1,79) frente al grupo no tratado, tampoco se encontraron diferencias significativas. Se incluyeron 3.815 pacientes, con 30 y 35 eventos en el grupo intervención y control respectivamente.

6.7.2 Análisis de Subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos teniendo en cuenta las siguientes estratificaciones de las variables descritas en el apartado de metodología.

Tabla 73: Criterios para realizar el análisis de subgrupos

Subgrupo	Estudios
Hombres ≤ 50%	PPP, WHS,POPADAD, JPPP
Hombres > 50%	PHS y JPAD
Dosis aspirina ≤ 100 mg/d o ≤ 200 mg días alternos	PPP JPAD WHS POPADAD, JPPP
Dosis aspirina > 100 mg/d o >200 mg dias alternos	PHS
Duración ≤ 5años	JPAD, PHS, PPP,
Duración > 5años	POPADAD WHS, JPPP
Tratamiento aspirina y antioxidantes	PHS,PPP,POPADAD
Tratamiento con aspirina sin antioxidante	WHS, JPAD, JPPP

Se encontraron resultados estadísticamente significativos en subgrupos de las variables Ictus totales e Infarto de miocardio.

A.- Ictus Totales:

El efecto protector de la aspirina frente a Ictus se mantuvo en el análisis de subgrupos (Figura 21):

1. En el subgrupo con estudios que incluían mayoritariamente mujeres (Subgrupo de ≤ 50 % Hombres) el resultado resultó significativo: RR 0,66 (IC 95% 0,47-0,92) P= 0,02 I^2=7%.
   Este efecto no se mantuvo en el subgrupo que incluía mayoritariamente hombres.

2. De forma similar en el subanálisis de duración del tratamiento, se mantuvo el efecto protector en el subgrupos de > 5 años de tratamiento aunque existe una heterogeneidad no despreciable I^2=40% RR 0,61 (IC 95% 0,39-0,97) P= 0,04.

Este efecto no se mantuvo en el subgrupo de menso de 5 años de tratamiento.

3. En el análisis del subgrupo de estudios con tratamiento de aspirina y antioxidante también se detecta un efecto protector 0,66 (IC95% 0,47-0,92) P= 0,02 I^2=7%.

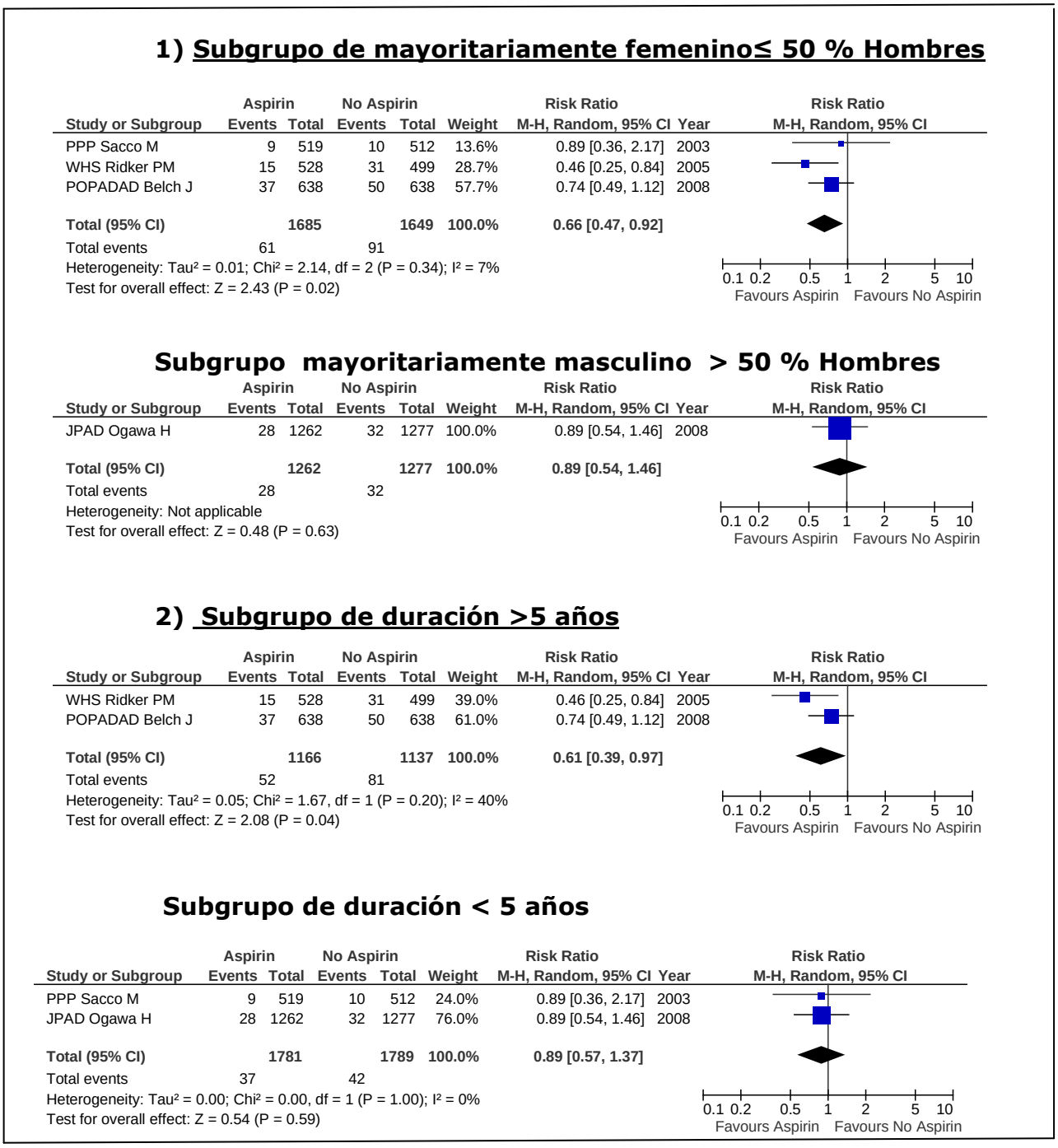


Figura 21 (1): Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante (modelo de efectos aleatorios)

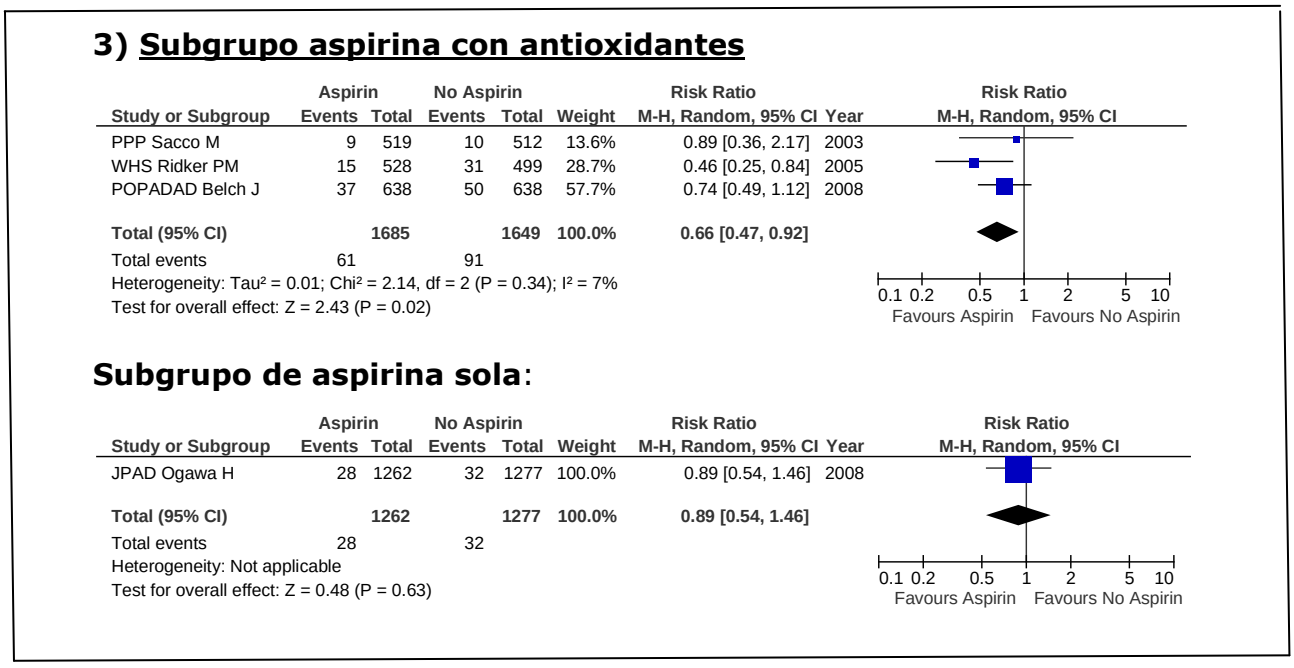


Figura 21 (2): Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante (modelo de efectos aleatorios)

B.- Infarto de Miocardio:

La variable infarto de miocardio resultó significativa con el modelo de efectos aleatorios, para los siguientes subgrupos (Figura 22).

1. En el subgrupo de duración menor de 5 años RR 0,55 (IC 95% 0,34-0,90) P= 0,02, I^2:12% frente a duración mayor de 5 años que no resultó significativa.
2. En el subgrupo de dosis entre 100 y 200 mg días alternos RR 0,40 (IC 95% 0,20 -0,79) (heterogeneidad no valorable) Frente a subgrupo de dosis < 100 mg/d o 200 mg días alternos.

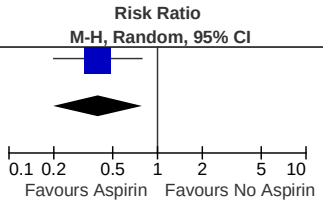
Se realizó análisis de subgrupos con el modelo de efectos fijos.

Los resultados se presentan en el Anexo 2

1) Subgrupo Dosis ≥ 100 mg/día o ≥ 200 mg días alternos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	100.0%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
Total (95% CI)		**275**		**258**	**100.0%**	**0.40 [0.20, 0.79]**	
Total events	11		26				

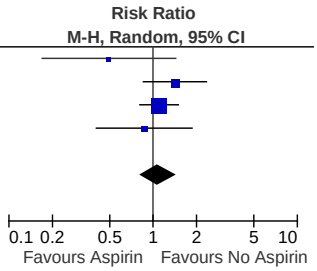
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)



Subgrupo de dosis < 100 mg/día o 200 mg días alternos:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	6.8%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	26.4%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	54.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	12.6%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2947**		**2926**	**100.0%**	**1.08 [0.81, 1.44]**	
Total events	129		117				

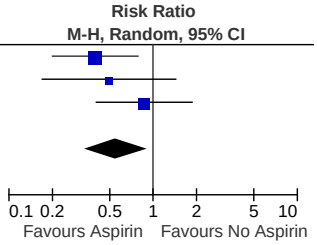
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.52, df = 3 (P = 0.32); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)



2) Subgrupo duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	43.9%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	20.0%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	36.1%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2056**		**2047**	**100.0%**	**0.55 [0.34, 0.90]**	
Total events	28		50				

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.27, df = 2 (P = 0.32); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)



Subgrupo de duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	36	528	24	499	27.2%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	72.8%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1166**		**1137**	**100.0%**	**1.18 [0.91, 1.53]**	
Total events	112		93				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)

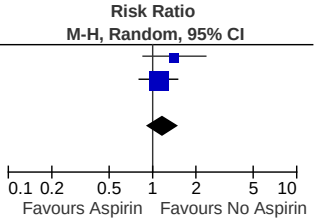


Figura 22: Gráficos *Forest plot* de la variable "Infarto de Miocardio" análisis de subgrupos de dosis de aspirina y duración del estudio

7

DISCUSIÓN

7.-DISCUSIÓN

7.1. RESUMEN DE LA EVIDENCIA OBTENIDA

La principal aportación de este meta-análisis es que se ha encontrado un efecto protector de la aspirina cuando se utiliza en prevención primaria en pacientes con DM frente al ictus (considerando cualquier tipo de ictus: mortal y no mortal, isquémico, y en algunos estudios incluyen también hemorrágico).

Al realizar un análisis de sensibilidad y replicar el meta-análisis utilizando un modelo de efectos fijos, la conclusión es la misma que en el obtenido en el modelo de efectos aleatorios. Esto se debe a que la heterogeneidad es baja y, por tanto el modelo de análisis no modifica el sentido del resultado; únicamente aumenta ligeramente la precisión.

Para analizar esta variable de resultado, se han agregado los datos procedentes de cuatro ensayos clínicos: POPADAD[28], JPAD[29],, WHS[25], y PPP[47], que engloban un total de 5.883 paciente y 212 eventos registrados (grupo aspirina 89/2.947, grupo no aspirina 123/2.926).

En el análisis de riesgo de sesgo de los estudios individuales, un estudio POPADAD fue clasificado en todos los ítems evaluados sin ningún riesgo de sesgo, lo que habla de la calidad del diseño del estudio. Los otros tres estudios presentaron algún grado de riesgo de de sesgo en algún dominio analizado, pero en todo caso no clasificado como alto riesgo de sesgo.

Al aplicar la metodología GRADE, la variable ictus fue priorizada como crítica y a los resultados se les asignó un grado de calidad moderada, aunque solo existen dudas en algunos ítems del diseño de

los estudios (ocultación de la secuencia de aleatorización en JPAD y enmascaramiento en WHS) e incluye el POPADAD.

Estos datos nos hacen pensar que el resultado es robusto, sin heterogeneidad y que está basado en estudios moderadamente bien diseñados.

Cuando se efectúa el análisis de subgrupos teniendo en cuenta el género, se observa que este resultado solo se mantiene cuando se evalúan de forma agregada los ensayos que incluyen mayoritariamente mujeres (PPP, WHS y POPADAD). Hay que tener en cuenta que solo se dispone de un ensayo clínico con mayoría varones (más del 50%) que ofrezca datos de ictus, el estudio JPAD.

También se obtienen resultados con efecto protector en el subgrupo de estudios con más de 5 años de duración (WHS y POPADAD) y en el subgrupo que utiliza aspirina y antioxidantes (PPP, WHS Y POPADAD). Este último resultado podría deberse a un efecto de confusión debido a que son exactamente los mismos estudios con pacientes mayoritariamente del sexo femenino estudiados en el análisis por género. Estos resultados se mantienen al cambiar el análisis al modelo de efectos fijos.

Para el resto de las variables de resultado: eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, mortalidad total, mortalidad coronaria y cerebrovascular, mortalidad no cardiovascular, infarto de miocardio total (mortal y no mortal) y sangrado gastrointestinal, las diferencias entre aspirina y el grupo control, no han resultado estadísticamente significativas, por lo que no se ha podido constatar su efecto protector. Este hallazgo es independiente del modelo de análisis empleado.

En el Infarto agudo de Miocardio total no hay efecto en el análisis con el modelo de efectos aleatorios ni cuando se realiza el análisis de sensibilidad con el modelo de efectos fijos. Sin embargo, en

el análisis de subgrupos encontramos resultados con efecto protector en el modelo de efectos aleatorios al subgrupo de estudios con una duración mayor de 5 años (PHS, PPP y JPAD) con baja heterogeneidad y para el subgrupo de dosis mayor de 100 mg/d o 200 en días alternos, resultado obtenido de los datos de un único estudio PHS.

Al aplicar la metodología GRADE, la variable infarto fue priorizada como crítica y a los resultados se les asignó un grado de calidad "baja" debido a la clasificación en el dominio inconsistencia como "elevado riesgo de sesgo" y en el ítem sobre limitaciones en el diseño e imprecisión "serio riesgo de sesgo":

- La inconsistencia se debe a la gran heterogeneidad que presenta en el meta-análisis con modelo de efectos aleatorios I^2=64% mantenido en el modelo de efectos fijos I^2=63%.
- En el meta-análisis del subgrupo mayoritariamente formado por hombres la heterogeneidad se mantiene elevada I^2=55% , pero no así en el subgrupo de estudios con mas de 5 años I^2=12%.
- Las limitaciones en el diseño se deben a que los datos agregados se han obtenido de un ensayo con gran calidad en su diseño (POPADAD) pero con otros cuatro estudios (PHS, PPP y JPAD) que presentan algunas deficiencias o al menos es incierta la posibilidad del riesgo de sesgo.
- Por otro lado, a pesar de que no cumple el criterio OIS , siguiendo la metodología GRADE, no lo consideramos imprecisión y se clasificó como una excepción, puesto que la muestra es muy grande, sobrepasa los 4.000 pacientes y los eventos son < 1%.

7.1.1 Resultados de ictus en otros estudios

Respecto al efecto protector de la aspirina para el ictus, en el año 2009 se publicaron dos meta-análisis con un objetivo similar al nuestro: determinar el efecto de aspirina en pacientes con diabetes sin historia de eventos cardiovasculares [42] [43]. También en 2011 se publica el meta-análisis de Butalia[12]. En ninguno de los tres se demostró un efecto beneficioso del fármaco en ninguna de las variables de resultado. Esto contrasta con los resultados de nuestro meta-análisis en el que se observa un efecto protector de la aspirina para el ictus.

En los meta-análisis de Zhang y de Butalia se incluyen los mismos estudios (JPAD[29]; WHS[25]; PPP[47]; POPADAD[28]) pero en ambos casos además incluyen otros dos que nosotros descartamos (ETDRS[64] y HOT[30]) por no cumplir nuestros criterios de inclusión. En el meta-análisis de De Berardis incluye solo ETDRS.

Bajo nuestro punto de vista, existen dudas sobre la idoneidad de los criterios de inclusión utilizados para la selección de los estudios, en relación al objetivo de estos meta-análisis.

El estudio HOT[30] incluye 1.501 diabéticos con un 2,5% de pacientes con antecedentes de IAM, otro 2,5% con antecedentes de ictus y un 11,1% con otras enfermedades cardiovasculares. Evidentemente pacientes en prevención secundaria.

Aunque en el meta-análisis de Zhang [43] el estudio HOT tiene un gran peso y sus datos representan el 45% de la población, el 84% de la mortalidad cardiovascular, el 66% de los IAM, un 64% de eventos cardiovasculares mayores y un 51% de los ictus, el estudio no proporciona resultados diferenciados para prevención primaria y secundaria.

En el meta-análisis de Younis[45] afirman que incluyen solo ensayos clínicos en prevención primaria y que en los ensayos clínicos que tienen también pacientes en prevención secundaria solo incluyeron los datos de prevención primaria. También refieren que no incluyeron datos no publicados (Younis 2010, pág. 1.461). Sin embargo la cita bibliográfica que proporciona del estudio HOT[30] no contiene datos separados de prevención primaria. Aun así los resultados no encontraron un efecto protector estadísticamente significativos para el grupo tratado con aspirina.

En el meta-análisis de De Berardis [50] admite en sus criterios de inclusión la posibilidad de incluir pacientes con antecedentes de eventos cardiovasculares. Este criterio permite la inclusión del estudio ETDRS[64]. Consideramos que este hecho produce un sesgo de selección aunque De Berardis refiere que solo incluye menos del 10% de los pacientes en prevención secundaria.

El estudio ETDRS[101] engloba 1.070 casos con y sin antecedentes de IAM, síndrome coronario, ictus, AIT, claudicación intermitente o amputaciones de un total de 3.711 pacientes con DM tipo 1 o tipo 2. Esto significa que un 29% de los mismos presentan, al inicio del estudio, una condición clínica que invalida su inclusión en un meta-análisis cuyo objetivo es la prevención primaria.

El ETDRS tampoco aporta resultados finales diferenciados de prevención primaria y secundaria. Esto cobra una especial relevancia ya que este es el ensayo clínico que aporta al meta-análisis de De Berardis el mayor número de pacientes (el 37% de su población) y, en resultados el 83% de la mortalidad por causa cardiovascular, el 63% de los IAM, un 58% de los eventos cardiovasculares mayores y un 44% de los ictus.

Zhang en el análisis de sensibilidad afirma que: "El estudio ETDRS es el que mas peso aporta a todos los resultados a excepción de la variable sangrado. Un análisis de sensibilidad con y sin ETDRS

mostró que sin ETDRS, hubo una reducción significativa del 28% en el riesgo de accidente cerebrovascular (0,73, 95% CI 0,57 a 0,94; p = 0,01), pero sin efecto beneficioso para otros resultados".

Butalia 2011[12] incluye también el estudio HOT y el ETDRS aunque en el apartado de métodos afirma que incluye estudios en prevención primaria, en los resultados reconocen que aproximadamente la mitad de los participantes en el estudio ETDRS referían, en la anamnesis antecedentes de enfermedad cardiovascular: enfermedad coronaria, fallo cardiaco, enfermedad periférica arterial o bien estaban en tratamiento con betabloqueantes, antihipertensivos, digital o antiarritmicos.

En el meta-análisis de Calvin publicado en 2009 [41] el resultado diferente para el ictus puede estar causada por el número de eventos de los estudios JPAD, POPADAD y PPP introducidos en el meta-análisis muy diferentes a los datos incluidos por De Berardis, por Zhang, por Butalia o en nuestros resultados. Además no incluye en el meta-análisis el estudio WHS y sin embargo si incluye el HOT.

Los meta-análisis de Younis 2010 [45], Stavrakis 2011 [46], y Xie 2014 [40] incluyen al menos uno de estos dos ensayos, ETDRS y HOT, aunque no proporcionan datos desagregados por estudio. Nuestro meta-análisis es el único en el que solo se incluyen estudios en prevención primaria.

Además de la inclusión de artículos diferente, otra causa que puede explicar la diferencia entre nuestros resultados y los de los meta-análisis publicados, puede ser la distinta muestra del estudio WHS considerada en el meta-análisis de De Berardis, distinta a la considerada por Zhang, diferente a la de Butalia y distinta a la nuestra.

El estudio WHS incluye solo mujeres de población general y no ofrece en la publicación el número exacto de pacientes diabéticas incluidas en el grupo de intervención con aspirina y en el grupo

control, por lo que debe ser calculado. Nosotros calculamos el tamaño muestral obteniendo los datos de la tabla 1 pág. 1.297, donde se menciona que el 2,7% del grupo intervención (n=19.934) son diabéticas (n=538) y el 2,5% del grupo control (n=19.942) también lo son (n=499). Además en la tabla 3 indica que el número total de pacientes con DM en la muestra es de 1.037, el 2,6% de las 39.876 que es la cifra total consecuencia de sumar las dos muestras de los grupos sobre los que hemos calculado la muestra de diabéticas.

Por otro lado en el meta-análisis de De Berardis existe un posible error en el registro del número de eventos en el grupo tratamiento traslocando al ictus los datos de eventos producidos en la variable IAM y viceversa.

7.1.2 Resultados diferenciados por sexo

En nuestro meta-análisis el efecto protector que obtuvimos para el ictus, cuando se realiza un análisis de subgrupos, solo se mantiene cuando se evalúan de forma agregada los ensayos que incluyen mayoritariamente mujeres.

Respecto al IAM, no encontramos un efecto protector en el análisis total ni en el análisis de subgrupos con el modelo de efectos aleatorios pero al cambiar el modelo de análisis a efectos fijos, en el subgrupo de los hombres, sí encontramos un efecto protector (Anexo 2).

En los meta-análisis de De Berardis y de Zhang, para explicar la gran heterogeneidad encontrada en ictus y en IAM, realizan análisis de subgrupos en los que explora el efecto del sexo. En sus resultados hallan diferencias. Así, en el meta-análisis de De Berardis se observó que el tratamiento con aspirina reducía significativamente el riesgo de IAM en hombres pero no en mujeres.

De Berardis no observa diferencias significativas en el riesgo de ictus con aspirina o placebo tanto en el subgrupo de hombres como en

el de mujeres. La metodología aplicada en este análisis de subgrupos fue diferente a la realizada en nuestro estudio.

En el meta-análisis de Zhang, el efecto del género se explora, por un lado utilizando una meta-regresión y por otro lado mediante estratificación de los ensayos clínicos según el porcentaje de varones que se incluyen en los ensayos: ≤50% hombres versus >50% hombres. Los resultados por meta-regresión sugieren que la aspirina puede reducir el riesgo de ictus en las mujeres y de infarto de miocardio en los hombres, aunque en este último resultado el extremo del intervalo de confianza incluía el no efecto. En el análisis por estratificación solo se mantuvo el efecto protector de la aspirina frente al ictus en el subgrupo mayoritariamente femenino. Estos últimos resultados coinciden con nuestro análisis de subgrupos por género. La estratificación de los ensayos en nuestro estudio se realizó de la misma forma.

Las conclusiones de estos meta-análisis coinciden con las del meta-análisis de Calvin[41]. En este estudio publicado en 2009 incluyeron a más de 95.000 participantes de población general, entre los que casi 4.000 eran pacientes diabéticos. No encontraron beneficios estadísticamente significativos para la aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en los pacientes con DM. El efecto de aspirina en diabéticos no fue significativamente diferente del efecto en no diabéticos.

Sin embargo también encontraron diferencias por sexo: el tratamiento con aspirina reducía significativamente los eventos cardiovasculares en hombres pero no en las mujeres. Por el contrario, la aspirina no tenia ningún efecto sobre el ictus en los hombres pero reducía significativamente el riesgo de ictus en mujeres. Estas diferencias de sexo no se habían observado en los estudios de prevención secundaria.

En el meta-análisis que coordinó Xie recientemente[40] con población general, realizan un análisis de subgrupos en el que también detectan una reducción del IAM en hombres que resultó estadísticamente significativo pero no en mujeres.

El efecto diferenciado por sexo ya se observó en otros meta-análisis realizados en población general, como por ejemplo el de Berger[76] que incluyó 40.000 hombres y 50.000 mujeres sanos. También apreciaron diferencias por sexo. En mujeres se observa una reducción significativa del 12% de los eventos cardiovasculares severos (de ictus el 17%) y en los varones una reducción significativa del 14% de los eventos cardiovasculares severos (en IAM el 32%) [14].

También el estudio Framimgham detecto que la probabilidad de padecer un accidente cerebrovascular en pacientes con DM era mayor en mujeres [15]. Esta podría orientar a una explicación de porque la aspirina podría ser un factor protector de ictus en mujeres diabéticas, su riesgo basal es mayor.

7.1.3. Resultados de efectos secundarios

En el estudio de los efectos secundarios producidos por aspirina solo fue posible estudiar el sangrado gastrointestinal por falta de datos. En general los ensayos clínicos de aspirina en prevención primaria en pacientes con DM incluidos en el meta-análisis no proporcionan datos de resultados de efectos secundarios.

Encontramos un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en el grupo tratado con aspirina pero las diferencias no son estadísticamente significativas y además muestran una gran imprecisión, con un intervalo de confianza muy amplio y una gran heterogeneidad. Se incluyeron 3.815 pacientes, con 30 y 35 eventos en el grupo intervención y control respectivamente.

Es posible que exista un sesgo de información puesto que solo logramos obtener alguna variable relacionada con efectos secundarios

que fueran compatibles únicamente en dos estudios: el estudio JPAD y el estudio POPADAD.

En contraste, los resultados del estudio JPAD si describen un efecto perjudicial de la aspirina en el grupo tratado frente al control estadísticamente significativa, aunque al agregar los datos con el POPADAD este efecto desaparece.

En los meta-análisis publicados en los que se analiza el efecto de la aspirina en prevención primaria de pacientes diabéticos aparece un riesgo elevado de hemorragia en torno a un RR de 2,50, sin embargo, ninguno de ellos presenta resultados estadísticamente significativos.

El problema es similar al ocurrido en nuestro meta-análisis: existe una gran imprecisión y heterogeneidad. Por ejemplo: El meta-análisis de Younis presenta un RR de hemorragia de 2,49 con IC 95% (0,7-8,61) con una gran heterogeneidad I^2 del 85%.

Bajo nuestro punto de vista, estos datos no deben ser interpretados como una prueba de la seguridad de la aspirina en prevención primaria por varios hechos:

- Los datos de los distintos meta-análisis proceden de los mismos cinco o seis ensayos clínicos sobre el tema, en los que las variables que estudian los efectos secundarios no se han recogido adecuadamente.
- Este hecho provoca que los datos sean muy escasos, lo que podría explicar la gran imprecisión y la heterogeneidad que presentan.
- Aun no siendo significativo, el efecto es positivo con un aumento de hemorragias en el grupo tratado.
- El efecto beneficioso de la aspirina en la reducción de ictus o IAM no se ve plasmada en una reducción de la mortalidad como sería lógico esperar. Este hecho puede ser debido a un mayor número de muertes debidas a efectos secundarios de aspirina no detectadas ni recogidas correctamente.

Por último y lo más importante, todos los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de población general concluyen que existe un mayor riesgo de sangrado estadísticamente significativo en el grupo tratado frente al grupo control, razón por lo que la aspirina se desaconseja en prevención primaria.

No encontramos ninguna razón para pensar que los pacientes diabéticos tengan una mayor protección a los sangrados que la población general.

7.2. LIMITACIONES DEL META-ANÁLISIS

La mayor limitación que hemos encontrado para conseguir unos resultados robustos es la falta de ensayos clínicos y por lo tanto de resultados disponibles.

En nuestro meta-análisis, especialmente en algunos análisis de subgrupos, los resultados se han obtenido de un solo estudio, por lo que la posibilidad de sesgo aumenta.

Además, la calidad de los estudios no es siempre la adecuada. Excepto un ensayo clínico con la máxima puntuación en la evaluación de la calidad de los resultados en los estudios individuales, el resto tienen, en alguna dimensión, defectos metodológicos que hacen incierto nuestro resultado de compilación.

Como ya hemos visto, en especial las variables relacionadas con los efectos secundarios de la aspirina, no han podido ser convenientemente analizadas por falta de datos, siendo estas variables críticas a la hora de evaluar la conveniencia o no de recomendar aspirina en prevención primaria.

Por otra parte, la complejidad y la subjetividad del sistema GRADE, nos ha hecho dudar de la validez de nuestras decisiones y

optamos finalmente por crear unos criterios propios para conseguir clasificar los ensayos.

7.2.1. Limitaciones de los estudios incluidos

Los tres ensayos clínicos de mayor calidad (JPAD, POPADAD y JPPP) publicados más recientemente que, además, incluyeron pacientes diabéticos solamente, han fracasado también en la demostración del beneficio de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares.

Estos tres ensayos son los únicos que incluyen solamente a pacientes diabéticos tipo 2. El resto de están diseñados para el estudio de la aspirina en población general, e incluían datos del subgrupo de diabéticos. Desconocemos si padecen DM tipo 1 o tipo 2 y si la inclusión de pacientes diabéticos tipo 1 ha podido influir en los resultados de nuestro meta-análisis.

Por ejemplo, en el estudio PPP [47], a pesar de que en el título de la publicación y en su objetivo especifica que incluyen pacientes con DM tipo 2, ni en los criterios de inclusión ni en los resultados especifica qué tipo de diabéticos realmente han sido estudiados. La edad de corte de 50 años no nos asegura que todos los pacientes incluidos sean diabéticos tipo 2.

En este estudio hemos detectado las siguientes cuestiones:

- No aportan datos de distribución por género en el grupo intervención y en el grupo estudio, aunque afirman que no hay disbalance en ese aspecto.

- Calcularon una muestra de 4.000 diabéticos, pero solo se obtuvieron resultados de los 1.031 que finalmente fueron reclutados. Esto puede haber afectado a la significación estadística en la obtención de eventos.

- La planificación, reclutamiento y estudio del grupo con DM fue en paralelo, pero posterior al del grupo principal. De forma que cuando

se finalizó prematuramente el estudio afectó también al ensayo clínico en paralelo de pacientes diabéticos a los que afectó de forma más importante.

- En características basales existen diferencias en HTA, hipercolesterolemia y presencia de tres o mas factores de riesgo cardiovascular que, quizás, se deban a que no reclutaron la cifra inicialmente previstas.

- Además, hemos echado en falta un desglose claro de los que tomaban los pacientes del grupo con aspirina y sin aspirina, pues parece que en ambos podían estar tomando vitamina E o no tomar vitamina E.

- Hemos considerado que a pesar de que un grupo numeroso de pacientes dejó de tomar la aspirina, pero no abandonaron, se han considerado dentro del grupo estudio según la metodología del análisis por intención de tratar.

- Pensamos que algún porcentaje de los resultados puede estar mal calculado.

En el estudio POPADAD[28] encontramos las siguientes cuestiones:

- Se trata de un ensayo clínico con diseño factorial 2 x 2. Los grupos de intervención son aspirina con antioxidante versus placebo con antioxidante. Pensamos que podríamos haber cometido un sesgo de intervención, puesto que desconocemos hasta qué punto el antioxidante ha podido o no modificar los resultados.

- Incluye personas con índice tobillo brazo (ITB>0,9) lo que supone un mayor riesgo cardiovascular que los pacientes sin alteraciones.

- Sospechamos que podrían haber contabilizado los eventos cardiovasculares mas de una vez, ya que en la suma de los resultados de pacientes fallecidos por causa cardiovascular [43], junto con los IAM no mortales y los ictus no mortales, en total 127 (Tabla 3 pág. 5) no coincide con los resultados de la variable compuesta: "*Composite end point*" (116) restando las amputaciones (11)= 109. Estos datos los utiliza Zhang [43] en su estudio, esto podría explicar algunas las divergencias entre sus datos y los nuestros.

En el resto de ensayos clínicos, aunque hubiera también intervención de antioxidantes, los datos de que disponemos estaban desagregados y nos han permitido organizar dos grupos: grupos de aspirina y grupo placebo.

En el estudio PSH[26] hemos detectado las siguientes cuestiones:

- No explican suficientemente la aleatorización de los pacientes diabéticos. Aleatorizan a la población general (médicos) pero desconocemos cómo quedan los grupos de DM finalmente.

- Como ya se ha comentado, no distinguen entre DM tipo 1 y 2 en la inclusión de los pacientes.

- Afirman que se pierden 12 pacientes en el grupo intervención y 13 en el grupo control, pero no nos informan de si las pérdidas son o no pacientes con DM. Este hecho cobra especial relevancia porque si fuesen diabéticos todas las perdidas, tendríamos una fuente sesgo que podría ser importante.

- Hemos detectado que existen discrepancias en el número de IAM mortales entre los grupo intervención y control, entre las tablas 1 y 3 en las que se exponen los resultados de población general. Como en este estudio no tenemos acceso a los datos de mortalidad en el

grupo de pacientes con DM, desconocemos si esta discordancia se mantiene o afecta a este subgrupo de diabéticos.

En el estudio JPAD estimaron una muestra de 2.450 pacientes para detectar una reducción del RR 30% de eventos cardiovasculares en el grupo tratado con aspirina. Sin embargo el numero de eventos fue muy bajo, menor al estimado en el calculo muestral. Podríamos estar ante un error tipo beta: no detectar un efecto beneficioso de la aspirina cuando es posible que ocurra.

Por otro lado la definición de las variables compuestas que realizan De Berardis[50] y Zhang[43], y en otros meta-análisis introduciendo las variables compuestas de los distintos ensayos clínicos, aunque la heterogeneidad es baja (I^2=0%) nos surge la duda de si son realmente comparables o son variables diferentes, por ejemplo: en unos meta-análisis incluyen angina y en otros no.

En nuestro meta-análisis no recogimos datos de ninguna variable combinada. Determinamos crear nuestra propia variable con la suma de resultados individuales de los ensayos clínicos que fueran realmente comparables.

Existe también un problema en la duración del tratamiento. Solo el POPPADAD especifica claramente cual es la duración del tratamiento y el PHS aporta la fecha en la que se terminó prematuramente el estudio. Del resto de los ensayos clínicos hemos tomado la fecha de fin de seguimiento "follow up". Desconocemos de dónde obtiene De Beradis los datos para realizar un meta-análisis de adhesión al tratamiento (compliance) para hacer un análisis de subgrupos.

7.3. RECOMENDACIONES POR GRUPOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Aunque no era el objetivo de este estudio, puesto que la recomendación actual de la ADA 2015 [6] aconseja el tratamiento con aspirina según el riesgo cardiovascular, queremos aportar que en los ensayos clínicos analizados e incluidos en nuestro meta-análisis no hemos encontrado subgrupos de pacientes estratificados por riesgo cardiovascular que nos permitieran realizar un meta-análisis que dieran respuesta a esta cuestión.

Butalia[12] sugiere que "las personas con DM, pero sin enfermedad cardiovascular, se encuentran en algún lugar entre los pacientes en prevención primaria y secundaria en el espectro de beneficio y riesgo. Esto pone de relieve la importancia de considerar el riesgo individual de toma de decisiones clínicas con respecto a la aspirina en pacientes con DM".

Sin embargo, como se ha analizado en la sección de introducción, parece una cuestión controvertida. Hay datos del ensayo clínico de Ikeda [75], publicado en 2014, en el que incluye pacientes de 60 a 85 años con varios factores de riesgo de mortalidad cardiovascular y tratado con 100 mg de aspirina. El ensayo se interrumpió prematuramente por probable inutilidad de la intervención

En la misma línea Okada [74], en 2013, publicó otro subanálisis del JPAD en el que estratificando a los pacientes por su riego cardiovascular tampoco encuentra efecto de la aspirina.

Por lo tanto en nuestra opinión, y después de analizar los estudios publicados, no nos parece recomendable utilizar aspirina en ningún paciente en prevención primaria.

7.4. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Entre las líneas de investigación futuras, y dado que el problema del uso de la aspirina en prevención primaria es el riesgo de efectos adversos que pueden contrarrestar e incluso invalidar en términos de mortalidad sus efectos beneficiosos, una interesante línea de investigación podría ser tratar de definir unos criterios que permitieran detectar a los pacientes, que por sus características, tienen un menor riesgo de efectos adversos con aspirina para facilitar el tratamiento a este grupo de diabéticos y evitarlo en los pacientes con mayor riesgo de efectos adversos, especialmente sangrados y hemorragias graves.

Por otro lado, analizar si el riesgo cardiovascular influye en la respuesta a la aspirina sería un tema también de gran importancia.

La tercera línea de investigación sería analizar las razones por las que los pacientes con DM no responden de la misma forma a la aspirina que la población general. Una posible hipótesis puede ser la resistencia a la aspirina de los pacientes diabéticos.

8

CONCLUSIONES

8.-CONCLUSIONES

1.- Existen datos que avalan el efecto protector de la aspirina en la aparición de ictus en pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa. Este resultado se ha obtenido de 4 ensayos clínicos con calidad moderada.

2.- Los resultados apuntan a un posible efecto diferenciado por sexo. La aspirina podría tener un efecto protector para el ictus en las mujeres diabéticas.

3.- Es posible que las personas diabéticas no respondan a la aspirina del mismo modo que las no diabéticas, puesto que los resultados de los estudios en población general no son los mismos que en diabéticos.

4.- No se han observado reducciones de la mortalidad total asociadas al tratamiento con aspirina. Este resultado se ha obtenido de estudios de alta calidad.

5.- Los resultados de efectos secundarios de aspirina en este estudio no son concluyentes. Existe un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal pero la estimación presenta una elevada imprecisión y heterogeneidad por el escaso número de ensayos clínicos que aportan datos.

6.- El hecho de no hallar una reducción de la mortalidad total a pesar del efecto protector de la aspirina sobre el ictus, podría explicarse extrapolando la evidencia disponible actualmente aportada por los meta-análisis que han estudiado los efectos adversos de la aspirina en prevención primaria en población general con la conclusión de que existe un mayor riesgo de sangrado y de hemorragia grave. Los posibles efectos beneficiosos en la reducción de ictus, en los pacientes

diabéticos, podrían contrarrestarse por los efectos adversos que la aspirina produce.
Por tanto, quedan dudas de la pertinencia de recomendar aspirina para reducir los eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos en prevención primaria.

7.- Los ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis no aportan información que permita analizar resultados según el riesgo cardiovascular basal. Los subanálisis de uno de los ensayos clínicos que analiza este efecto, estratificando por el riesgo cardiovascular, concluyen que no hay beneficio en pacientes diabéticos de alto riesgo. Por esta razón, no se ha podido contrastar la recomendación actual de la Asociación Americana de Diabetes de tratar a los pacientes diabéticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular previa dependiendo de su nivel de riesgo cardiovascular y su edad.

8.- Los estudios que están en marcha podrán aportar nuevas evidencias que ayuden a aclarar la controversia sobre la utilidad de la aspirina en diabéticos sin enfermedad cardiovascular.

9

BIBLIOGRAFÍA

9.-BIBLIOGRAFÍA

9.1. ESTUDIOS INCLUIDOS

- **JPAD** 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 Nov 12; 300(18):2134-2141.

- **POPADAD** 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(7677):1030-1034.

- **WHS** Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N.Engl.J.Med. 2005 Mar 31 ;352(13):1293-1304.

- **PHS** Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study [Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study]. N.Engl.J.Med 1989 Jul 20;321(3):129-135.

- **PPP** 2003 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(12):3264-3272.

- **JPPP** 2014 Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA. 17 de diciembre de 2014;312(23):2510-20.

9.2. ESTUDIOS EXCLUIDOS

- **BMD** Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.Br.Med.J.(Clin.Res. BMJ 1988 Jan 30;296(6618):313-316.

- **HOT** 1994 Hansson,L.; Zanchetti,A.. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study - Patient characteristics: Randomization, risk profiles, and early blood pressure results [The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study - Patient characteristics: Randomization, risk profiles, and early blood pressure results]. Blood Press. 1994;3(5):322

- **HOT** 1998 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof 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(9118):1755-1762.

- **HOT** AAS 1999 Mallion,J.-M.; Benkritly,A.; Hansson,L.; Zanchetti,A. Effect of intensive antihypertensive treatment and acetyl salicylic acid in low dose in hypertensive patients: HOT study (Hypertension Optimal Treatment) [Effect of intensive antihypertensive treatment and acetyl salicylic acid in low dose in hypertensive patients: HOT study (Hypertension Optimal Treatment)]. Arch.Mal.Coeur.Vaiss. 1999,;92(8):1073.

- **ETDRS** nº 7 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7 [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics: ETDRS report number 7]. Ophthalmology 1991;98(5):741.

- **ETDRS** nº 14 Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. 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(10):1292.

- **ETDRS** nº 27 Cusick M, Meleth AD, Agron E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, et al. Associations of mortality and diabetes complications in patients with type 1 and type 2 diabetes: early treatment diabetic retinopathy study report no. 27. Diabetes Care 2005 Mar;28(3):617-625.

- **CHARISMA** 2005 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. A global view of atherothrombosis: Baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management,

and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J. 9 de enero de 2005;150(3):401.e1-401.e7.

- **CHARISMA** 2006 Clopidogrel plus aspirin did not differ from aspirin alone for reducing MI, stroke, and CV death in high risk atherothrombosis Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354: 1706–17

- **CHARISMA** 2009 Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization,management, and avoidance [CHARISMA] trial).Am.J.Cardiol. 2009 May 15;103(10):1359-1363.

- **CLIPS** Critical Leg Ischaemia Prevention Study (CLIPS) Group, Catalano M, Born G, Peto R Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. J.Intern.Med. 2007 Mar;261(3):276-284.

- **NAOAN** vs AAS Huang Z-, Huang S-, Liang M, Liu L, Huang Z-. Evaluation of intervenienteffects of Naoan capsule on patients with high-risk of stroke. Chin.J.Cerebrovasc.Dis. 2009;6(1):19-23.

- **AAAT** Fowkes FGR. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index;A Randomized Controlled ; AAAT JAMA. 2010;303(9):841

- **OKADA** 2011 Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Kanauchi M, Nakayama M, Uemura S, et al. Differential effect of low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in diabetes management: a subanalysis of the JPAD trial. Diabetes Care. junio de 2011;34(6):1277-83

- **OGAWA** 2011 Ogawa H. [Series, clinical study from Japan and its reflections; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial]. Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med [Internet]. 10 de enero de 2011 [citado 12 de octubre de 2015];100(1). Recuperado a partir de: http://kumamoto.pure.elsevier.com/en/publications/series-clinical-study-from-japan-and-its-reflections-japanese-primary-prevention-of-atherosclerosis-with-aspirin-for-diabetes-jpad-trial(2f14544d-faae-45d7-ae72-2df103d7457e).html

- **SAITO** 2011 Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, Nakayama M, Uemura S, Doi N, et al. Low-Dose Aspirin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Reduced Glomerular Filtration Rate:

Subanalysis from the JPAD trial. Diabetes Care. 2011;34(2):280-5.

- **SOEJIMA** 2012 Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Uemura S, et al. Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2012;76(6):1526-32.

- **OKADA** 2013 Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2013;77(12):3023-8.

- **IKEDA** 2015 Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years of Older With Atherosclerotic Risk-Factors: A Randomized Clinical Trial. J Vasc Surg. abril de 2015;61(4):1099-100.

- **DESAI** 2015 , Desai D, Ahmed H, Michos E Preventing, Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes:Use of Aspirin for Primary Prevention Curr Cardiol Rep (2015) 17:13 DOI 10.1007/s11886-015-0566-z

9.3. ESTUDIOS EN MARCHA ("*Ongoing*")

ACCEPT-D De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): Design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials 2007: Design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials 2007;8(-).

ASCEND. Trial Website [Internet]. 2004 [citado 4 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: https://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/

ARRIVE Bayer Aspirin Research Study [Internet]. [citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.arrive-study.com/en/study.cfm

ASPREE Investigator Group. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. Contemp Clin Trials. Noviembre de 2013;36(2):555-64

PREM PAIS. A randomized double-blind placebo-controlled trial for evaluation of a polycap, low dose aspirin and vitamin D supplementation in primary prevention-The International Polycap study 3 (TIPS 3) [Internet]. 2015 [citado 26 de septiembre de 2015].Recuperado a partir de http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4413

DOROTHY Dorothy, Study Coordinator, Via Christi Research. CardioVascular Health in Diabetes [THEMIS] [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.centerwatch.com/clinical-trials/listings/study-details.aspx?StudyID=20540

ABDOLAHI A, Georas SN, Thomas Brenna J, Cai X, Thevenet-Morrison K, Phipps RP, et al. The effects of aspirin and fish oil consumption on lysophosphatidylcholines and lysophosphatidic acids and their correlates with platelet aggregation in adults with diabetes mellitus. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids PLEFA. febrero de 2014;90(2-3):61

9.4. BIBLIOGRAFÍA GENERAL

1. Federación Internacional de Diabetes. Diabetes Atlas | International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas Sixth edition. 2014 [citado 22 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: https://www.idf.org/diabetesatlas

2. Guía Salud Grupo de Trabajo de la Guía sobre Diabéticos tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2 [Internet]. sko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno; 2008. Recuperado a partir de: http://guiasalud.es/egpc/diabetes/completa/index.html

3. Observatorio de la Nutrición y de Estudio de la Obesidad. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud Actualización [Internet]. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2012 [citado 23 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.observatorio.naos.aesan.msssi.gob.es/docs/docs/documentos/estrategia_en_diabetes_del_sistema_nacional_de_salud_2012.pdf

4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetología. enero de 2012;55(1):88-93.

5. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid S de E no transmisibles. S de E. Estudio PREDIMERC Prevalencia de Diabetes Mellitus y riesgo cardiovascular en la población adulta de la comunidad de Madrid. Doc Téc Salud Pública [Internet]. 2008 [citado 22 de septiembre de 2015];127. Recuperado a partir de: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DDocumento+Tecnico.+Estudio+Predimerc.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220586104378&ssbinary=true

6. ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes--2015: Summary of Revisions. Diabetes Care. 1 de enero de 2015;38 (Supplement_1):S4-S4.

7. DCCT group (The Diabetes control and complications trial research group). The Effect of Intensive Treatment of Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 30 de septiembre de 1993;330(9):641-2.

8. NGSP. NGSP Background Information [Internet]. 2015 [citado 23 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.ngsp.org/bground.asp

9. WHO | 10 facts about diabetes [Internet]. WHO. 2015 [citado 23 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/

10. Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. Gac Sanit. enero de 2002;16(6):511-20.

11. Rosado Martín J, Martínez López MÁ, Mantilla Morató T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jiménez R, et al. Prevalencia de diabetes en una población adulta de Madrid (España). Estudio MADRIC (MADrid RIesgo Cardiovascular). Gac Sanit. mayo de 2012;26(3):243-50.

12. 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(1):25.

13. Kannel WBMD, Mcgee DLPD. Diabetes and Cardiovascular Risk Factors: The Framingham Study. Circulation. Enero de 1979;59(1):8-13.

14. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 11 de mayo de 1979;241(19):2035-8.

15. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke J Cereb Circ. marzo de 1991;22(3):312-8.

16. Haffner. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction — NEJM [Internet]. New England Journal of Medicine. 1998 [citado 28 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199807233390404

17. Zozaya N VR, Hidalgo A G de expertos G. Guía metodológica para estimar los costes de de la diabetes [Internet]. Instituto Max Webwe; 2015 [citado 23 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2015/06/portada-guia-metodologica-costes-diabetes.jpg

18. Robert T. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet Lond Engl. 12 de septiembre de 1998;352(9131):837-53.

19. REDGEDAPS. ¿Debe recibir tratamiento con aspirina el paciente con DM sin enfermedad cardiovascular conocida? [Internet]. 2010 [citado 12 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://redgdps.org/index.php?idregistro=397

20. redGDPS. Nueva Guía de la redGDPS: Guía de práctica clínica en la Diabetes Mellitus 2 [Internet]. 2011 [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=526

21. Li, L. Aspirin in the primary prevention of vascular Disease: Meta-Analysis from randomised trials. Cardiology. 2009;141-14.

22. Antiplatelet Triallist Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ. 8 de enero de 1994;308(6921):81-106.

23. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial

infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 12 de enero de 2002;324(7329):71-86.

24. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet Lond Engl. 30 de mayo de 2009;373(9678):1849-60.

25. Ridker P, Cook N, Lee I; Gordon D,Gordon JM,Manson J RP. Aspirin in the Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med. 30 de junio de 2005;352(26):2751-2.

26. Steering Committe of the physicians health study research groupPHS. Physicians' Health Study: Aspirin and Primary Prevention of Coronary Heart Disease. N Engl J Med. 28 de diciembre de 1989;321(26):1825-8.

27. de Gaetano G, Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet Lond Engl. 13 de enero de 2001;357(9250):89-95.

28. 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. 16 de octubre de 2008;337(oct16 2):a1840-a1840.

29. Ogawa H. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes. JAMA. 12 de noviembre de 2008;300(18):2134.

30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, 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. HOT Study Group. Lancet Lond Engl. 13 de junio de 1998;351(9118):1755-62.

31. Fowkes FGR. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index<subtitle>A Randomized Controlled Trial AAAT. JAMA. 3 de marzo de 2010;303(9):841.

32. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. Br Med J Clin Res Ed. 30 de enero de 1988;296(6618):313.

33. The Medical research council´s general ppractice research framework BM Zuhrie W,. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet Lond Engl. 24 de enero de 1998;351(9098):233-41.

34. ADA (American Diabetes Association). Consensus Reports. Diabetes Care. 1 de enero de 2011;34(Supplement_1):e100-1.

35. Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Am J Med. 1 de julio de 2011;124(7):621-9.

36. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-Analysis of Multiple Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. Am J Cardiol. 15 de junio de 2011;107(12):1796-801.

37. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2011;162(1):115-24.

38. Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Erqou S, Sattar N, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 13 de febrero de 2012;172(3):209-16.

39. Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, Freeman K, Johnson S, Ngianga-Bakwin K, et al. Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Review of the Balance of Evidence from Reviews of Randomized Trials. PLoS ONE [Internet]. 5 de diciembre de 2013 [citado 20 de septiembre de 2015];8(12). Recuperado a partir de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855368/

40. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. PloS One. 2014;9(10):e90286.

41. 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. 1 de diciembre de 2009;32(12):2300-6.

42. 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. 6 de noviembre de 2009;339(nov06 1):b4531-b4531.

43. Zhang C, Sun A, Zhang P, Wu C, Zhang S, Fu M, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. febrero de 2010;87(2):211-8.

44. Simpson SH, Gamble J-M, Mereu L, Chambers T. Effect of aspirin dose on mortality and cardiovascular events in people with diabetes: a meta-analysis. J Gen Intern Med. noviembre de 2011;26(11):1336-44.

45. Younis N, Williams S, Soran H. Aspirin therapy and primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. noviembre de 2009;11(11):997-1000.

46. Stavrakis S, Stoner JA, Azar M, Wayangankar S, Thadani U. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes: A Meta-Analysis: Am J Med Sci. enero de 2011;341(1):1-9.

47. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A, et al. 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. diciembre de 2003;26(12):3264-72.

48. Ogawa H. [Series, clinical study from Japan and its reflections; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial]. Nihon Naika Gakkai Zasshi J Jpn Soc Intern Med [Internet]. 10 de enero de 2011 [citado 12 de octubre de 2015];100(1). Recuperado a partir de: http://kumamoto.pure.elsevier.com/en/publications/series-clinical-study-from-japan-and-its-reflections-japanese-primary-prevention-of-atherosclerosis-with-aspirin-for-diabetes-jpad-trial(2f14544d-faae-45d7-ae72-2df103d7457e).html

49. ASCEND Trial Website [Internet]. 2004 [citado 4 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: https://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend/

50. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. Trials. 2007;8(1):21.

51. Prem Pais. A randomized double-blind placebo-controlled trial for evaluation of a polycap, low dose aspirin and vitamin D supplementation in primary prevention-The International Polycap study 3 (TIPS 3) [Internet]. 2015 [citado 26 de septiembre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4413

52. Bayer ARRIVE Aspirin Research Study [Internet]. [citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.arrive-study.com/en/study.cfm

53. Lanas A SM, HIrschowitz Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. - PubMed - NCBI. Gastroenterology. 1992;103(3):862-9.

54. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. BMJ. 22 de noviembre de 1997;315(7119):1333-7.

55. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ. 11 de noviembre de 2000;321(7270):1183-7.

56. Welin L, Wilhelmsen L,. Aspirin increases mortality in diabetic patients without cardiovascular disease: a Swedish record linkage study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. diciembre de 2009;18(12):1143-9.

57. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. Am J Med. agosto de 2006;119(8):624-38.

58. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2007. Diabetes Care. 1 de enero de 2007;30(Supplement 1):S4-41.

59. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2009. Diabetes Care. 1 de enero de 2009;32(Supplement_1):S13-61.

60. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2010. Diabetes Care. 1 de enero de 2010;33(Supplement_1):S11-61.

61. ADA (American Diabetes Association). Standards of Medical Care in Diabetes--2012. Diabetes Care. 1 de enero de 2012;35(Supplement_1):S11-63.

62. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2013. Diabetes Care. 1 de enero de 2013;36(Supplement_1):S11-66.

63. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. Diabetes Care. 1 de enero de 2014;37(Supplement_1):S14-80.

64. Kassoff F. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. JAMA. 9 de septiembre de 1992;268(10):1292.

65. 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. 15 de enero de 2002;136(2):161-72.

66. 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 Br Card Soc. marzo de 2001;85(3):265-71.

67. NICE. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. 2009 [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: https://www.nice.org.uk/guidance/cg87

68. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. Diabetes Care. 1 de enero de 2004;27(Supplement 1):S72-3.

69. US Preventive Services Tasl Force. Final Recommendation Statement: Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: Preventive Medication - US Preventive Services Task Force [Internet]. 2009 [citado 12 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-for-the-prevention-of-cardiovascular-disease-preventive-medication#clinical-considerations#consider

70. 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: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care. 1 de junio de 2010;33(6):1395-402.

71. Brotons Cuixart C Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica? Aten Primaria. 1 de septiembre de 2010;42 (09):470-81.

72. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. Am Heart J. febrero de 2000;139(2 Pt 1):272-81.

73. Soejima H, Ogawa H, Morimoto T, Nakayama M, Okada S, Uemura S, et al. Aspirin reduces cerebrovascular events in type 2 diabetic patients with poorly controlled blood pressure. Subanalysis from the JPAD trial. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2012;76(6):1526-32.

74. Okada S, Morimoto T, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, et al. Effect of low-dose aspirin on primary prevention of cardiovascular events in Japanese diabetic patients at high risk. Circ J Off J Jpn Circ Soc. 2013;77(12):3023-8.

75. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. JAMA. 17 de diciembre de 2014;312(23):2510-20.

76. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men: A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 18 de enero de 2006;295(3):306-13.

77. Laporte JR. Principios Básicos de Investigación Clínica [Internet]. 2007 [citado 20 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.icf.uab.es/llibre/llibre.htm

78. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Recuperado a partir de: Disponible en http://www.cochrane.es/?q=es/node/269

79. Delgado Rodríguez M LlDJ, Doménech Masson JM. Bioestadistica Amigable. 2º ed. Diaz de SAntos; 2007.

80. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. CEBM. 2009 [citado 22 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/

81. SIGN Guideline 116: Management of diabetes [Internet]. 2011 [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html

82. 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. febrero de 1996;17(1):1-12.

83. Marzo M. ¿Cómo clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones? Atencin Primaria. 2006;1:00.

84. Página Web. GRADE working group [Internet]. [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.gradeworkinggroup.org/society/index.htm

85. Marzo M AP. Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones GRADE working group. Atención Primaria. 2006;37:00-00.

86. Marzo M RR, Basora J. Valoración de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. SISTEMA GRADE [Internet]. Semfyc Ediciones; 2009 [citado 20 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.semfyc.es/es/biblioteca/virtual/detalle/GRADE/

87. Fisterra. Guía clínica de La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones: el sistema GRADE [Internet]. 2013 [citado 21 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/la-evaluacion-calidad-evidencia-graduacion-fuerza-recomendaciones-sistema-grade/#20464

88. GRADEpro | Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://tech.cochrane.org/gradepro

89. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clínica. octubre de 2010;135(11):507-11.

90. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet Lond Engl. 27 de noviembre de 1999;354(9193):1896-900.

91. Clarke M. The QUORUM statement. The Lancet. febrero de 2000;355(9205):756-7.

92. The Cochrane Collaboretion. Methodological Expectations of Cochrane Intervention Reviews (MECIR) | Cochrane Editorial Unit [Internet]. Cochrane Editorial Unit. 2014 [citado 1 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://editorial-unit.cochrane.org/mecir

93. Martin Zurro A, J GB, Cano Pérez JF, Ciurana Misol R, Mundet Tuduri X, Gimbert Ràfols R M[a]. Atención Primaria. Principios, organización y métodos en medicina de familia. Séptima edición. Barcelona: Elsevier; 2014.

94. Eros systematic review - Buscar con Google [Internet]. [citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: https://www.google.es/search?q=eros+systematic+review&ie=utf-8&oe=utf-8&gws_rd=cr&ei=3T8xVv-9ElyzUaHchvAI

95. RevMan 5 download and installation | Informatics & Knowledge Management Department [Internet]. [citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de: http://tech.cochrane.org/revman/download

96. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials. septiembre de 1986;7(3):177-88.

97. Alonso Coello P, Solá I. Metanálisis ¿Efectos fijos o efectos aleatorios? FMC. 2009;16(5):305.

98. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: Utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. Control Clin Trials. diciembre de 1997;18(6):580-93.

99. Mueller PS. Ethical Issues in Stopping Randomized Trials Early Because of Apparent Benefit. Ann Intern Med. 19 de junio de 2007;146(12):878.

100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011;64(12):1283-93.

101. Cusick M, Meleth AD, Agron E, Fisher MR, Reed GF, Knatterud GL, et al. Associations of Mortality and Diabetes Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 27. Diabetes Care. 1 de marzo de 2005;28(3):617-25.

102 Desai D, Ahmed H, Michos E Preventing, Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes:Use of Aspirin for Primary Prevention Curr Cardiol Rep (2015) 17:13 DOI 10.1007/s11886-015-0566-z

103 Zotero download and installation citado 28 de octubre de 2015]. Recuperado a partir de:https://www.zotero.org/

10

ANEXOS

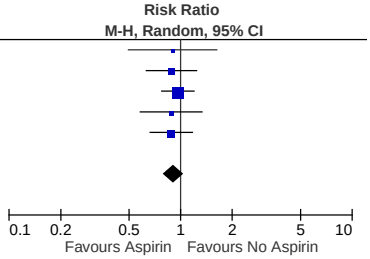
ANEXO 1:

Resultados del meta-análisis: modelo de efectos aleatorios

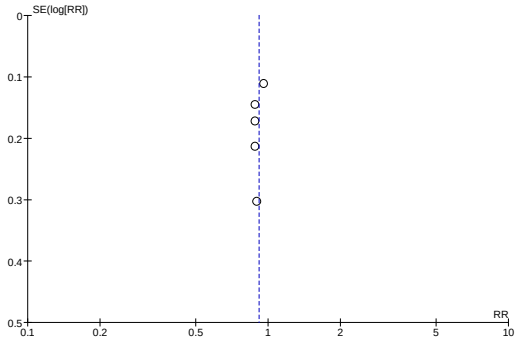
1. Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores:

	Aspirin		No Aspirin			Risk Ratio	
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Random, 95% CI**	**Year**
PPP Sacco M	20	519	22	512	5.6%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	17.3%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	41.5%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	11.3%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	24.3%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**5392**		**5384**	**100.0%**	**0.92 [0.80, 1.05]**	
Total events	331		360				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.35, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)



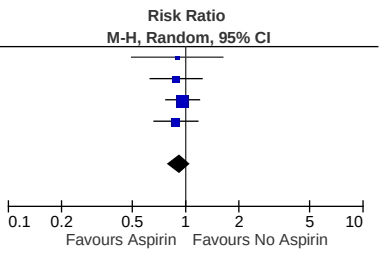
Total:

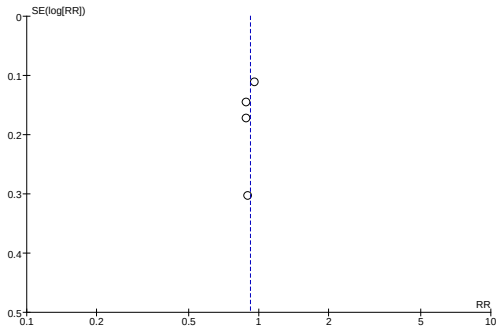


≤ 50% Hombres

	Aspirin		No Aspirin			Risk Ratio	
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Random, 95% CI**	**Year**
PPP Sacco M	20	519	22	512	6.3%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	19.5%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	46.8%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	27.4%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**4130**		**4107**	**100.0%**	**0.92 [0.79, 1.07]**	
Total events	291		314				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.31, df = 3 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)

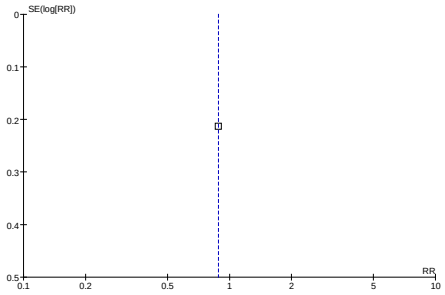




> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	100.0%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.88 [0.58, 1.33]**	
Total events	40		46				

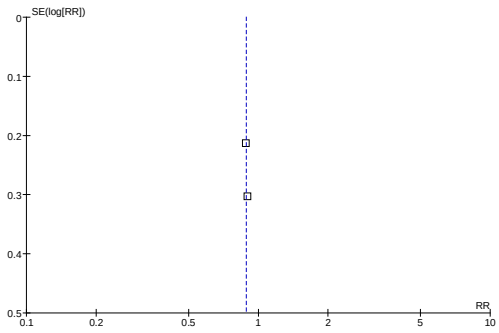
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)



Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	33.0%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	67.0%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.89 [0.63, 1.25]**	
Total events	60		68				

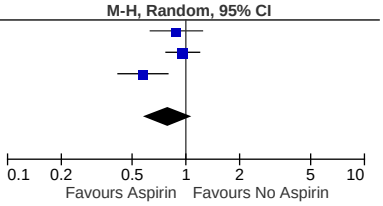
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)

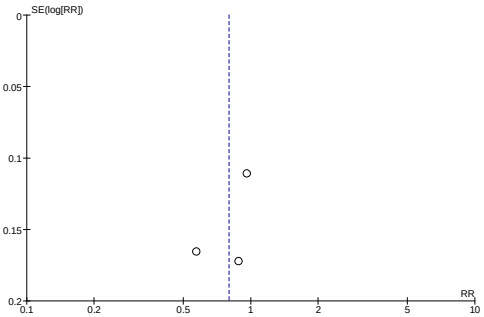


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	58	528	62	499	30.4%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	38.3%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPPP Ikeda Y	56	2445	98	2458	31.3%	0.57 [0.42, 0.79]	2014
Total (95% CI)		**3611**		**3595**	**100.0%**	**0.80 [0.58, 1.09]**	
Total events	241		292				

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 6.94, df = 2 (P = 0.03); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

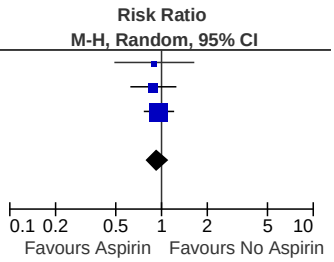


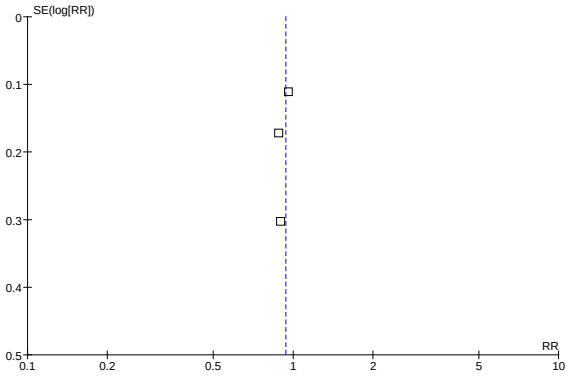


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	8.7%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	26.9%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	64.4%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
Total (95% CI)		**1685**		**1649**	**100.0%**	**0.93 [0.79, 1.11]**	
Total events	205		216				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 2 (P = 0.91); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)

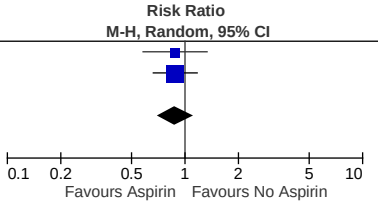


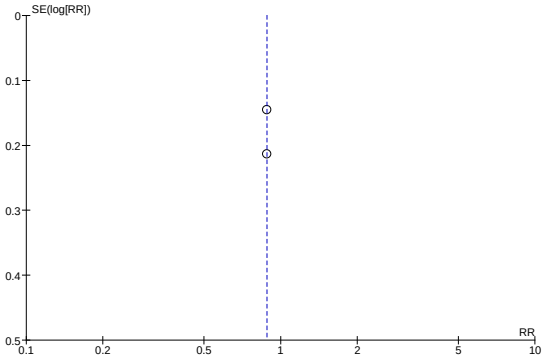


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	31.8%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	68.2%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**3707**		**3735**	**100.0%**	**0.88 [0.70, 1.11]**	
Total events	126		144				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)

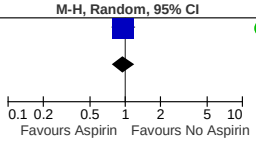




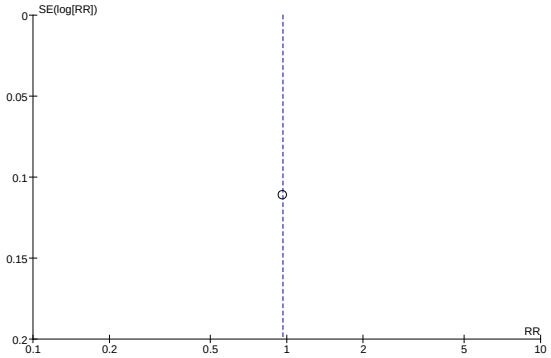
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	127	638	132	638	100.0%	0.96 [0.77, 1.20]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.96 [0.77, 1.20]**			
Total events	127		132						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.73)



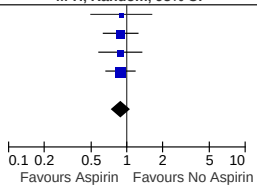
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



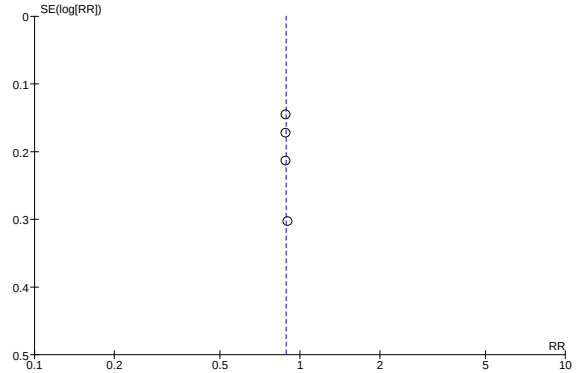
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PPP Sacco M	20	519	22	512	9.5%	0.90 [0.50, 1.62]	2003		+ + ? ? + ? + −
WHS Ridker PM	58	528	62	499	29.6%	0.88 [0.63, 1.24]	2005		+ ? + + + ? + ?
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	19.3%	0.88 [0.58, 1.33]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	41.5%	0.88 [0.66, 1.17]	2014		+ − − − ? ? + ?
Total (95% CI)		**4754**		**4746**	**100.0%**	**0.88 [0.74, 1.06]**			
Total events	204		228						

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 3 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

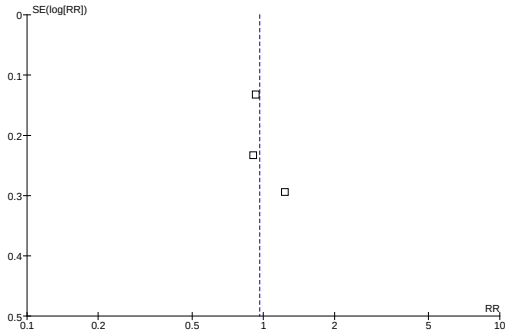


2. Mortalidad total

TOTAL:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	13.3%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	21.1%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
POPADAD Belch J	94	638	101	638	65.6%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.96 [0.78, 1.18]**	
Total events	153		159				

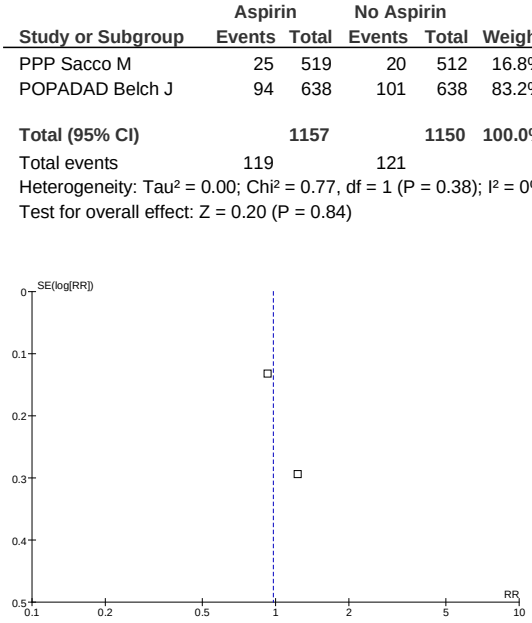
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.85, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	16.8%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
POPADAD Belch J	94	638	101	638	83.2%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.98 [0.77, 1.24]**	
Total events	119		121				

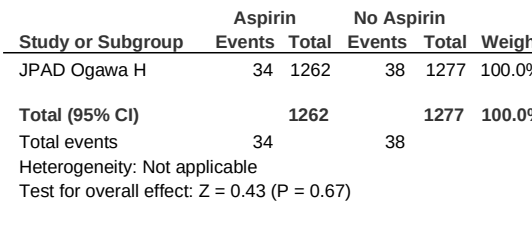
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.77, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)

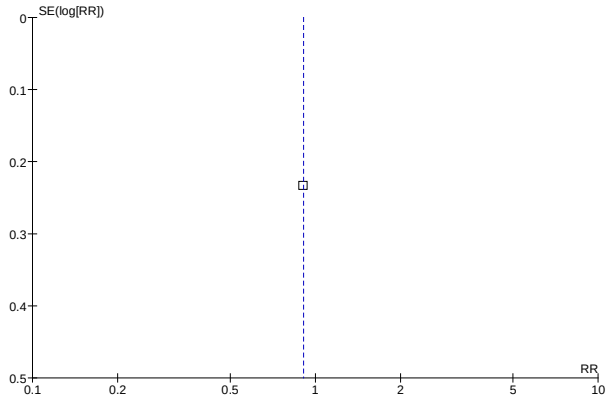


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	100.0%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.91 [0.57, 1.43]**	
Total events	34		38				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)

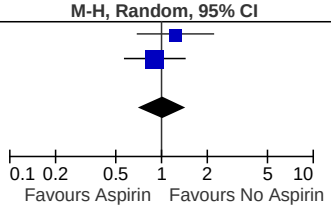


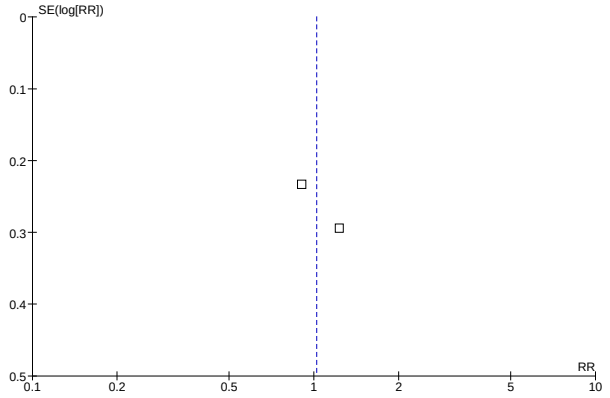


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	38.6%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	61.4%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.02 [0.71, 1.46]**	
Total events	59		58				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.68, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)

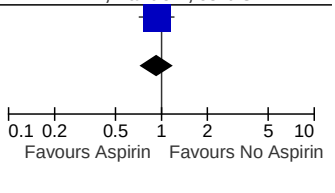


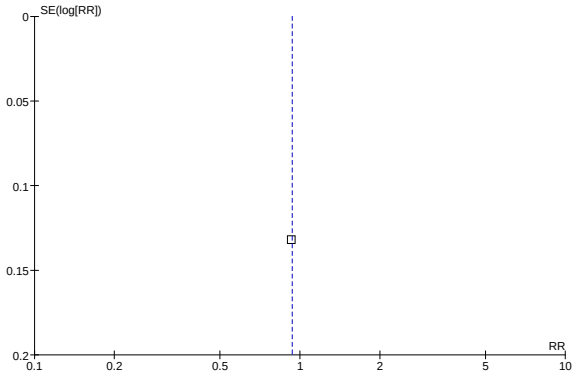


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	94	638	101	638	100.0%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.93 [0.72, 1.21]**	
Total events	94		101				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)

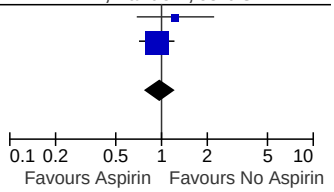


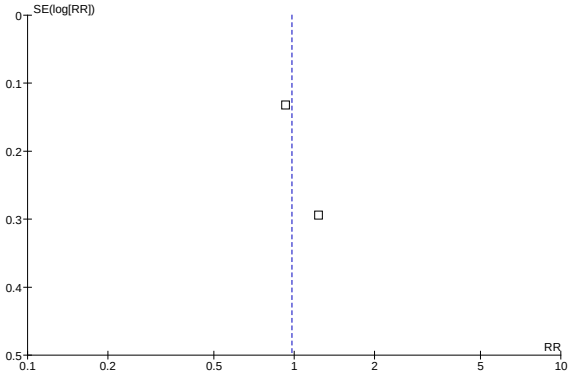


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
PPP Sacco M	25	519	20	512	16.8%	1.23 [0.69, 2.19]	2003	
POPADAD Belch J	94	638	101	638	83.2%	0.93 [0.72, 1.21]	2008	
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.98 [0.77, 1.24]**		
Total events	119		121					

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.77, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)

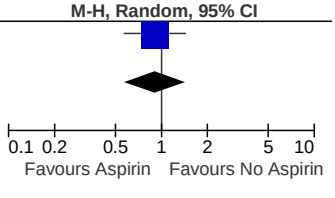


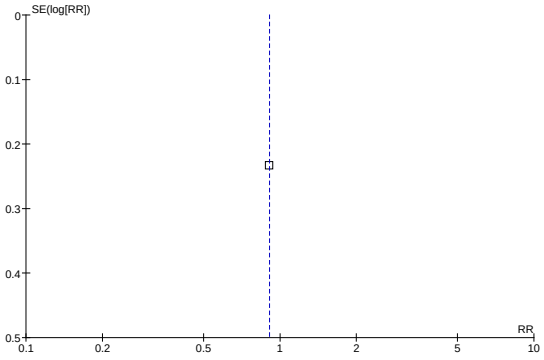


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	100.0%	0.91 [0.57, 1.43]	2008	
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.91 [0.57, 1.43]**		
Total events	34		38					

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)

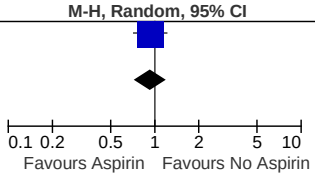




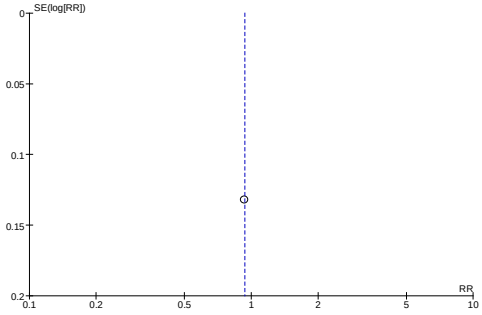
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	94	638	101	638	100.0%	0.93 [0.72, 1.21]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.93 [0.72, 1.21]**			
Total events	94		101						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)



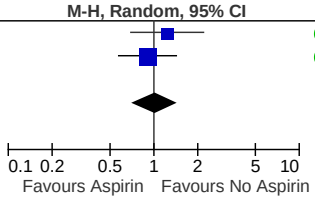
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



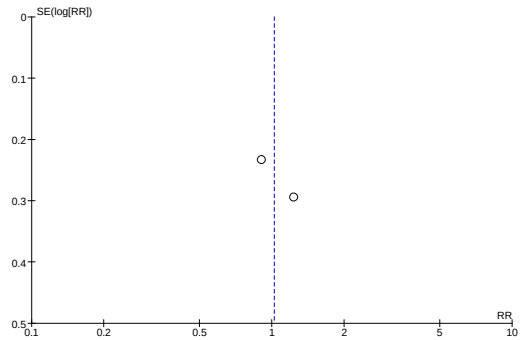
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PPP Sacco M	25	519	20	512	38.6%	1.23 [0.69, 2.19]	2003		+ + ? ? + ? + −
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	61.4%	0.91 [0.57, 1.43]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.02 [0.71, 1.46]**			
Total events	59		58						

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.68, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

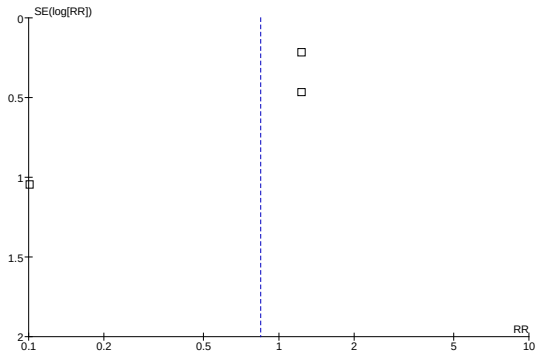


3. Mortalidad coronaria y cerebrovascular

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	35.8%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	15.1%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
POPADAD Belch J	43	638	35	638	49.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.84 [0.33, 2.16]**	
Total events	54		53				

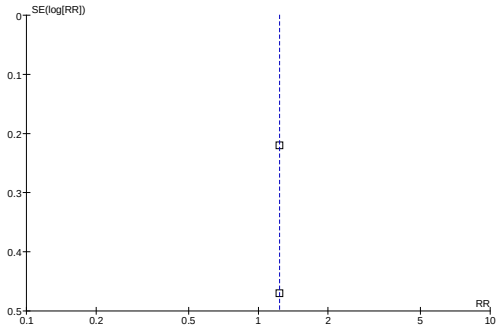
Heterogeneity: Tau² = 0.42; Chi² = 5.75, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)



≤ 50% hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	18.0%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
POPADAD Belch J	43	638	35	638	82.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**1.23 [0.83, 1.82]**	
Total events	53		43				

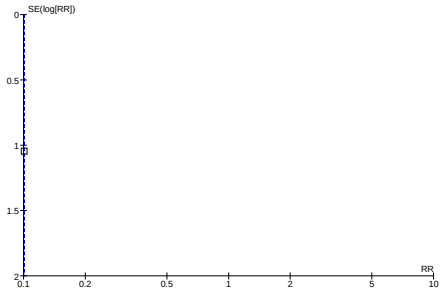
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)



> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	100.0%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.10 [0.01, 0.79]**	
Total events	1		10				

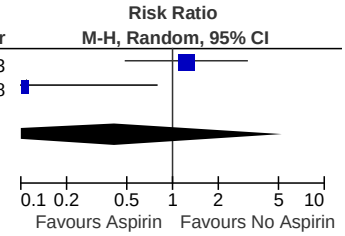
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)

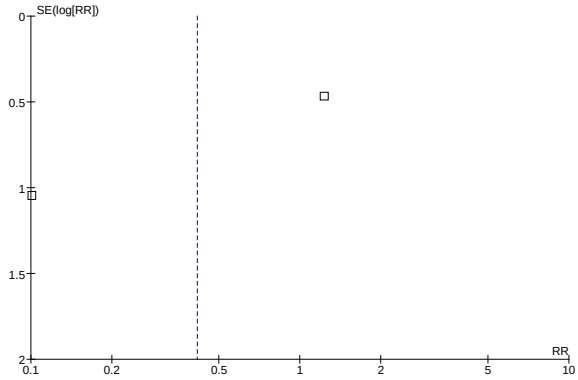


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	56.4%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	43.6%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.41 [0.03, 5.27]**	
Total events	11		18				

Heterogeneity: Tau² = 2.76; Chi² = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)

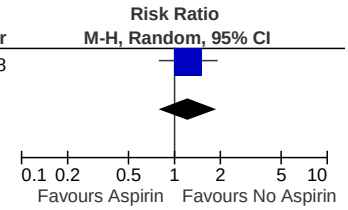


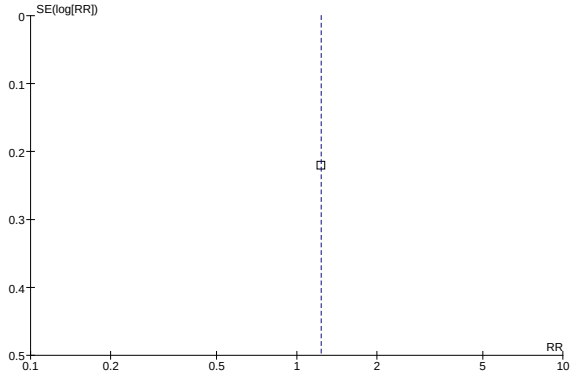


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	43	638	35	638	100.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**1.23 [0.80, 1.89]**	
Total events	43		35				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)

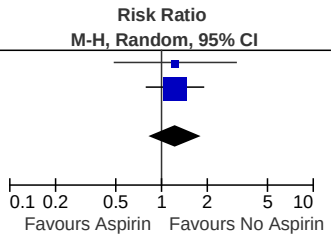


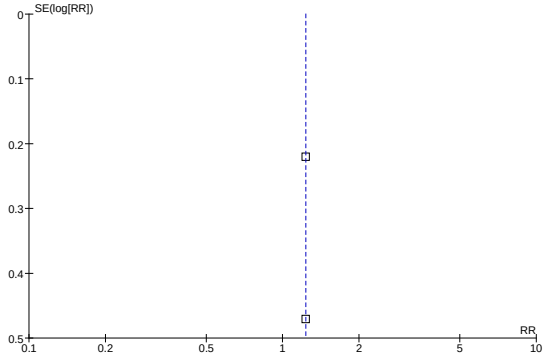


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	18.0%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
POPADAD Belch J	43	638	35	638	82.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**1.23 [0.83, 1.82]**	
Total events	53		43				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)

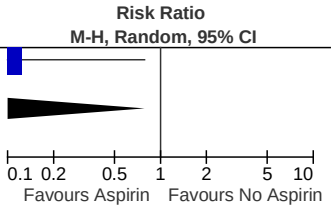


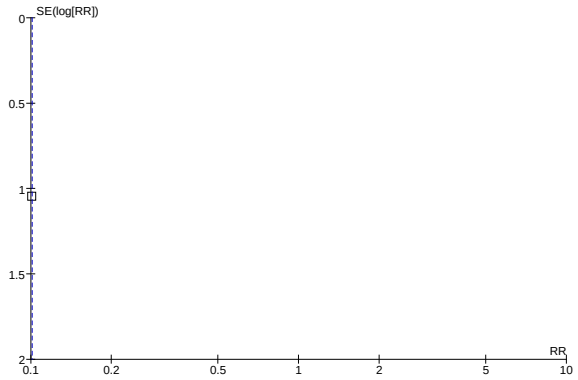


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	100.0%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.10 [0.01, 0.79]**	
Total events	1		10				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)

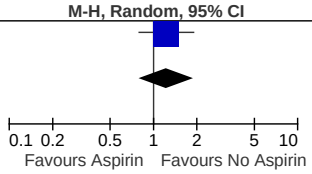




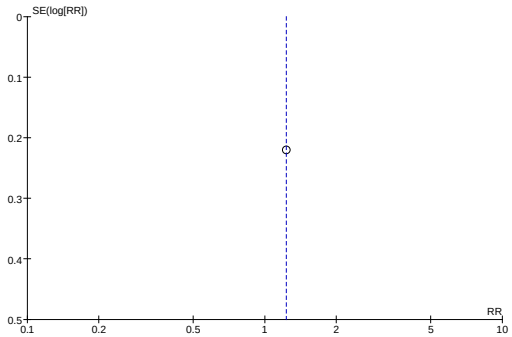
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	43	638	35	638	100.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**1.23 [0.80, 1.89]**			
Total events	43		35						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)



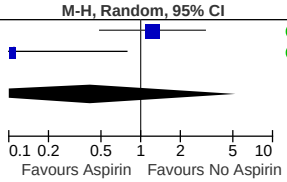
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



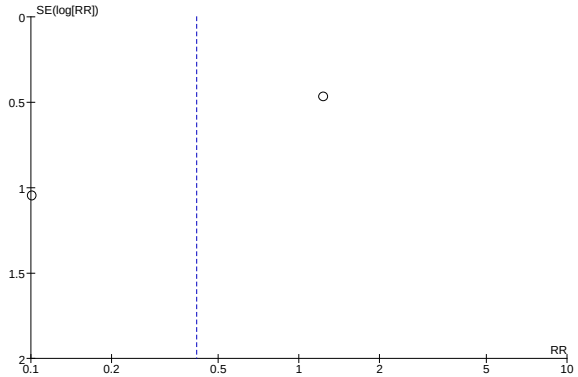
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PPP Sacco M	10	519	8	512	56.4%	1.23 [0.49, 3.10]	2003		+ + ? ? + ? + −
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	43.6%	0.10 [0.01, 0.79]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.41 [0.03, 5.27]**			
Total events	11		18						

Heterogeneity: Tau² = 2.76; Chi² = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

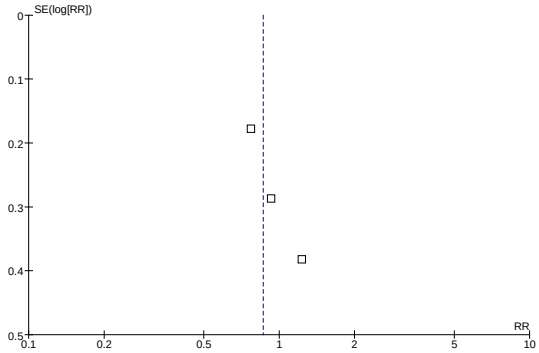


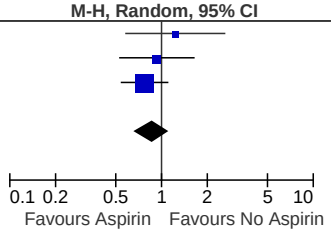
4. Mortalidad no cardiovascular

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	13.5%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	24.1%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
POPADAD Belch J	51	638	66	638	62.4%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.86 [0.65, 1.13]**	
Total events	89		103				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.33, df = 2 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)

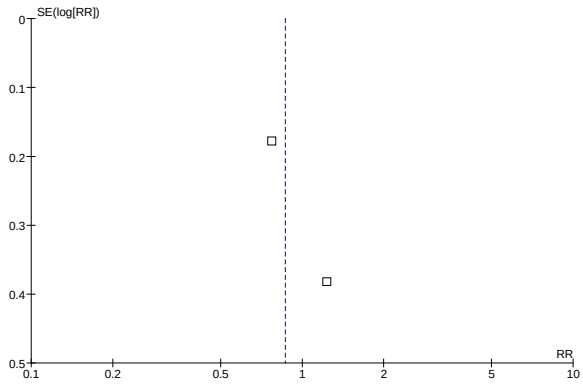


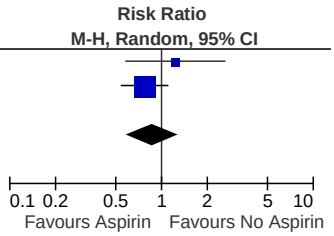


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	23.8%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
POPADAD Belch J	51	638	66	638	76.2%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.86 [0.58, 1.28]**	
Total events	66		78				

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)

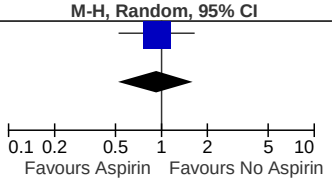


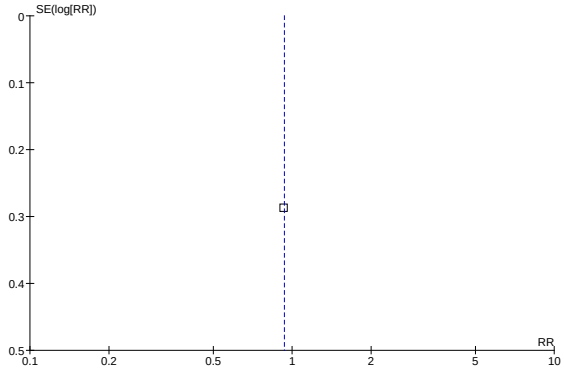


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	100.0%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.93 [0.53, 1.63]**	
Total events	23		25				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)

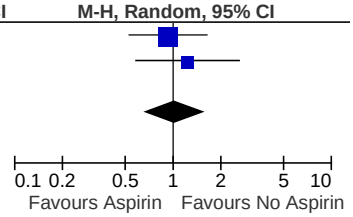


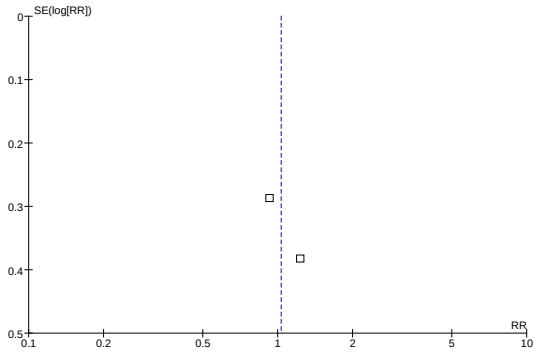


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	64.1%	0.93 [0.53, 1.63]
PPP Sacco M	15	519	12	512	35.9%	1.23 [0.58, 2.61]
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.03 [0.66, 1.61]**
Total events	38		37			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)

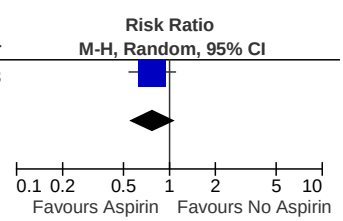


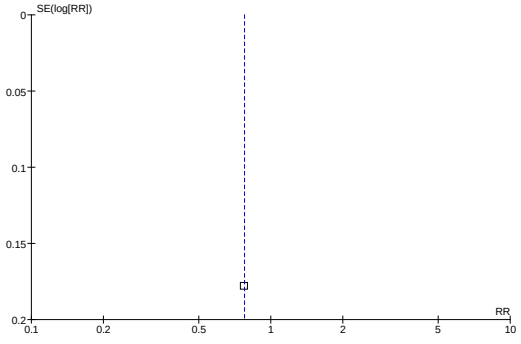


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	51	638	66	638	100.0%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.77 [0.55, 1.09]**	
Total events	51		66				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)

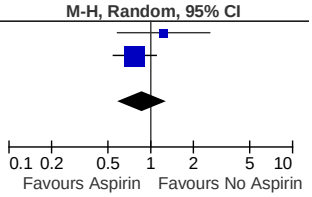


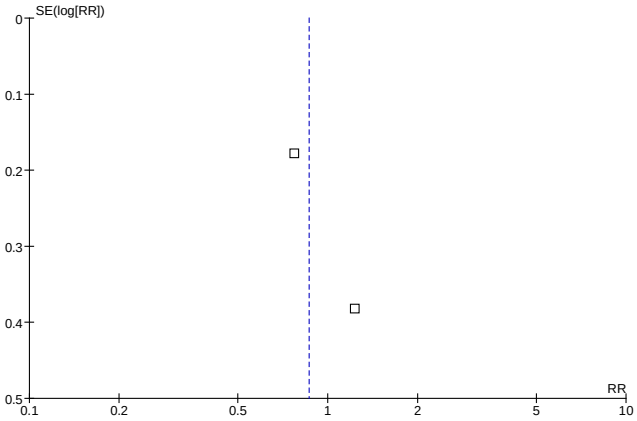


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
PPP Sacco M	15	519	12	512	23.8%	1.23 [0.58, 2.61]	2003	
POPADAD Belch J	51	638	66	638	76.2%	0.77 [0.55, 1.09]	2008	
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.86 [0.58, 1.28]**		
Total events	66		78					

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)

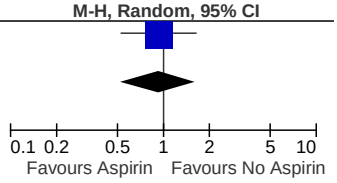


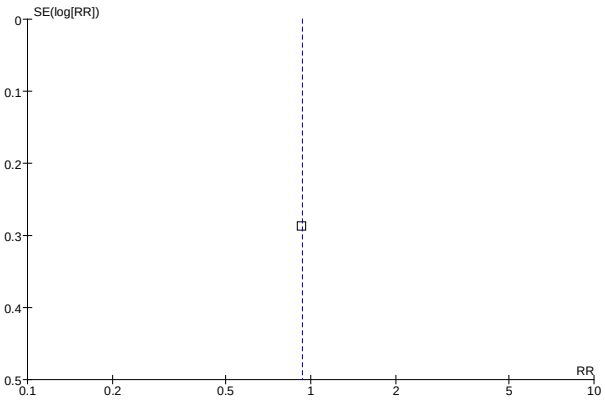


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	100.0%	0.93 [0.53, 1.63]	2008	
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.93 [0.53, 1.63]**		
Total events	23		25					

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)

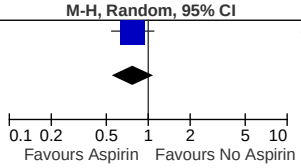




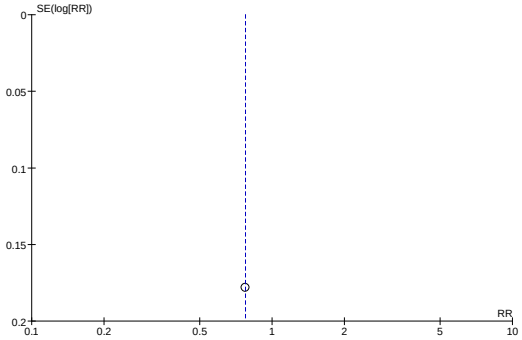
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	51	638	66	638	100.0%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.77 [0.55, 1.09]**	
Total events	51		66				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)



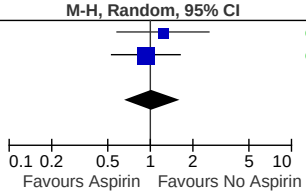
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



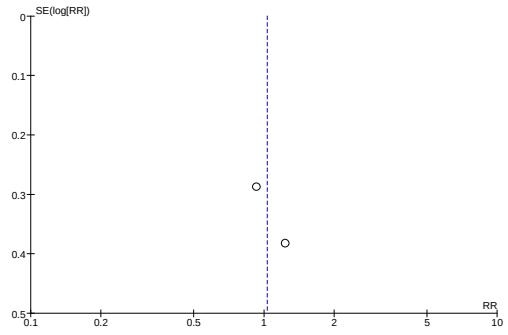
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	35.9%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	64.1%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.03 [0.66, 1.61]**	
Total events	38		37				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

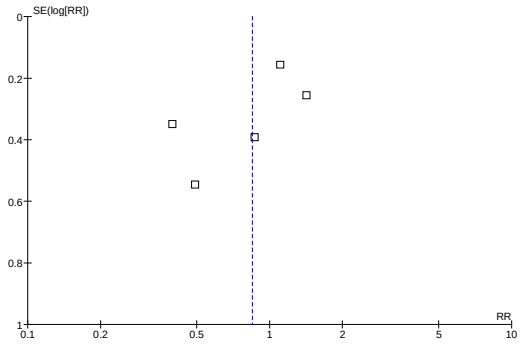


5. Infartos de miocardio

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	18.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	11.5%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	23.7%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	29.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	16.8%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**3222**		**3184**	**100.0%**	**0.85 [0.54, 1.32]**	
Total events	140		143				

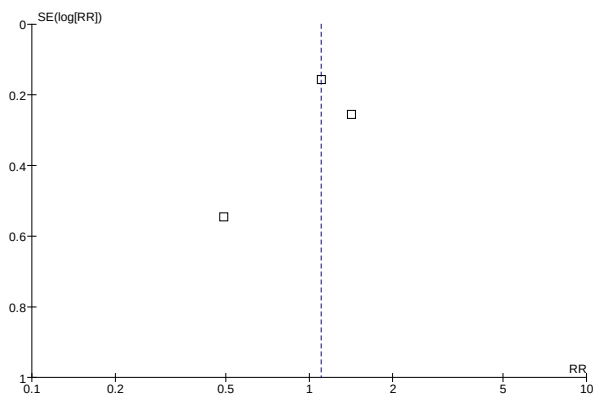
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 11.06, df = 4 (P = 0.03); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)



≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	10.8%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	34.0%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	55.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1685**		**1649**	**100.0%**	**1.10 [0.76, 1.60]**	
Total events	117		103				

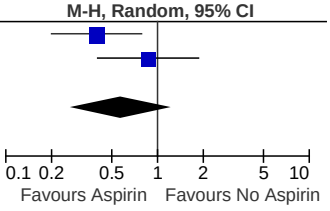
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 3.13, df = 2 (P = 0.21); I² = 36%
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)

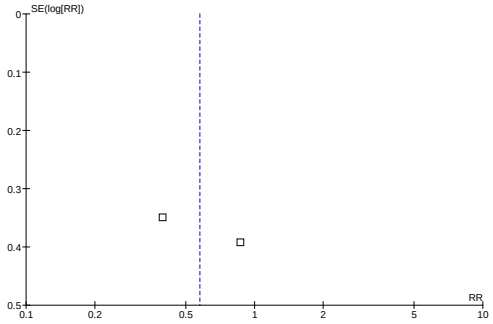


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	52.6%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	47.4%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**1537**		**1535**	**100.0%**	**0.58 [0.27, 1.24]**	
Total events	23		40				

Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 2.22, df = 1 (P = 0.14); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)

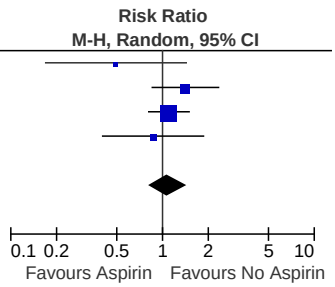


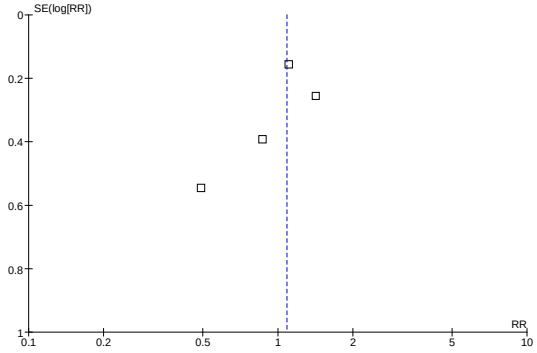


Dosis < 100 mg o < 200 mg días alternos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	6.8%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	26.4%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	54.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	12.6%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2947**		**2926**	**100.0%**	**1.08 [0.81, 1.44]**	
Total events	129		117				

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 3.52, df = 3 (P = 0.32); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)

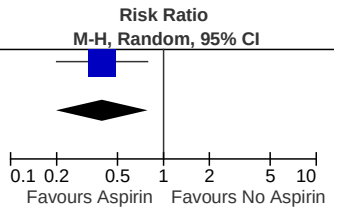


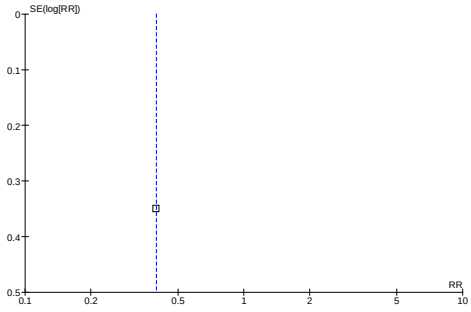


Dosis ≥ 100 mg o ≥ 200 mg días alternos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	100.0%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
Total (95% CI)		**275**		**258**	**100.0%**	**0.40 [0.20, 0.79]**	
Total events	11		26				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)

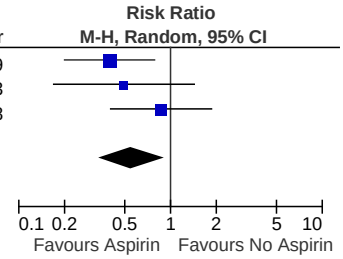


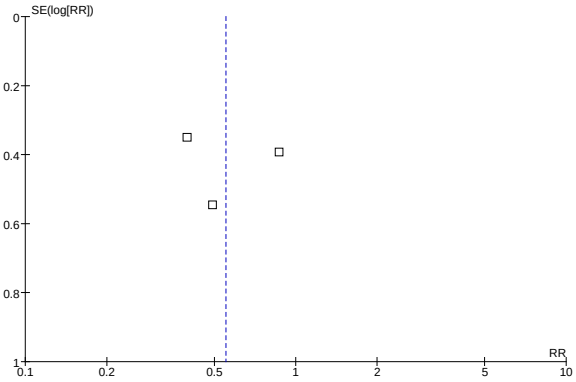


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	43.9%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	20.0%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	36.1%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2056**		**2047**	**100.0%**	**0.55 [0.34, 0.90]**	
Total events	28		50				

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 2.27, df = 2 (P = 0.32); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)

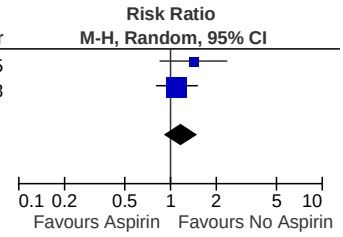


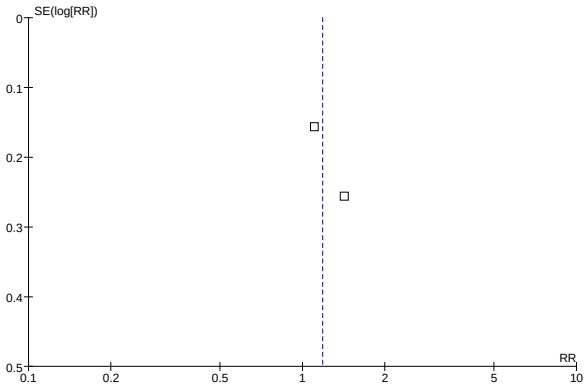


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	36	528	24	499	27.2%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	72.8%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1166**		**1137**	**100.0%**	**1.18 [0.91, 1.53]**	
Total events	112		93				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.71, df = 1 (P = 0.40); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)

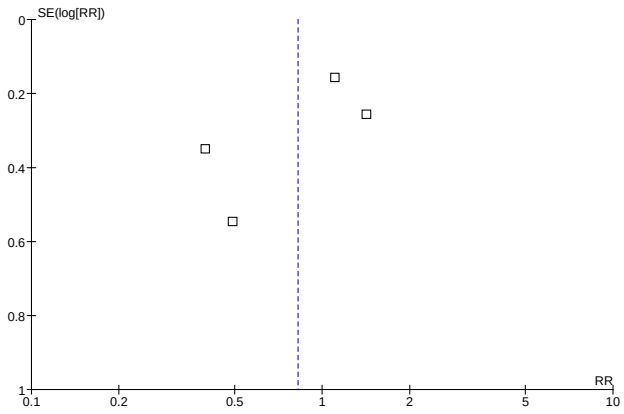




Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	23.4%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	15.3%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	528	24	499	28.2%	1.42 [0.86, 2.34]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	33.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1960**		**1907**	**100.0%**	**0.82 [0.48, 1.42]**	
Total events	128		129				

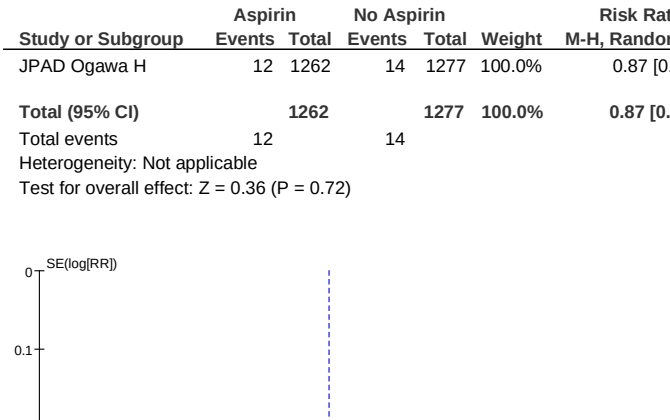
Heterogeneity: Tau² = 0.21; Chi² = 10.95, df = 3 (P = 0.01); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)

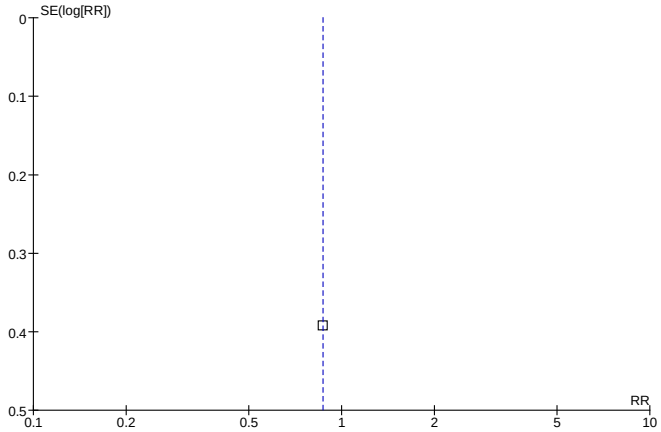


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	100.0%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.87 [0.40, 1.87]**	
Total events	12		14				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)

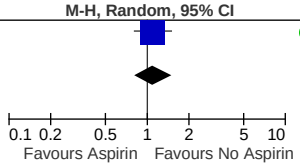




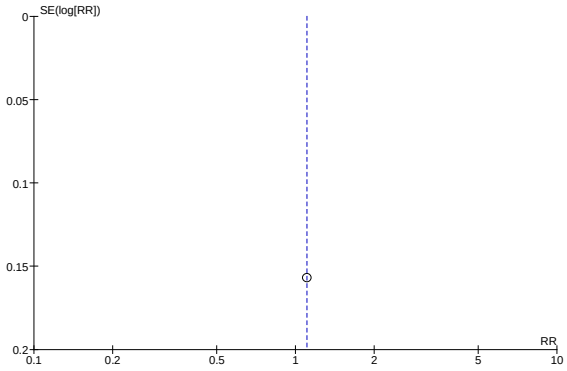
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	76	638	69	638	100.0%	1.10 [0.81, 1.50]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**1.10 [0.81, 1.50]**			
Total events	76		69						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)



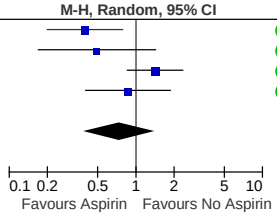
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



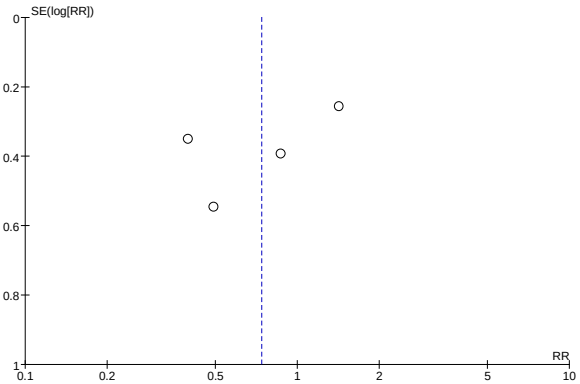
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PHS SCPHSR	11	275	26	258	26.4%	0.40 [0.20, 0.79]	1989		+ + + + + ? ? ?
PPP Sacco M	5	519	10	512	18.6%	0.49 [0.17, 1.43]	2003		+ + ? ? + ? + −
WHS Ridker PM	36	528	24	499	30.5%	1.42 [0.86, 2.34]	2005		+ ? + + + ? + ?
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	24.5%	0.87 [0.40, 1.87]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
Total (95% CI)		**2584**		**2546**	**100.0%**	**0.74 [0.38, 1.42]**			
Total events	64		74						

Heterogeneity: Tau² = 0.30; Chi² = 9.76, df = 3 (P = 0.02); I² = 69%
Test for overall effect: Z = 0.91 (P = 0.36)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

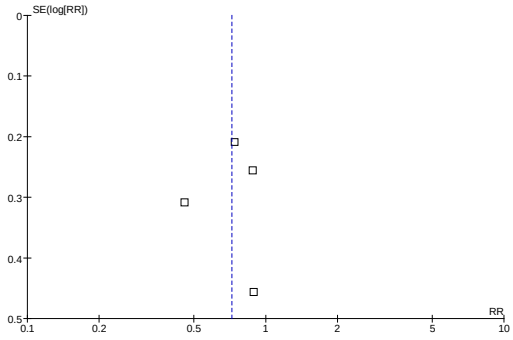


6. Ictus totales

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	9.2%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	528	31	499	19.9%	0.46 [0.25, 0.84]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	42.3%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	28.7%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2947**		**2926**	**100.0%**	**0.72 [0.55, 0.94]**	
Total events	89		123				

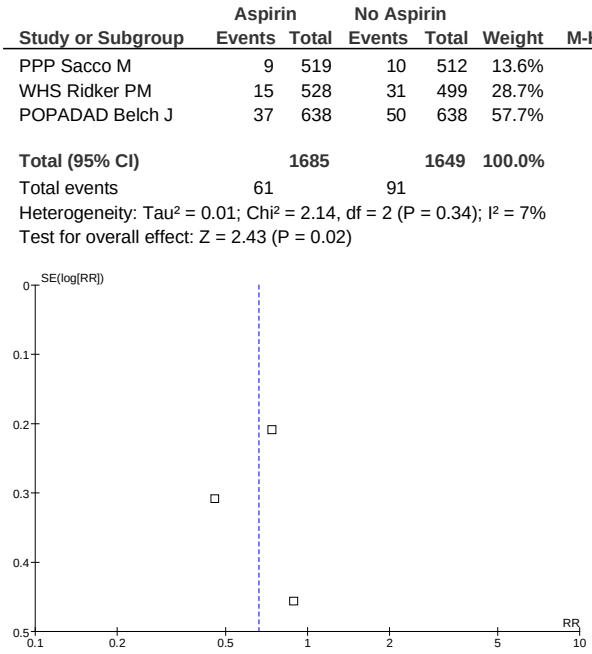
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.05, df = 3 (P = 0.38); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)



≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	13.6%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	528	31	499	28.7%	0.46 [0.25, 0.84]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	57.7%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1685**		**1649**	**100.0%**	**0.66 [0.47, 0.92]**	
Total events	61		91				

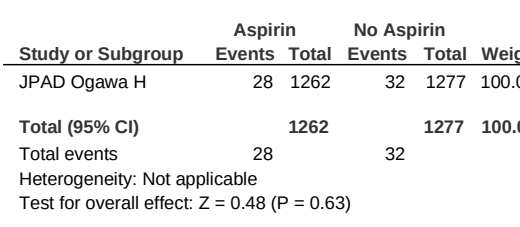
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.14, df = 2 (P = 0.34); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.02)

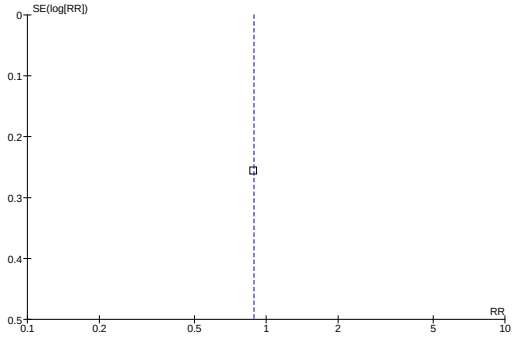


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	100.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.89 [0.54, 1.46]**	
Total events	28		32				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)

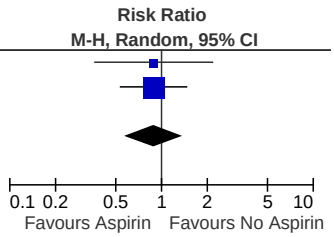


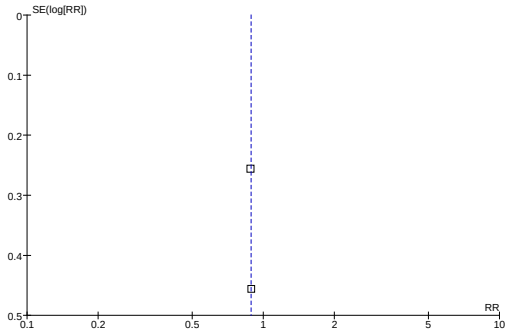


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	24.0%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	76.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.89 [0.57, 1.37]**	
Total events	37		42				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)

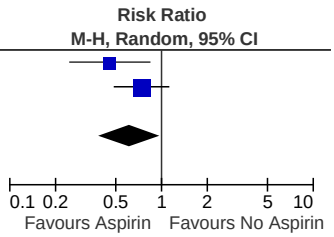


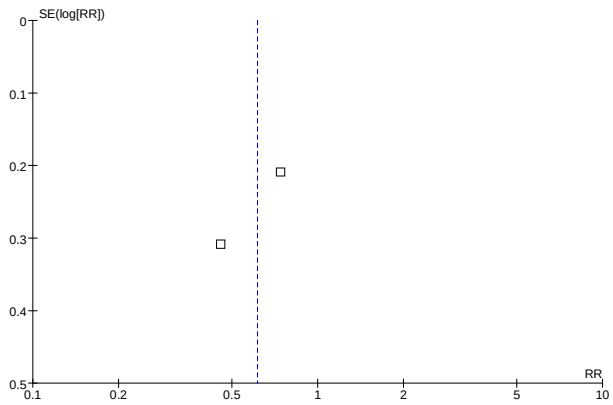


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	15	528	31	499	39.0%	0.46 [0.25, 0.84]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	61.0%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1166**		**1137**	**100.0%**	**0.61 [0.39, 0.97]**	
Total events	52		81				

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 1.67, df = 1 (P = 0.20); I² = 40%
Test for overall effect: Z = 2.08 (P = 0.04)

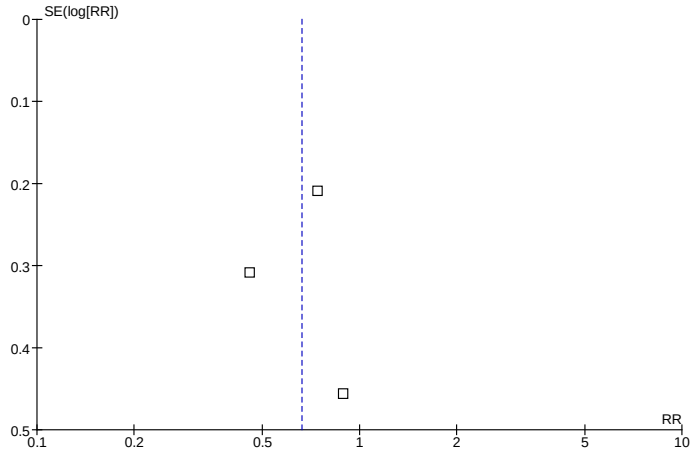




Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
PPP Sacco M	9	519	10	512	13.6%	0.89 [0.36, 2.17]	2003	
WHS Ridker PM	15	528	31	499	28.7%	0.46 [0.25, 0.84]	2005	
POPADAD Belch J	37	638	50	638	57.7%	0.74 [0.49, 1.12]	2008	
Total (95% CI)		**1685**		**1649**	**100.0%**	**0.66 [0.47, 0.92]**		
Total events	61		91					

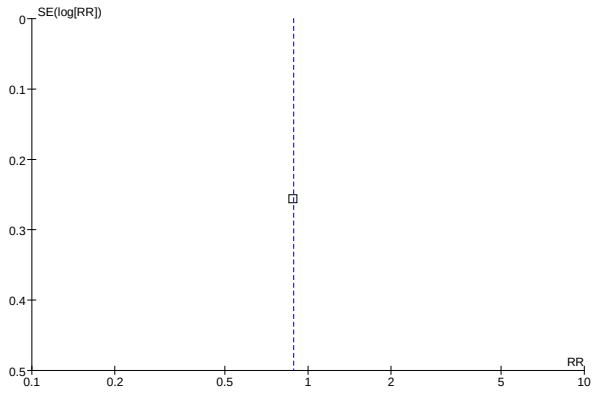
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.14, df = 2 (P = 0.34); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.02)



Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	100.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008	
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.89 [0.54, 1.46]**		
Total events	28		32					

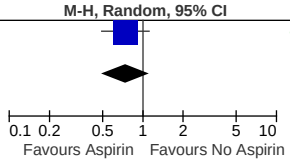
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)



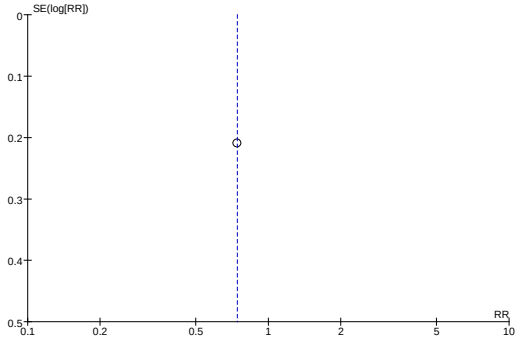
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	37	638	50	638	100.0%	0.74 [0.49, 1.12]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.74 [0.49, 1.12]**			
Total events	37		50						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)



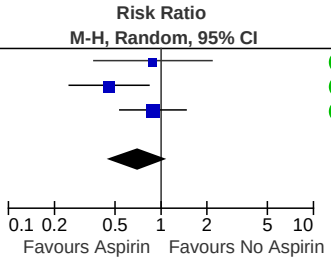
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



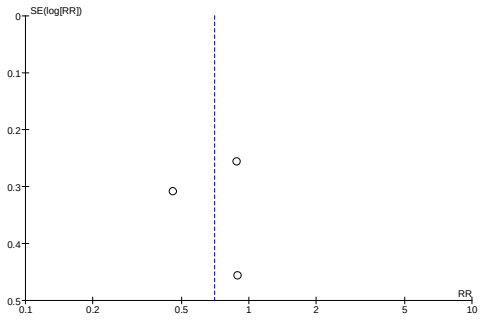
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PPP Sacco M	9	519	10	512	20.3%	0.89 [0.36, 2.17]	2003		+ + ? ? + ? + −
WHS Ridker PM	15	528	31	499	35.5%	0.46 [0.25, 0.84]	2005		+ ? + + + ? + ?
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	44.2%	0.89 [0.54, 1.46]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
Total (95% CI)		**2309**		**2288**	**100.0%**	**0.70 [0.45, 1.10]**			
Total events	52		73						

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 3.02, df = 2 (P = 0.22); I² = 34%
Test for overall effect: Z = 1.54 (P = 0.12)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

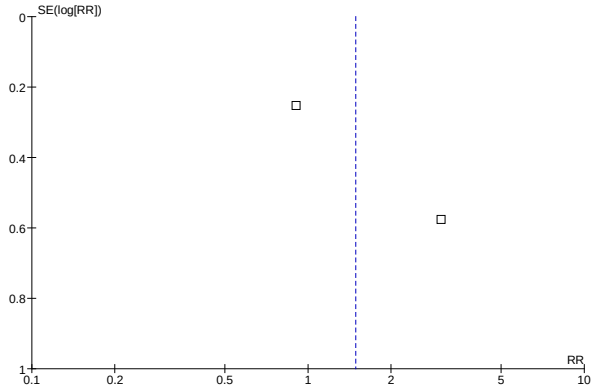


7. Sangrado gastrointestinal

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	59.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	41.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1900**		**1915**	**100.0%**	**1.48 [0.46, 4.80]**	
Total events	40		35				

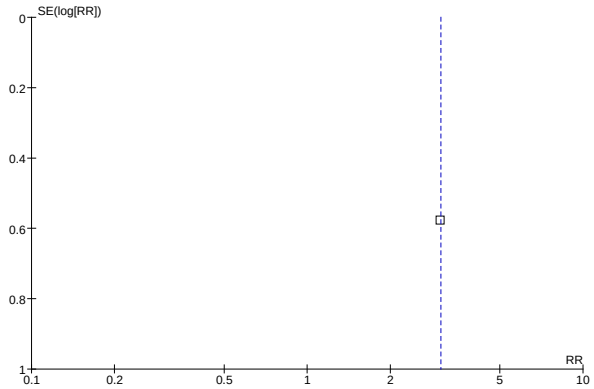
Heterogeneity: Tau² = 0.54; Chi² = 3.73, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)



Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	100.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**3.04 [0.98, 9.39]**	
Total events	12		4				

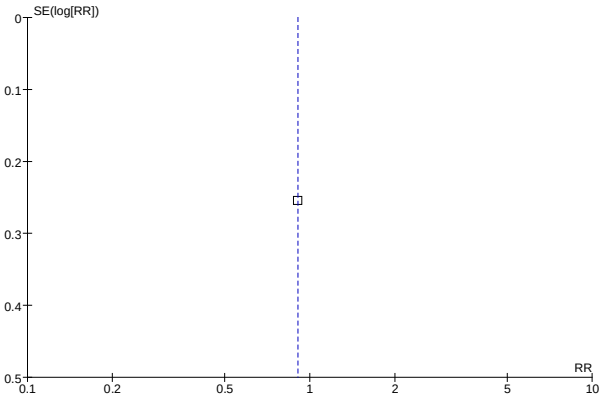
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)



Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	100.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.90 [0.55, 1.49]**	
Total events	28		31				

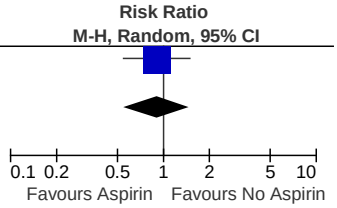
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

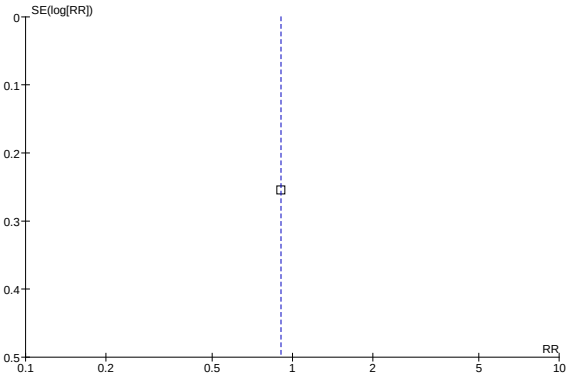


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	100.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.90 [0.55, 1.49]**	
Total events	28		31				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

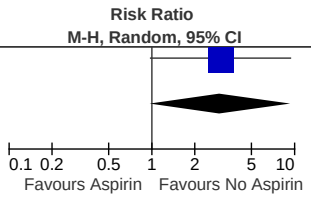


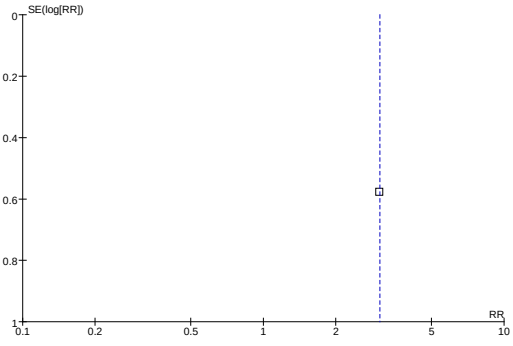


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	100.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**3.04 [0.98, 9.39]**	
Total events	12		4				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)





ANEXO 2:

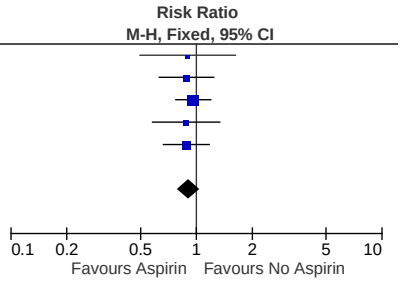
Resultados del meta-análisis: modelo de efectos fijos

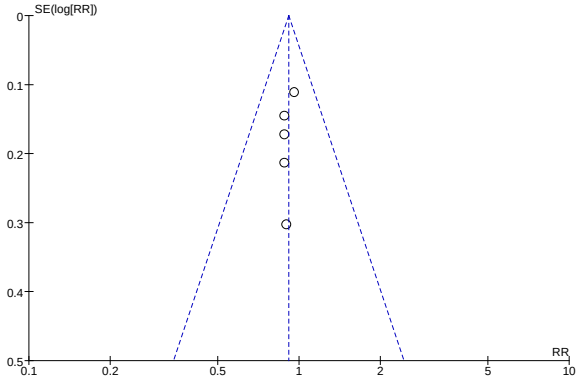
1. Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores:

Total:

	Aspirin		No Aspirin			Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	6.1%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	17.6%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	36.5%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	12.7%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	27.0%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**5392**		**5384**	**100.0%**	**0.91 [0.79, 1.05]**	
Total events	331		360				

Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)

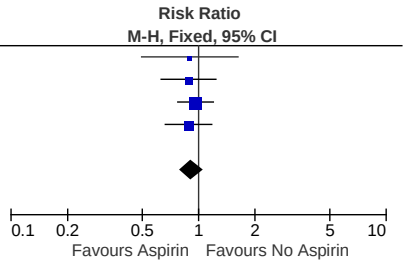


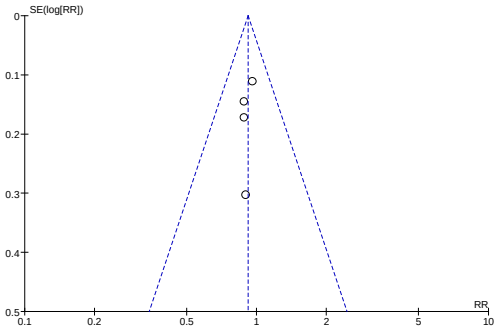


≤ 50% Hombres

	Aspirin		No Aspirin			Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	7.0%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	528	62	499	20.2%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	41.8%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	31.0%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**4130**		**4107**	**100.0%**	**0.92 [0.79, 1.06]**	
Total events	291		314				

Heterogeneity: Chi² = 0.31, df = 3 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.26)

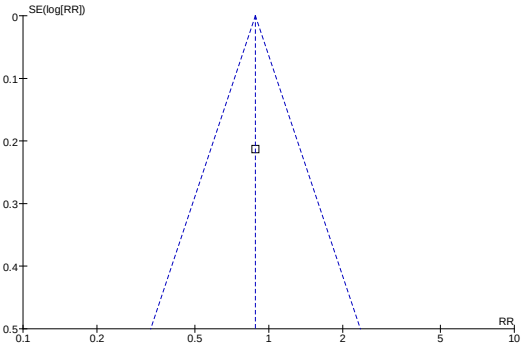




> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	100.0%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.88 [0.58, 1.33]**	
Total events	40		46				

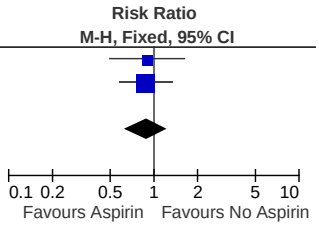
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)

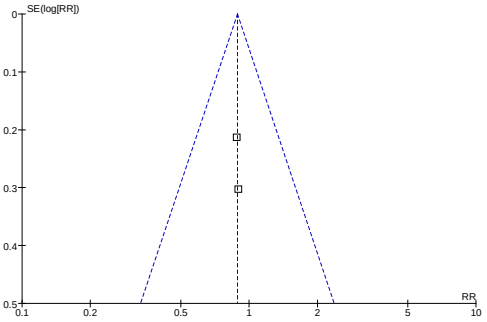


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	32.6%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	67.4%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.89 [0.63, 1.25]**	
Total events	60		68				

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.96); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)

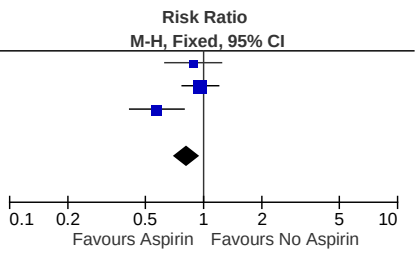


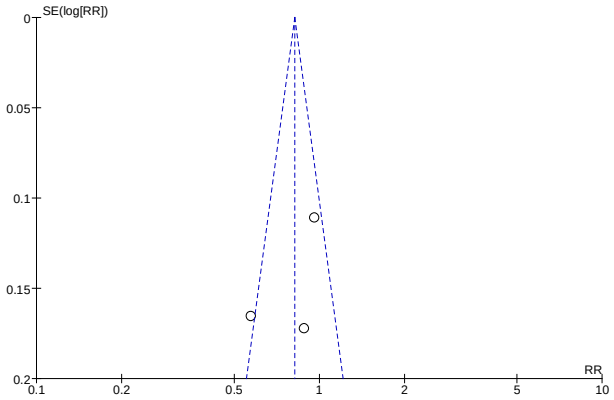


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	58	528	62	499	21.7%	0.88 [0.63, 1.24]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	45.0%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
JPPP Ikeda Y	56	2445	98	2458	33.3%	0.57 [0.42, 0.79]	2014
Total (95% CI)		**3611**		**3595**	**100.0%**	**0.82 [0.70, 0.96]**	
Total events	241		292				

Heterogeneity: Chi² = 6.94, df = 2 (P = 0.03); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)

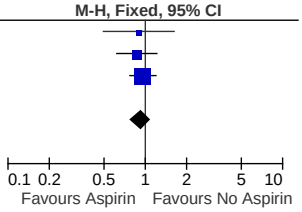


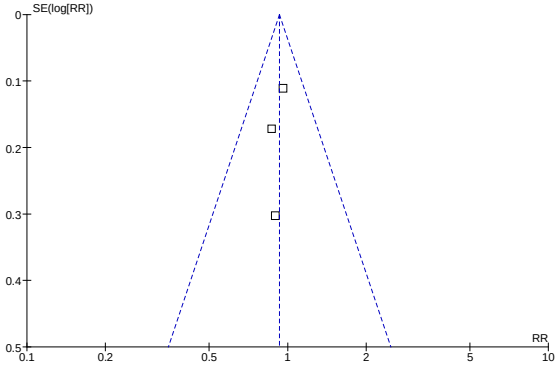


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	20	519	22	512	10.1%	0.90 [0.50, 1.62]	2003
WHS Ridker PM	58	538	62	499	29.4%	0.87 [0.62, 1.21]	2005
POPADAD Belch J	127	638	132	638	60.4%	0.96 [0.77, 1.20]	2008
Total (95% CI)		**1695**		**1649**	**100.0%**	**0.93 [0.78, 1.11]**	
Total events	205		216				

Heterogeneity: Chi² = 0.27, df = 2 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

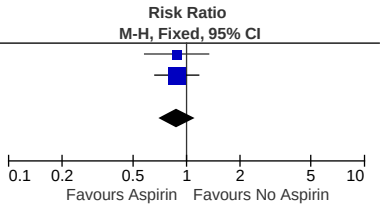


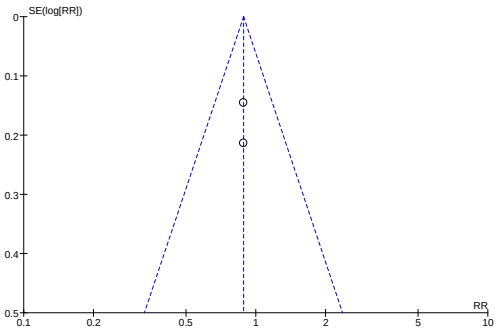


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	31.9%	0.88 [0.58, 1.33]	2008
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	68.1%	0.88 [0.66, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**3707**		**3735**	**100.0%**	**0.88 [0.70, 1.11]**	
Total events	126		144				

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.05 (P = 0.29)

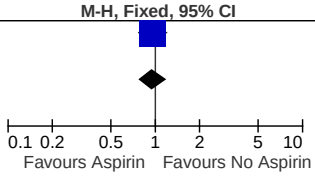




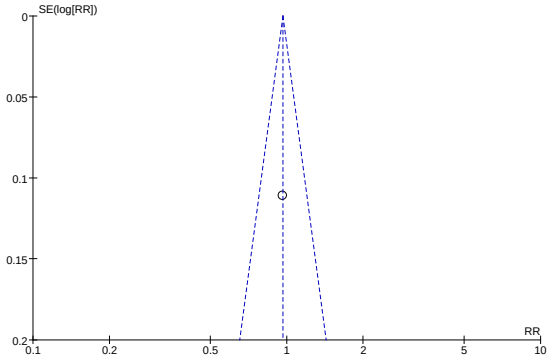
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
POPADAD Belch J	127	638	132	638	100.0%	0.96 [0.77, 1.20]	2008		+ + + + + + + +
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.96 [0.77, 1.20]**			
Total events	127		132						

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.73)



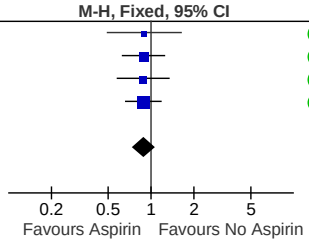
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



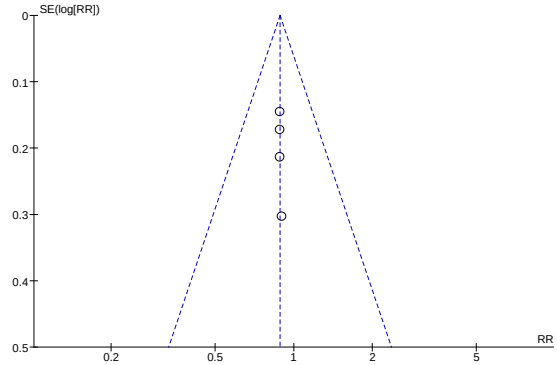
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G H
PPP Sacco M	20	519	22	512	9.7%	0.90 [0.50, 1.62]	2003		+ + ? ? + ? + −
WHS Ridker PM	58	528	62	499	27.8%	0.88 [0.63, 1.24]	2005		+ ? + + + ? + ?
JPAD Ogawa H	40	1262	46	1277	19.9%	0.88 [0.58, 1.33]	2008		+ ? ? ? + ? + ?
JPPP Ikeda Y	86	2445	98	2458	42.6%	0.88 [0.66, 1.17]	2014		+ − − − ? ? + ?
Total (95% CI)		**4754**		**4746**	**100.0%**	**0.88 [0.74, 1.06]**			
Total events	204		228						

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 3 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

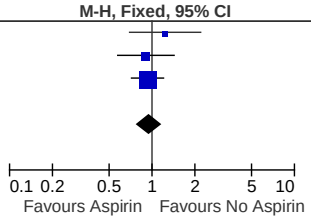


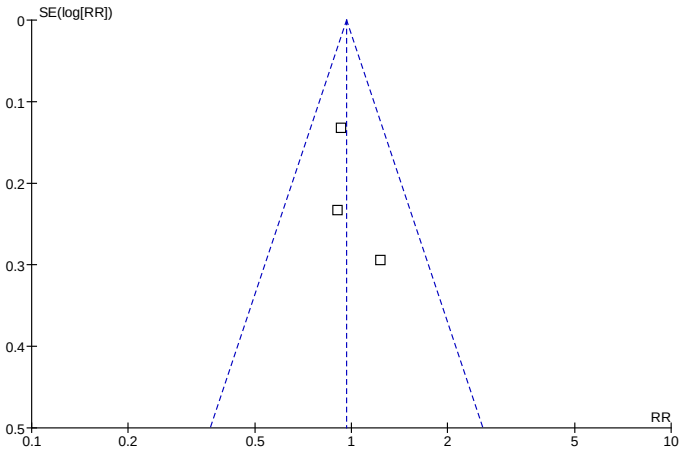
2. Mortalidad total

TOTAL :

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	12.7%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	23.8%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
POPADAD Belch J	94	638	101	638	63.6%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.96 [0.78, 1.19]**	
Total events	153		159				

Heterogeneity: Chi² = 0.85, df = 2 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.35 (P = 0.72)

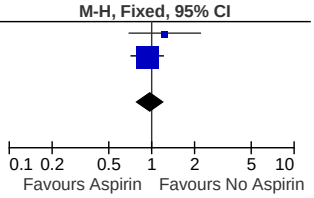


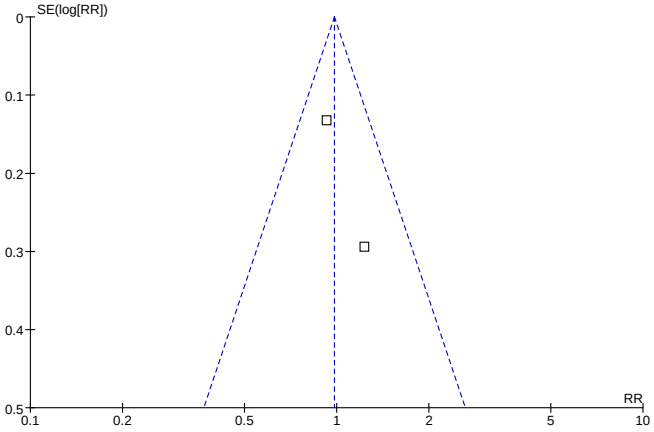


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	16.6%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
POPADAD Belch J	94	638	101	638	83.4%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.98 [0.77, 1.24]**	
Total events	119		121				

Heterogeneity: Chi² = 0.77, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)

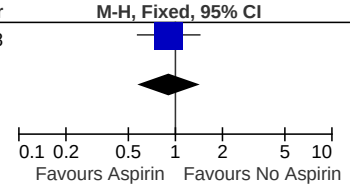


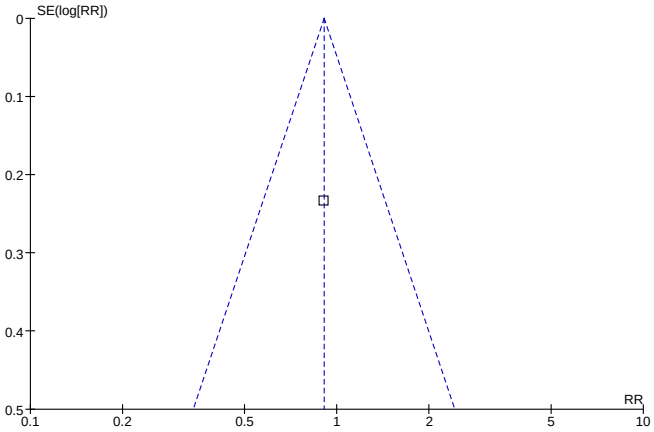


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	100.0%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.91 [0.57, 1.43]**	
Total events	34		38				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)

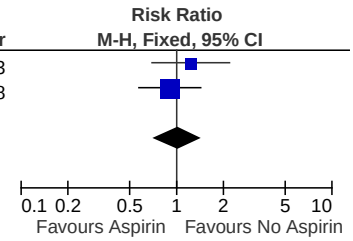


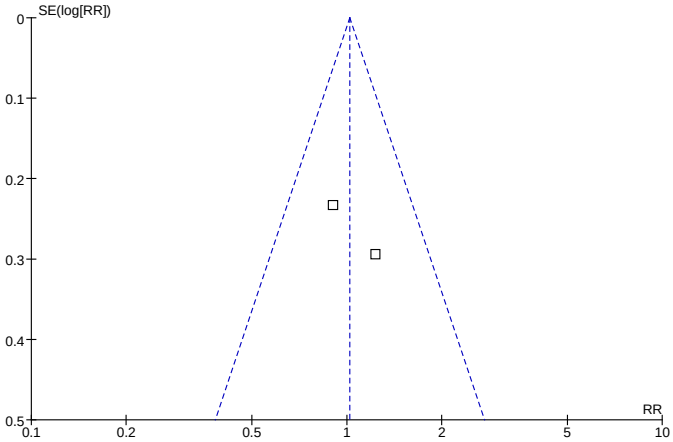


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	34.8%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	65.2%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.02 [0.71, 1.46]**	
Total events	59		58				

Heterogeneity: Chi² = 0.68, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.92)

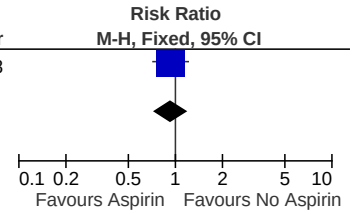


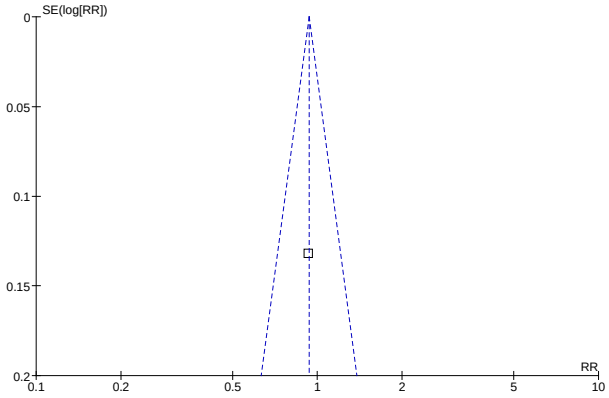


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	94	638	101	638	100.0%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.93 [0.72, 1.21]**	
Total events	94		101				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)

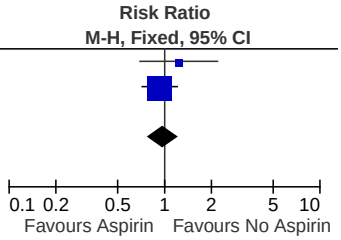


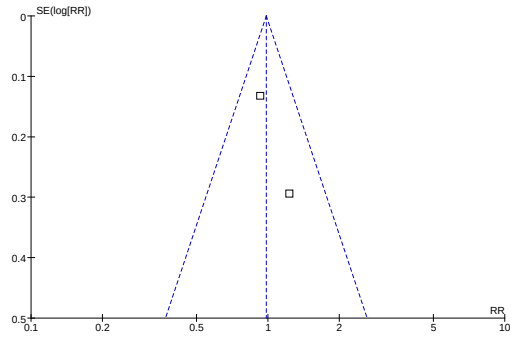


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	16.6%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
POPADAD Belch J	94	638	101	638	83.4%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.98 [0.77, 1.24]**	
Total events	119		121				

Heterogeneity: Chi² = 0.77, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)

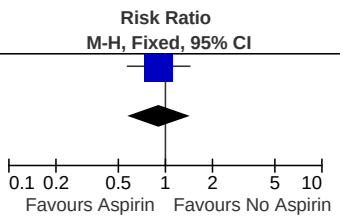


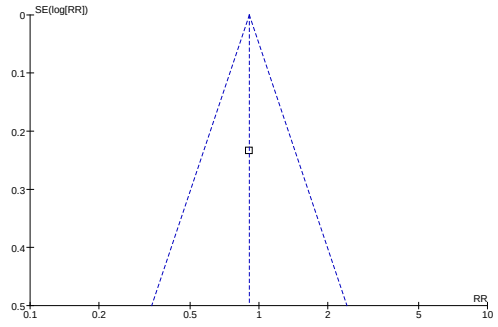


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	100.0%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.91 [0.57, 1.43]**	
Total events	34		38				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.43 (P = 0.67)

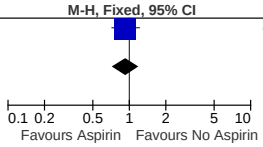




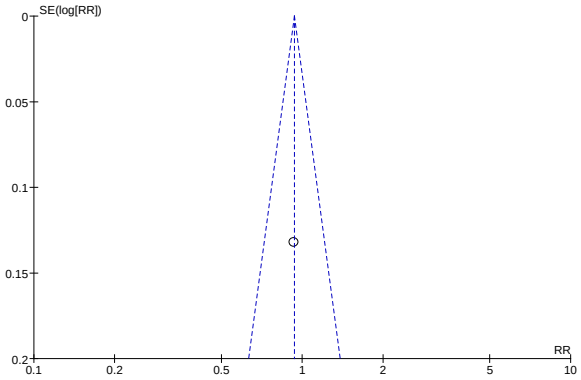
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	94	638	101	638	100.0%	0.93 [0.72, 1.21]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.93 [0.72, 1.21]**	
Total events	94		101				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)



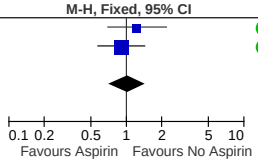
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



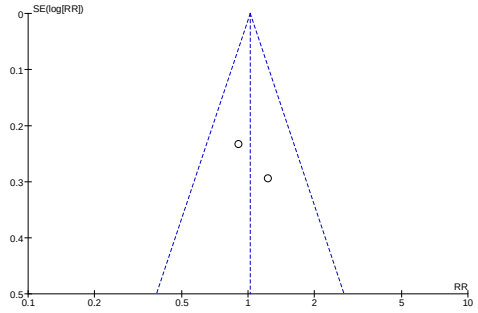
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	25	519	20	512	34.8%	1.23 [0.69, 2.19]	2003
JPAD Ogawa H	34	1262	38	1277	65.2%	0.91 [0.57, 1.43]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.02 [0.71, 1.46]**	
Total events	59		58				

Heterogeneity: Chi² = 0.68, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.92)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

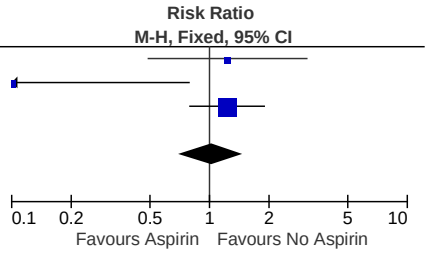


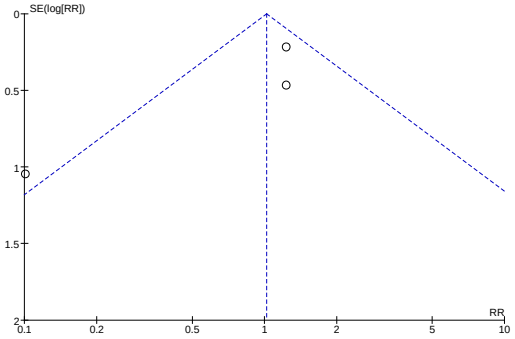
3. Mortalidad coronaria y cerebrovascular

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	15.2%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	18.8%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
POPADAD Belch J	43	638	35	638	66.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**1.02 [0.70, 1.47]**	
Total events	54		53				

Heterogeneity: Chi² = 5.75, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)

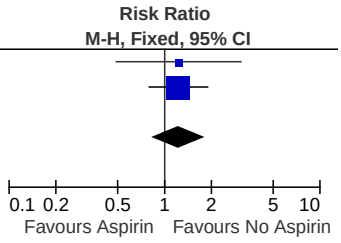


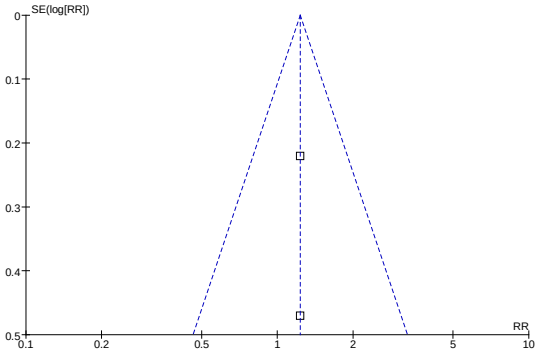


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	18.7%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
POPADAD Belch J	43	638	35	638	81.3%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**1.23 [0.83, 1.82]**	
Total events	53		43				

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)

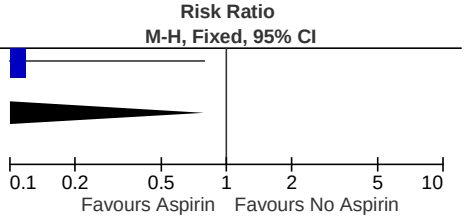


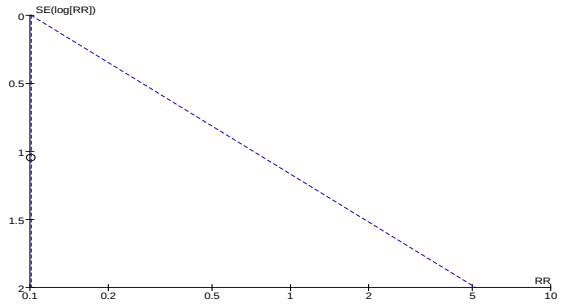


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	100.0%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.10 [0.01, 0.79]**	
Total events	1		10				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)

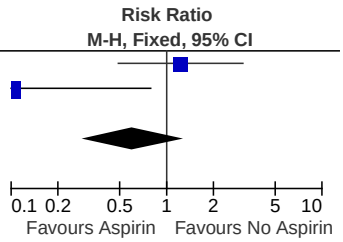


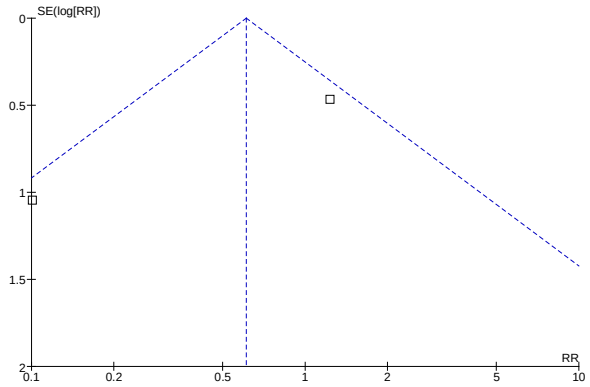


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	44.8%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	55.2%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.61 [0.29, 1.28]**	
Total events	11		18				

Heterogeneity: Chi² = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)

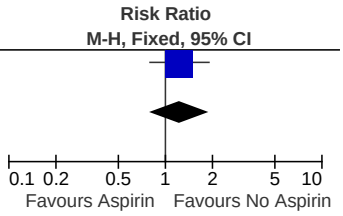


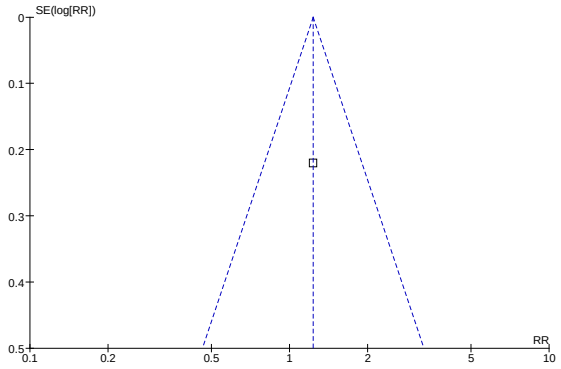


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	43	638	35	638	100.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**1.23 [0.80, 1.89]**	
Total events	43		35				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)

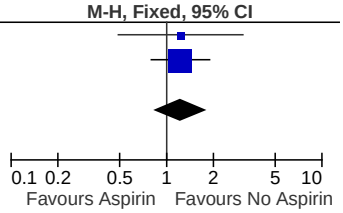


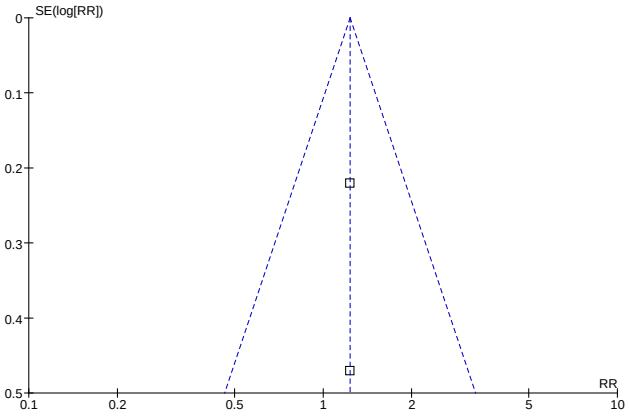


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	18.7%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
POPADAD Belch J	43	638	35	638	81.3%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**1.23 [0.83, 1.82]**	
Total events	53		43				

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)

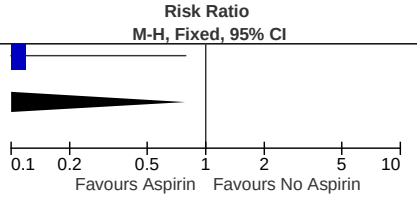


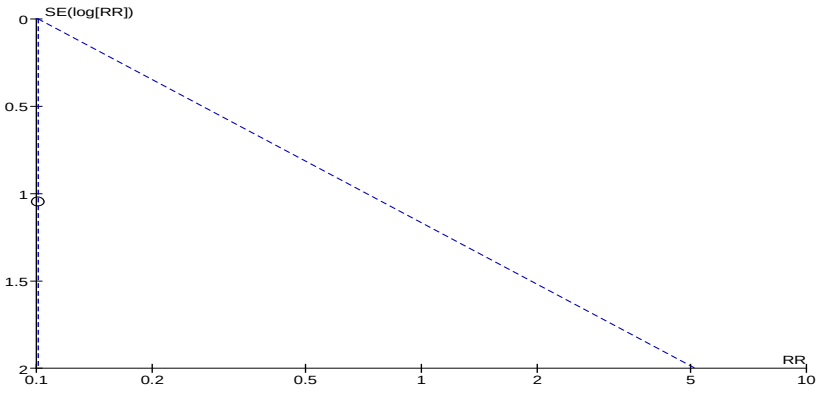


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	100.0%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.10 [0.01, 0.79]**	
Total events	1		10				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.19 (P = 0.03)

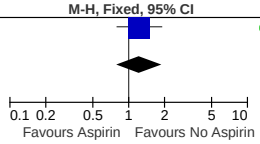




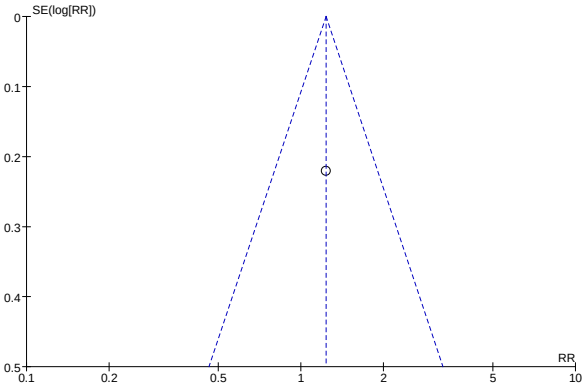
Bajo riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	43	638	35	638	100.0%	1.23 [0.80, 1.89]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**1.23 [0.80, 1.89]**	
Total events	43		35				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)



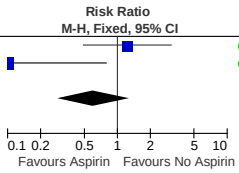
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



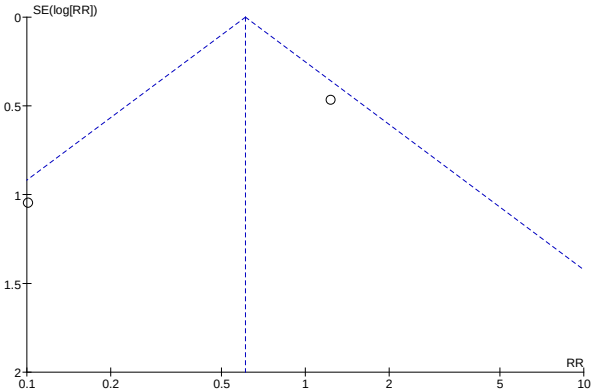
Alto riesgo de sesgo

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	10	519	8	512	44.8%	1.23 [0.49, 3.10]	2003
JPAD Ogawa H	1	1262	10	1277	55.2%	0.10 [0.01, 0.79]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.61 [0.29, 1.28]**	
Total events	11		18				

Heterogeneity: Chi² = 5.19, df = 1 (P = 0.02); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

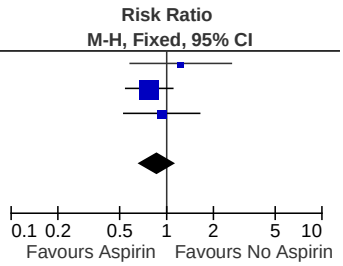


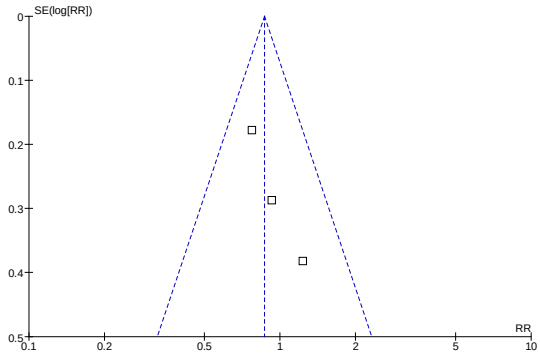
2. Mortalidad no cardiovascular

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	11.7%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
POPADAD Belch J	51	638	66	638	64.1%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	24.1%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**2419**		**2427**	**100.0%**	**0.86 [0.66, 1.14]**	
Total events	89		103				

Heterogeneity: Chi² = 1.33, df = 2 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.04 (P = 0.30)

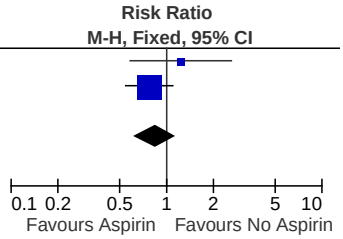


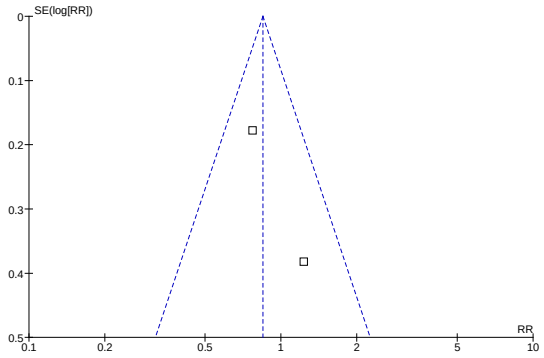


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	15.5%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
POPADAD Belch J	51	638	66	638	84.5%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.84 [0.62, 1.16]**	
Total events	66		78				

Heterogeneity: Chi² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I² = 19%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)

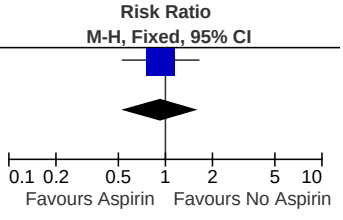


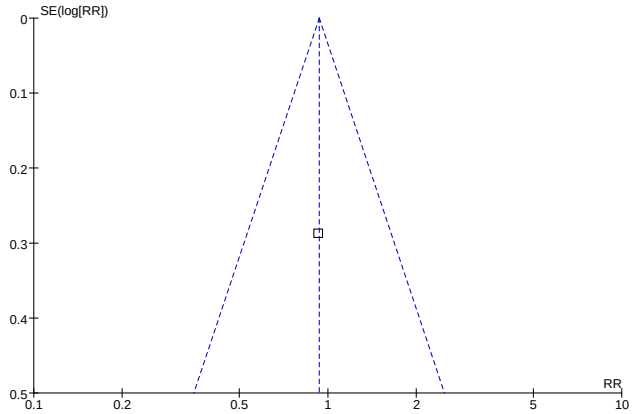


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	100.0%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.93 [0.53, 1.63]**	
Total events	23		25				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)

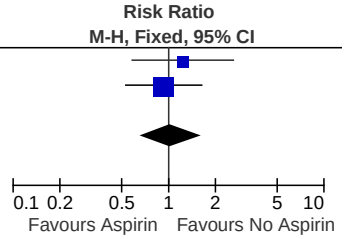


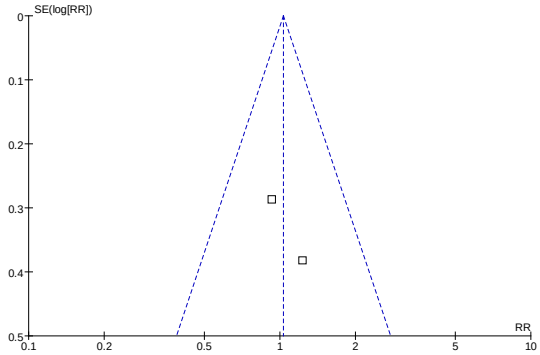


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	32.7%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	67.3%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**1.03 [0.66, 1.61]**	
Total events	38		37				

Heterogeneity: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.13 (P = 0.90)

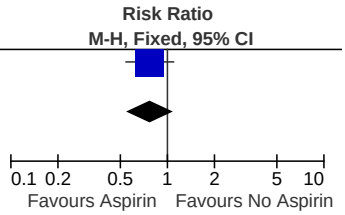


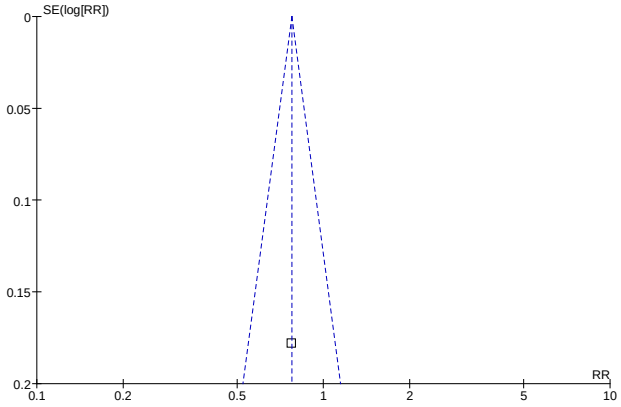


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	51	638	66	638	100.0%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.77 [0.55, 1.09]**	
Total events	51		66				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.45 (P = 0.15)



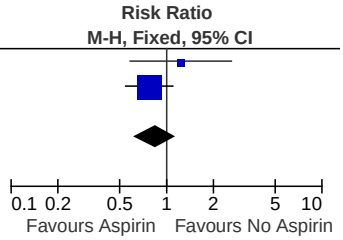


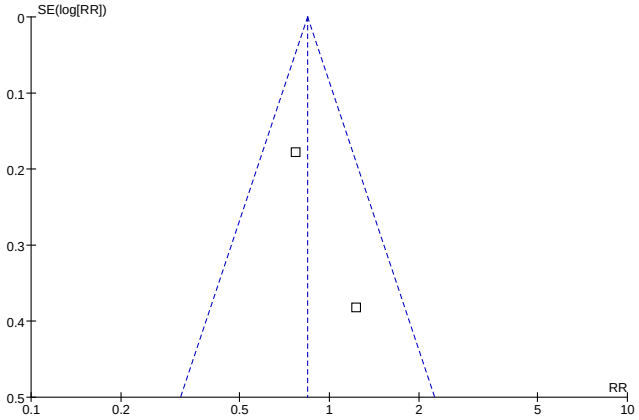
Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	15	519	12	512	15.5%	1.23 [0.58, 2.61]	2003
POPADAD Belch J	51	638	66	638	84.5%	0.77 [0.55, 1.09]	2008
Total (95% CI)		**1157**		**1150**	**100.0%**	**0.84 [0.62, 1.16]**	
Total events	66		78				

Heterogeneity: Chi² = 1.23, df = 1 (P = 0.27); I² = 19%

Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)



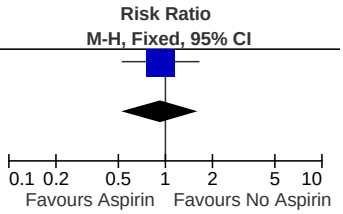


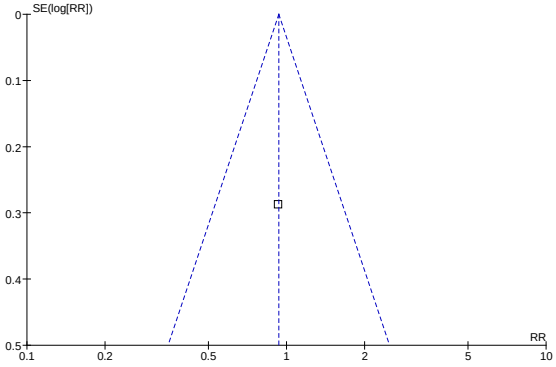
Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	23	1262	25	1277	100.0%	0.93 [0.53, 1.63]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.93 [0.53, 1.63]**	
Total events	23		25				

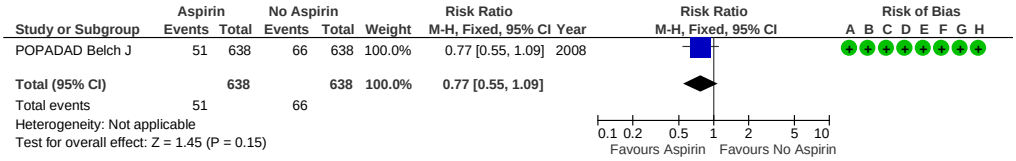
Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)

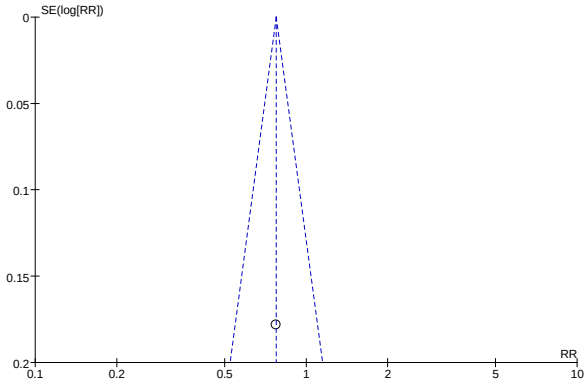




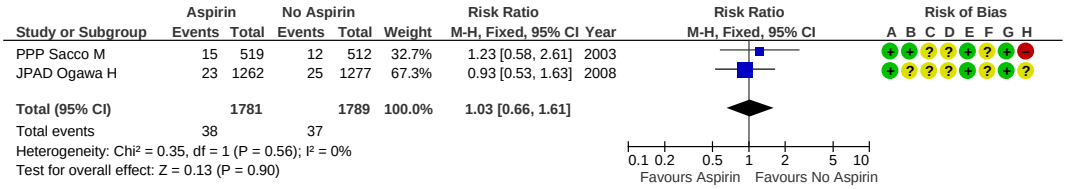
Bajo riesgo de sesgo



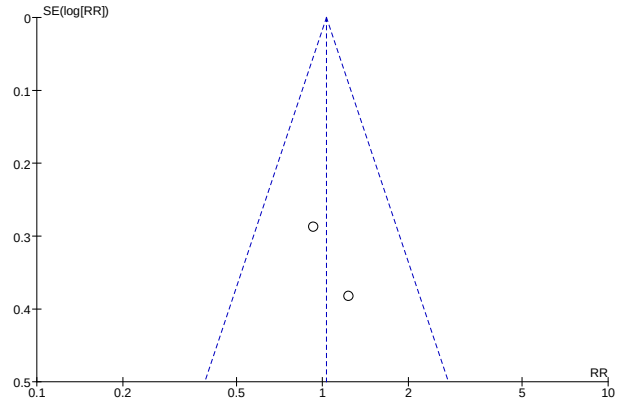
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



Alto riesgo de sesgo



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

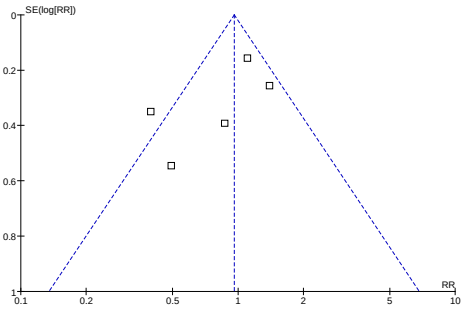


3. Infarto de miocardio

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	18.5%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	7.0%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	538	24	499	17.2%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	47.7%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	9.6%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**3232**		**3184**	**100.0%**	**0.96 [0.76, 1.20]**	
Total events	140		143				

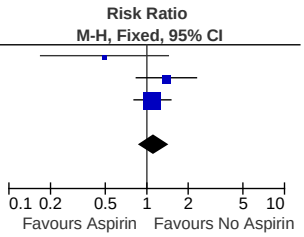
Heterogeneity: Chi² = 10.85, df = 4 (P = 0.03); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

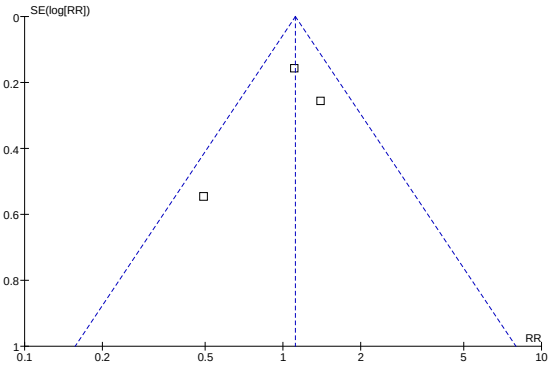


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	9.7%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	538	24	499	24.0%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	66.4%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1695**		**1649**	**100.0%**	**1.11 [0.86, 1.43]**	
Total events	117		103				

Heterogeneity: Chi² = 3.00, df = 2 (P = 0.22); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)

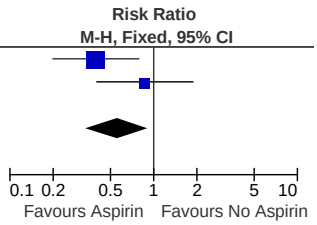


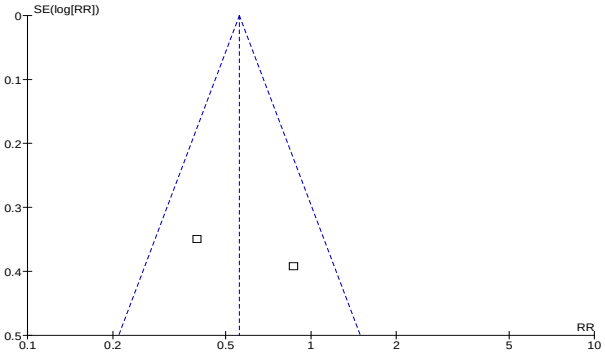


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	65.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	34.2%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**1537**		**1535**	**100.0%**	**0.56 [0.34, 0.92]**	
Total events	23		40				

Heterogeneity: Chi² = 2.22, df = 1 (P = 0.14); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 2.28 (P = 0.02)

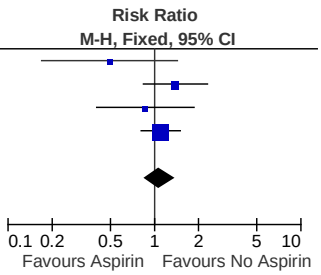


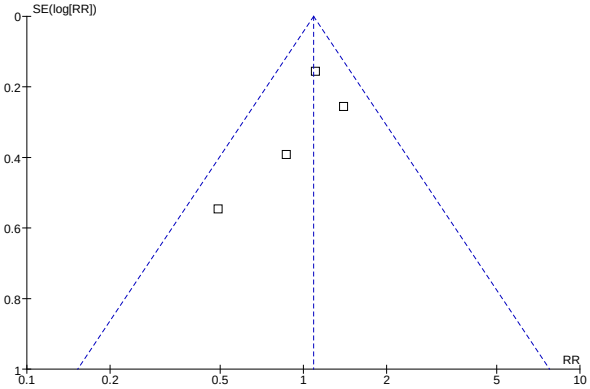


Dosis < 100 mg o < 200 mg días alternos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	8.5%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	538	24	499	21.1%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	11.8%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
POPADAD Belch J	76	638	69	638	58.5%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**2957**		**2926**	**100.0%**	**1.08 [0.85, 1.38]**	
Total events	129		117				

Heterogeneity: Chi² = 3.38, df = 3 (P = 0.34); I² = 11%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.51)

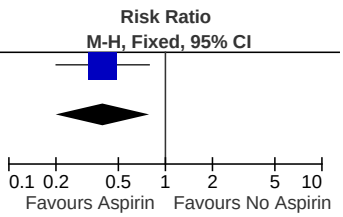


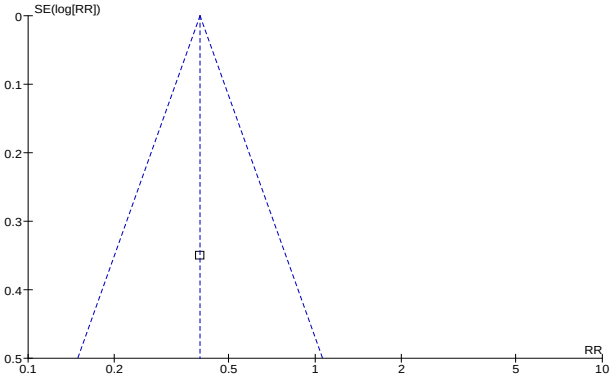


Dosis ≥ 100 mg o ≥ 200 mg días alternos

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	100.0%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
Total (95% CI)		**275**		**258**	**100.0%**	**0.40 [0.20, 0.79]**	
Total events	11		26				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.65 (P = 0.008)

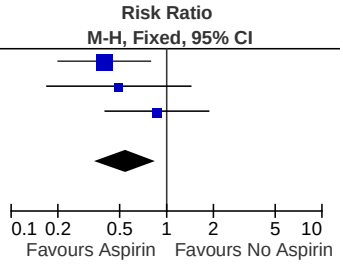


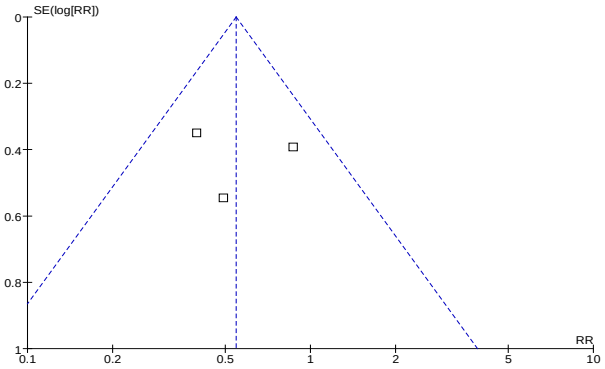


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	52.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	19.8%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	27.4%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2056**		**2047**	**100.0%**	**0.54 [0.35, 0.86]**	
Total events	28		50				

Heterogeneity: Chi² = 2.27, df = 2 (P = 0.32); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.009)

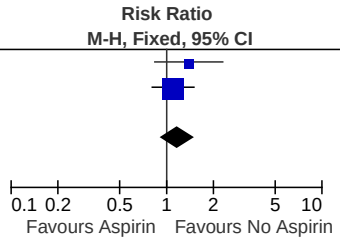


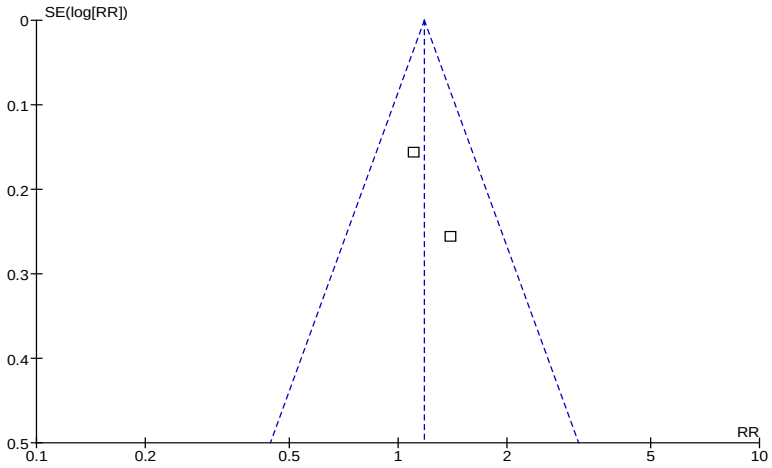


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	36	538	24	499	26.5%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	73.5%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1176**		**1137**	**100.0%**	**1.18 [0.91, 1.53]**	
Total events	112		93				

Heterogeneity: Chi² = 0.61, df = 1 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)

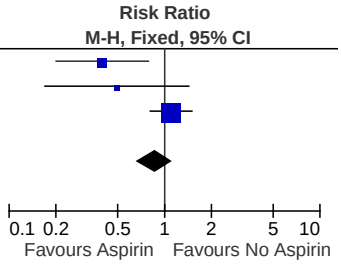


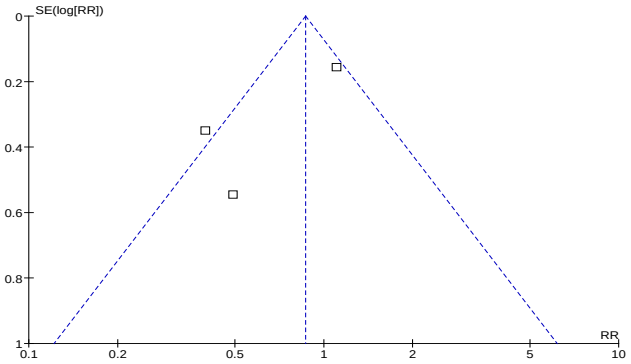


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	25.3%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	9.5%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
POPADAD Belch J	76	638	69	638	65.2%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1432**		**1408**	**100.0%**	**0.87 [0.66, 1.13]**	
Total events	92		105				

Heterogeneity: Chi² = 8.43, df = 2 (P = 0.01); I² = 76%
Test for overall effect: Z = 1.07 (P = 0.29)

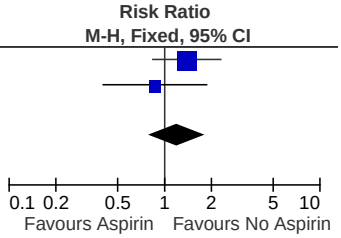


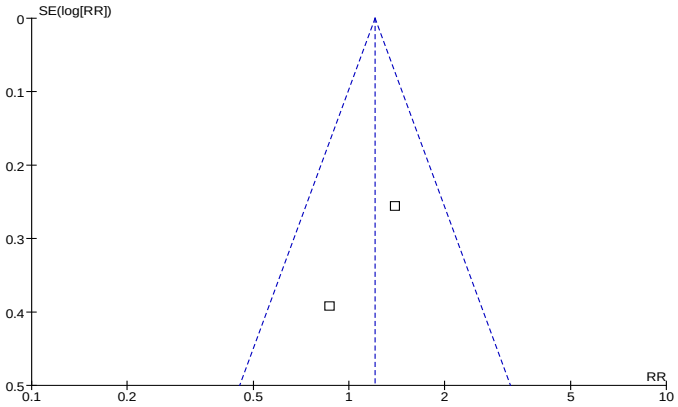


Tratamiento con aspirina sola

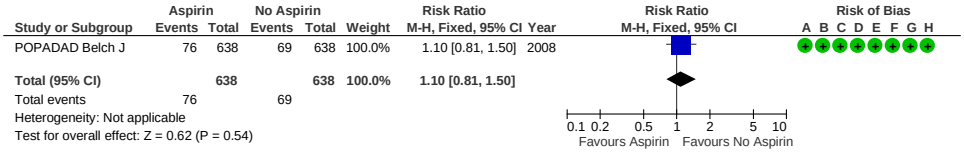
Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	36	538	24	499	64.1%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	35.9%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**1800**		**1776**	**100.0%**	**1.20 [0.79, 1.83]**	
Total events	48		38				

Heterogeneity: Chi² = 1.02, df = 1 (P = 0.31); I² = 2%
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = 0.38)

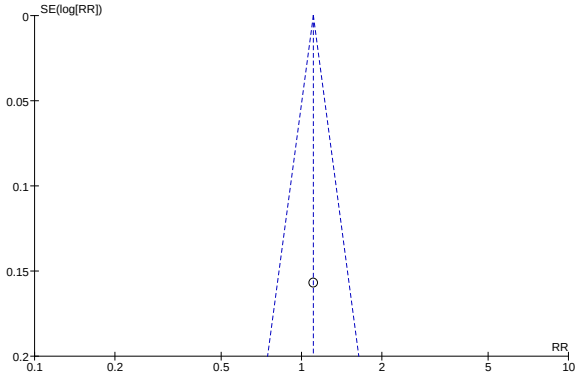




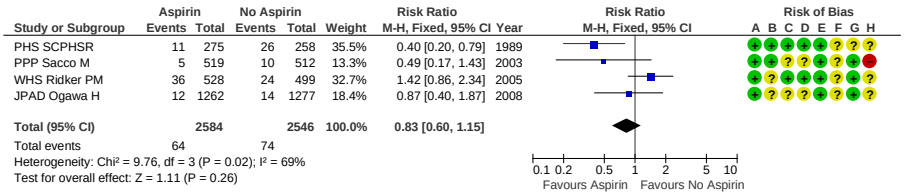
Bajo riesgo de sesgo



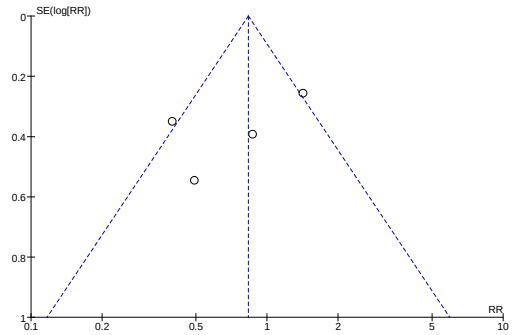
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



Alto riesgo de sesgo



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

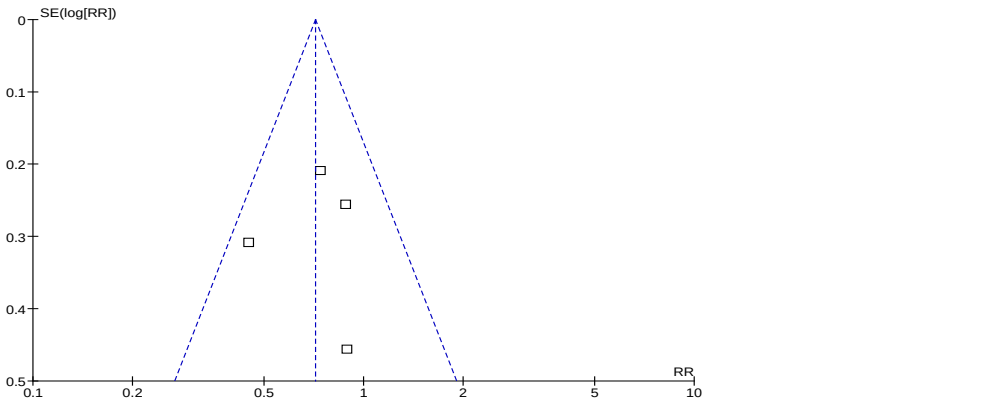


4. Ictus totales

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	8.1%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	25.9%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	40.3%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	25.6%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**2957**		**2926**	**100.0%**	**0.71 [0.55, 0.93]**	
Total events	89		123				

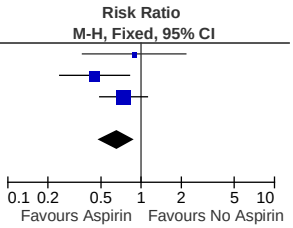
Heterogeneity: Chi² = 3.23, df = 3 (P = 0.36); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)

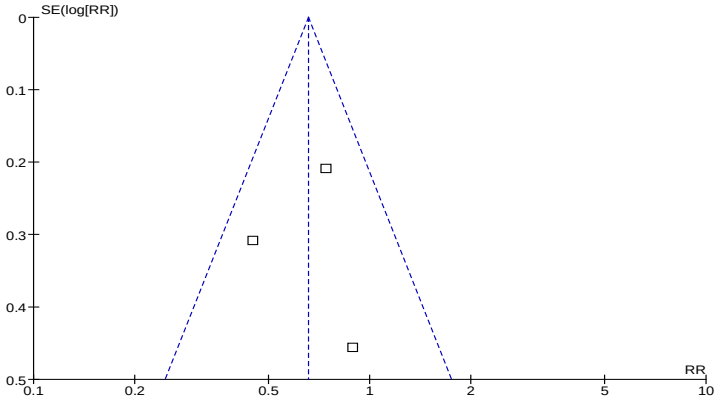


≤ 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	10.9%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	34.9%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	54.2%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1695**		**1649**	**100.0%**	**0.65 [0.48, 0.90]**	
Total events	61		91				

Heterogeneity: Chi² = 2.29, df = 2 (P = 0.32); I² = 13%
Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008)

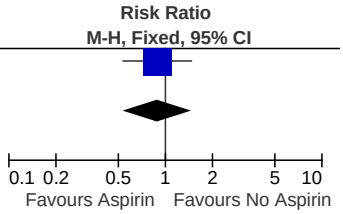


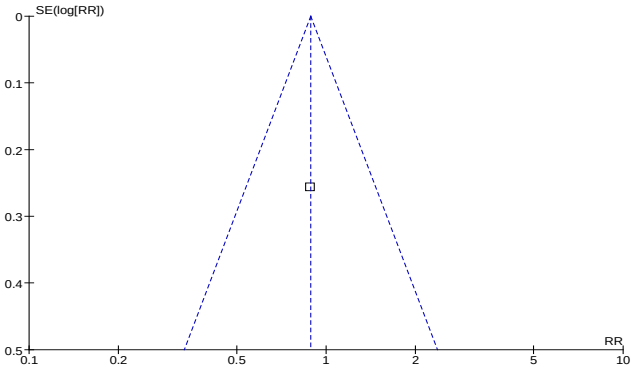


> 50% Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	100.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.89 [0.54, 1.46]**	
Total events	28		32				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)

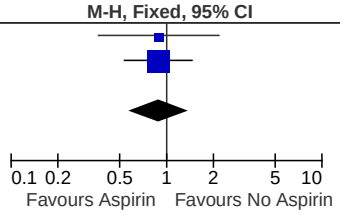


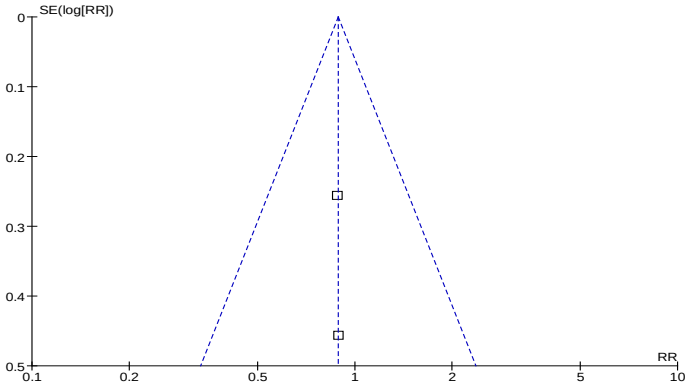


Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	24.0%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	76.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.89 [0.57, 1.37]**	
Total events	37		42				

Heterogeneity: Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)

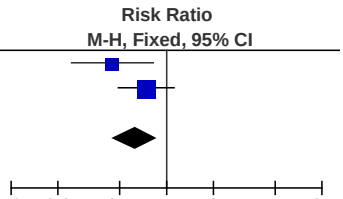


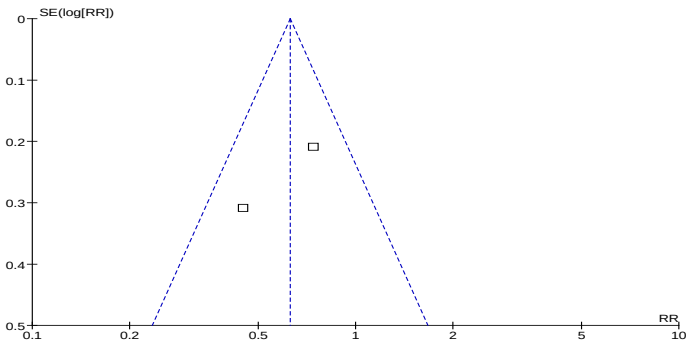


Duración > 5 años

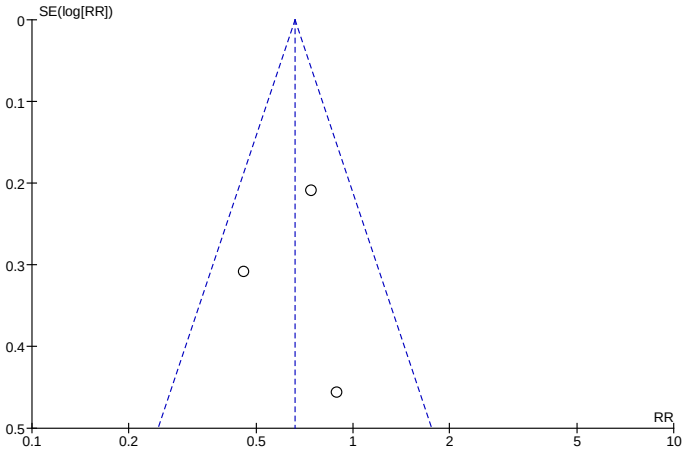
Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	15	538	31	499	39.1%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	60.9%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1176**		**1137**	**100.0%**	**0.63 [0.45, 0.88]**	
Total events	52		81				

Heterogeneity: Chi² = 1.80, df = 1 (P = 0.18); I² = 45%
Test for overall effect: Z = 2.72 (P = 0.007)

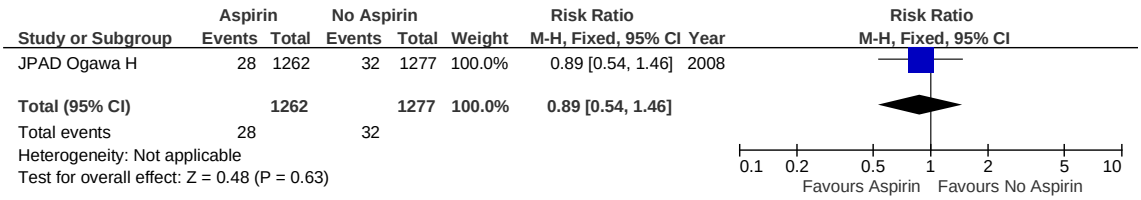


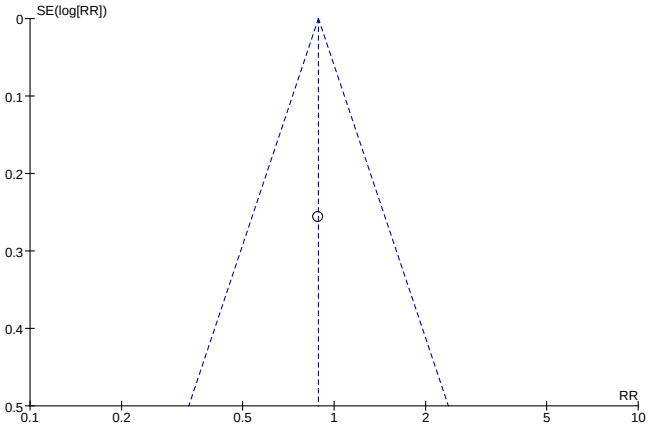


Tratamiento con aspirina + antioxidante

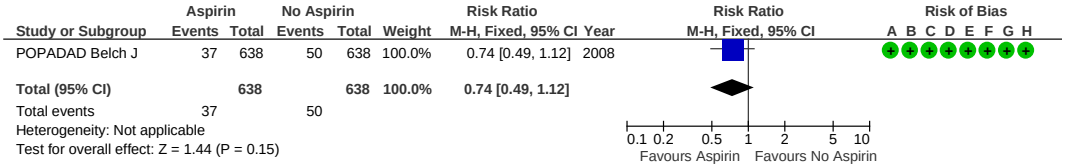


Tratamiento con aspirina sola

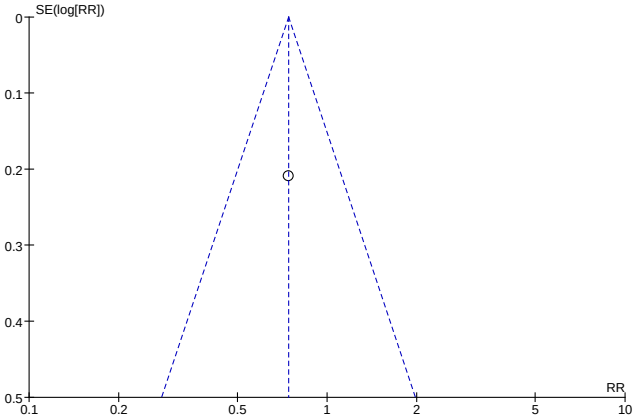




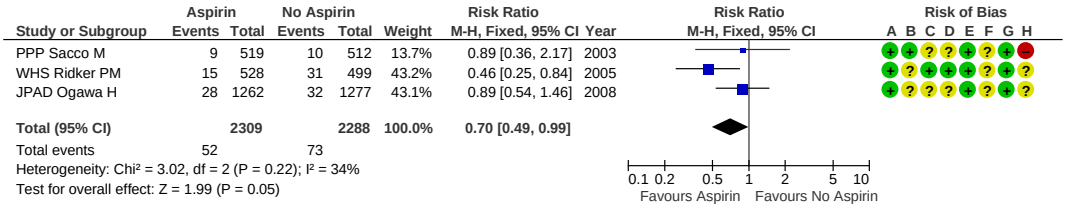
Bajo riesgo de sesgo



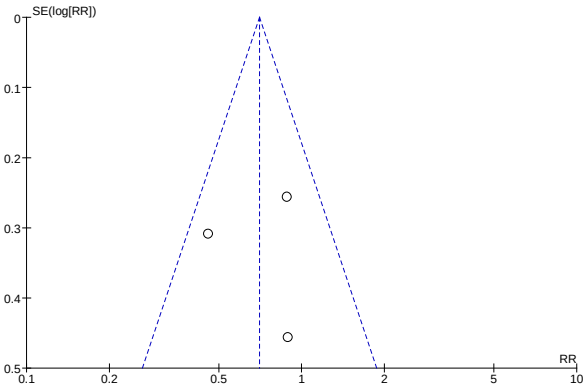
Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias



Alto riesgo de sesgo



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

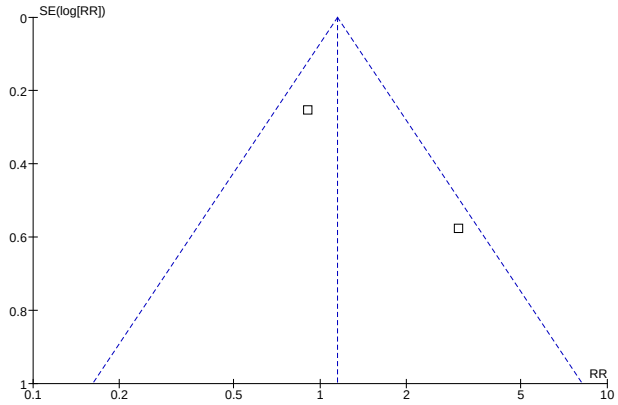


6. Sangrado gastrointestinal

Total:

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	11.4%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
POPADAD Belch J	28	638	31	638	88.6%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**1900**		**1915**	**100.0%**	**1.15 [0.73, 1.79]**	
Total events	40		35				

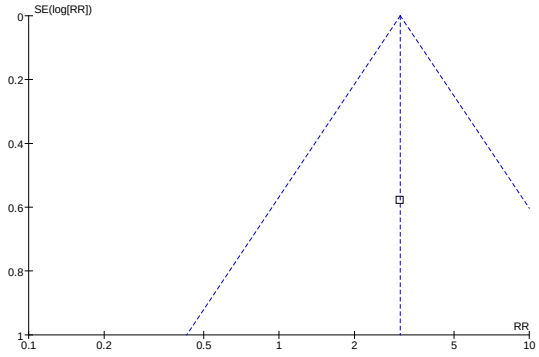
Heterogeneity: Chi² = 3.73, df = 1 (P = 0.05); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)



Duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	100.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**3.04 [0.98, 9.39]**	
Total events	12		4				

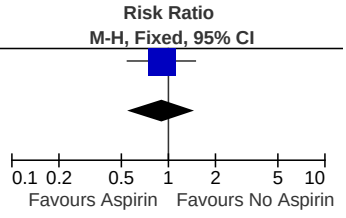
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)

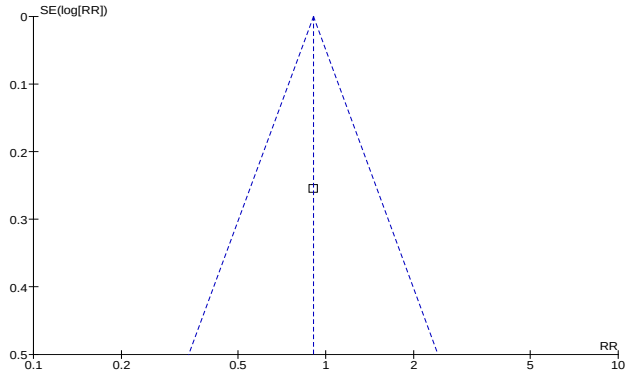


Duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	100.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.90 [0.55, 1.49]**	
Total events	28		31				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

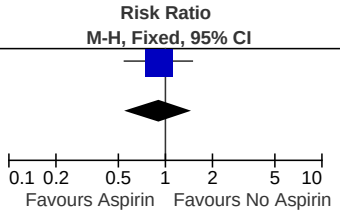


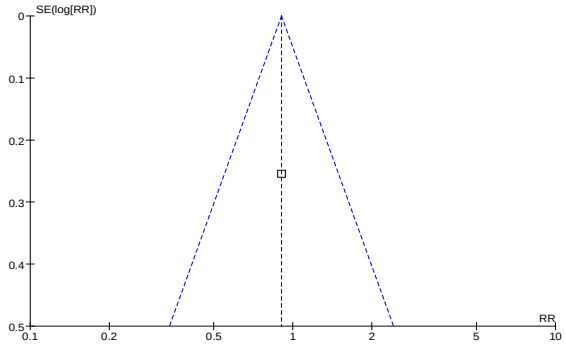


Tratamiento con aspirina + antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
POPADAD Belch J	28	638	31	638	100.0%	0.90 [0.55, 1.49]	2008
Total (95% CI)		**638**		**638**	**100.0%**	**0.90 [0.55, 1.49]**	
Total events	28		31				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)

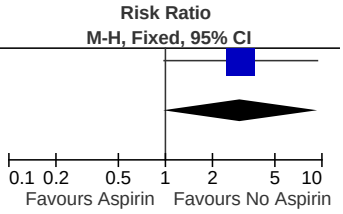


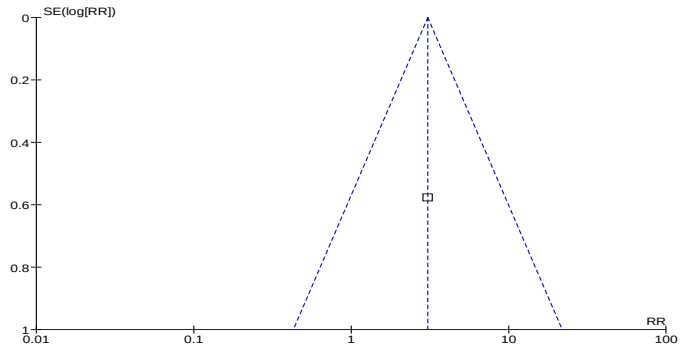


Tratamiento con aspirina sola

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	12	1262	4	1277	100.0%	3.04 [0.98, 9.39]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**3.04 [0.98, 9.39]**	
Total events	12		4				

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)





ANEXO 3:
Análisis de subgrupos con modelo de efectos fijos

Con el fin de comprobar la coherencia de los resultados realiazamos un análisis de subgrupos con el modelo de efectos fijos y lo comparamos con los resultados obtenidos en los subgrupos con el modelo de efectos aleatorios.

Encontramos las siguientes coincidencias y diferencias:

A.- Ictus Totales:

Repetimos los análisis con el modelo de efectos fijos para los siguientes subgrupos Figura 23.

1. El efecto protector de la aspirina observado en el análisis con el modelo de efectos aleatorios en el subgrupo mayoritariamente femenino (≤ 50 % Hombres) se mantiene si cambiamos al modelo de análisis efectos fijos. En el subgrupo mayoritariamente masculino (>50 % Hombres) .tambien se mantiene el efecto no significativo

2. Con el modelo de efectos fijos, se repite el resultado de efecto protector de la aspirina estadísticamente significativo para el subgrupo de duración mayor de 5 años RR 0,63 (IC 95% 0,45-088) P= 0,007, también mantiene una elevada heterogeneidad I^2= 45%

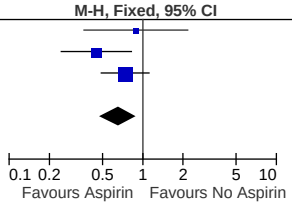
3. Igualmente se repite el resultado protector en el subgrupo de aspirina con antioxidantes RR 0,66 (IC 95% 0,48-0,90). Similar al observado con el modelo de efectos aleatorios

4. Se aprecia un nuevo efecto protector de la aspirina estadísticamente significativo no observado en el modelo de efectos aleatorios en el subgrupo de alto riesgo de sego RR: 0,56 (IC 95% 0,34-0,92 P=0,02 I^2 :31%

1) Subgrupo mayoritariamente femenino ≤ 50 % Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	10.9%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	538	31	499	34.9%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	54.2%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1695**		**1649**	**100.0%**	**0.65 [0.48, 0.90]**	
Total events	61		91				

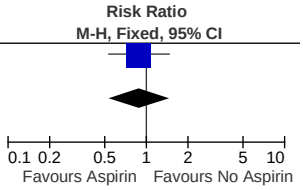
Heterogeneity: Chi² = 2.29, df = 2 (P = 0.32); I² = 13%
Test for overall effect: Z = 2.64 (P = 0.008)



Subgrupo mayoritariamente masculino > 50 % Hombres

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	100.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1262**		**1277**	**100.0%**	**0.89 [0.54, 1.46]**	
Total events	28		32				

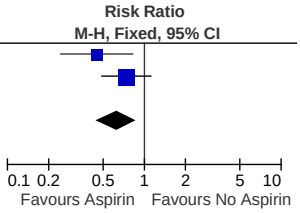
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)



2) Subgrupo de duración >5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	15	538	31	499	39.1%	0.45 [0.25, 0.82]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	60.9%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1176**		**1137**	**100.0%**	**0.63 [0.45, 0.88]**	
Total events	52		81				

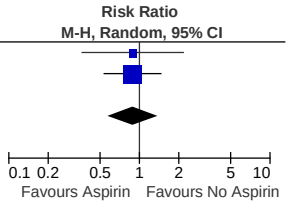
Heterogeneity: Chi² = 1.80, df = 1 (P = 0.18); I² = 45%
Test for overall effect: Z = 2.72 (P = 0.007)



Subgrupo de duración ≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	24.0%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
JPAD Ogawa H	28	1262	32	1277	76.0%	0.89 [0.54, 1.46]	2008
Total (95% CI)		**1781**		**1789**	**100.0%**	**0.89 [0.57, 1.37]**	
Total events	37		42				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 1.00); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)



3) Subgrupo de Tratamiento con Aspirina y Antioxidante

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	9	519	10	512	11.0%	0.89 [0.36, 2.17]	2003
WHS Ridker PM	15	528	31	499	34.7%	0.46 [0.25, 0.84]	2005
POPADAD Belch J	37	638	50	638	54.4%	0.74 [0.49, 1.12]	2008
Total (95% CI)		**1685**		**1649**	**100.0%**	**0.66 [0.48, 0.90]**	
Total events	61		91				

Heterogeneity: Chi² = 2.14, df = 2 (P = 0.34); I² = 7%
Test for overall effect: Z = 2.60 (P = 0.009)

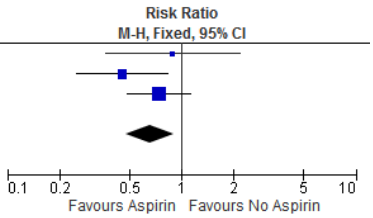
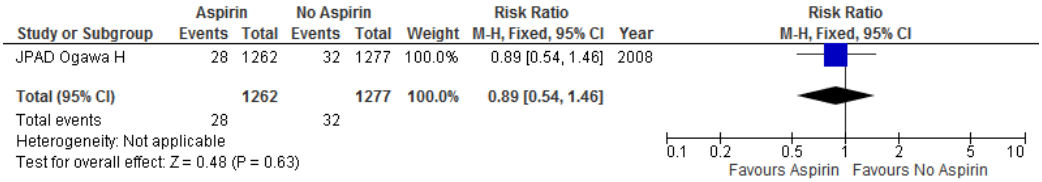
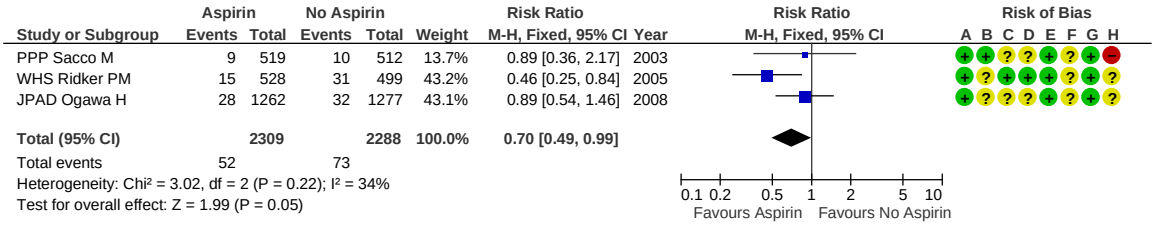


Figura 23 (1): Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante vs aspirina sola alto riesgo de sesgo (modelo de efectos fijos).

Subgrupo de Aspirina sola

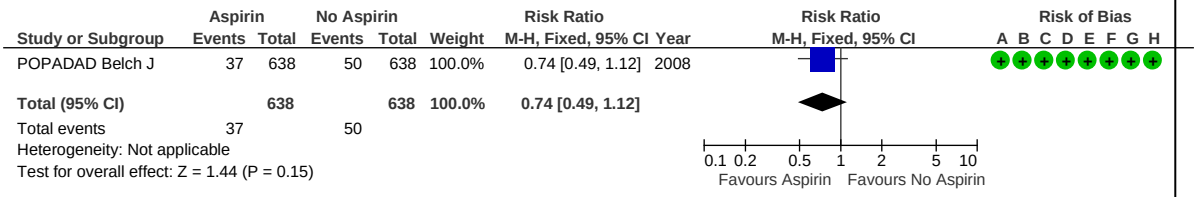


4) Subgrupo de alto riesgo de sesgo



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

Subgrupo de bajo riesgo de sesgo



Risk of bias legend
(**A**) Random sequence generation (selection bias)
(**B**) Allocation concealment (selection bias)
(**C**) Blinding (performance bias and detection bias)
(**D**) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(**E**) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(**F**) Incomplete outcome data (attrition bias)
(**G**) Selective reporting (reporting bias)
(**H**) Other bias

Figura 23 (2): Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante vs aspirina sola alto riesgo de sesgo (modelo de efectos fijos).

B.- Infarto de miocardio:

Repetimos el análisis de subgrupos con el modelo de efectos fijos en subgrupos se detecta un efecto protector de la aspirina : Figura 24:

1) En el análisis de género, observamos un efecto protector de la aspirina en el subgrupo mayoritariamente de varones, no encontrado en el análisis de efectos aleatorios RR 1,56 (IC 95% 0,34-0,92) P= 0,02 aunque con una alta heterogeneidad I^2= 55%

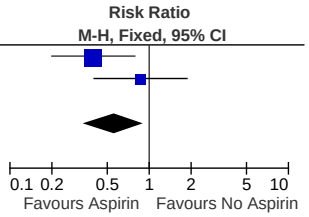
2) Se repite lel efecto observado en el análisis de duración de los estudios con el modelo de efectos aleatoriso en el subgrupo de menos de 5 años RR 0,54 (IC 95% 0,35-0,86 P=0,009 I^2 =12%

3) Se repite el resultado observado con el modelo deefectos aleatorios para el subgrupo de dosis 100 mg/dia y 200 mgr días alternos

1) Subgrupo Infarto en grupo mayoritariamente masculino

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	65.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	34.2%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**1537**		**1535**	**100.0%**	**0.56 [0.34, 0.92]**	
Total events	23		40				

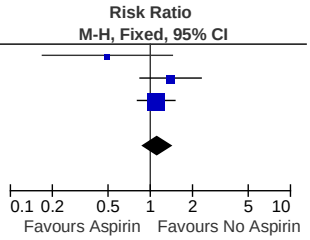
Heterogeneity: Chi² = 2.22, df = 1 (P = 0.14); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 2.28 (P = 0.02)



Subgrupo mayoritariamente femenino

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PPP Sacco M	5	519	10	512	9.7%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
WHS Ridker PM	36	538	24	499	24.0%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	66.4%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1695**		**1649**	**100.0%**	**1.11 [0.86, 1.43]**	
Total events	117		103				

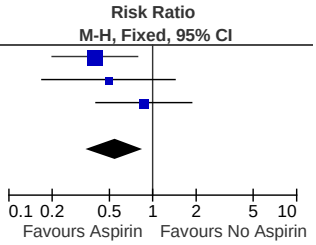
Heterogeneity: Chi² = 3.00, df = 2 (P = 0.22); I² = 33%
Test for overall effect: Z = 0.82 (P = 0.41)



2) Subgrupos de duración del tratamiento≤ 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
PHS SCPHSR	11	275	26	258	52.8%	0.40 [0.20, 0.79]	1989
PPP Sacco M	5	519	10	512	19.8%	0.49 [0.17, 1.43]	2003
JPAD Ogawa H	12	1262	14	1277	27.4%	0.87 [0.40, 1.87]	2008
Total (95% CI)		**2056**		**2047**	**100.0%**	**0.54 [0.35, 0.86]**	
Total events	28		50				

Heterogeneity: Chi² = 2.27, df = 2 (P = 0.32); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 2.62 (P = 0.009)



Subgrupo duración > 5 años

Study or Subgroup	Aspirin Events	Aspirin Total	No Aspirin Events	No Aspirin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
WHS Ridker PM	36	538	24	499	26.5%	1.39 [0.84, 2.30]	2005
POPADAD Belch J	76	638	69	638	73.5%	1.10 [0.81, 1.50]	2008
Total (95% CI)		**1176**		**1137**	**100.0%**	**1.18 [0.91, 1.53]**	
Total events	112		93				

Heterogeneity: Chi² = 0.61, df = 1 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)

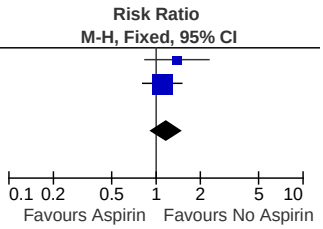


Figura 24 (1) Gráficos *Forest plot* de la variable "Infarto de miocardio". Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y dosis (modelo de efectos fijos).

3) Subgrupo de dosis 100/día o -200 mg/días alternos

Subgrupo de dosis menor de 100/día o 200 dias alternos

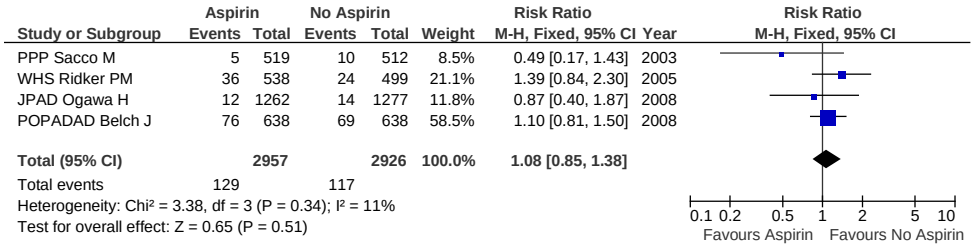


Figura 24 (2) Gráficos *Forest plot* de la variable "Infarto de miocardio". Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y dosis (modelo de efectos fijos).

C.- Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores

Observamos un nuevo efecto estadísticamente significativa utilizando el modelo de efectos fijos, en el análisis del subgrupo de estudios de más de 5 años de duración en la variable eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores RR 0;82 (IC 95% 0,70 a0,96) P= 0,01 aunque con una gran heterogeneidad (I^2 71%)

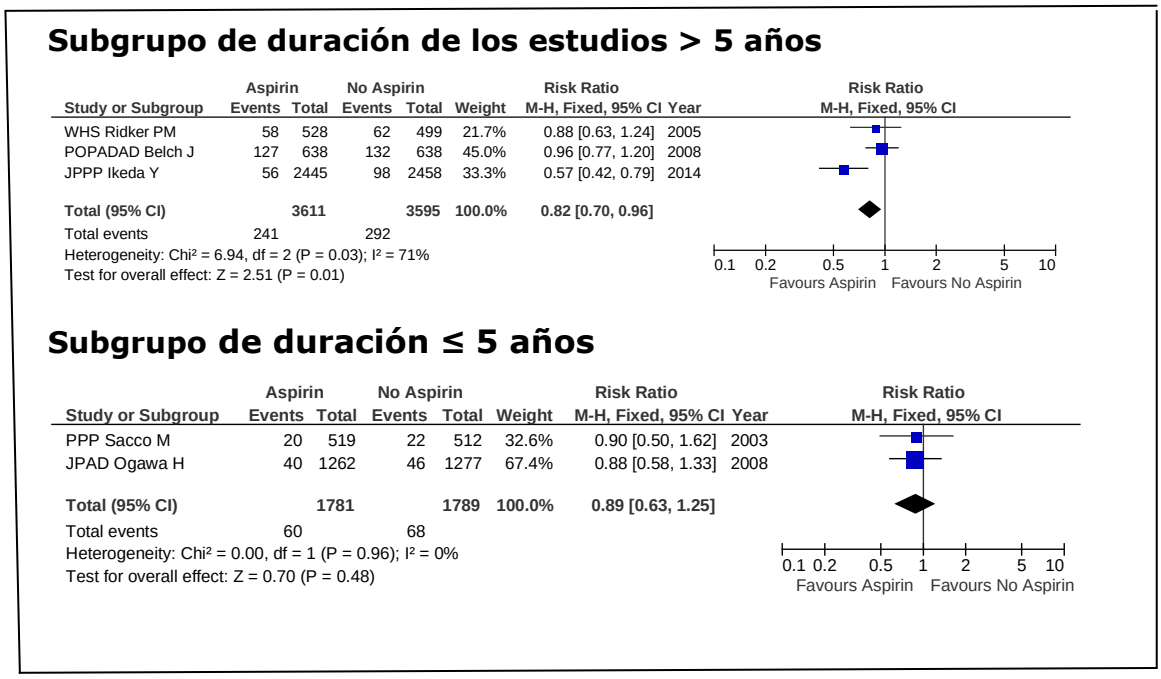


Figura 25: Gráficos *Forest plot* de la variable "Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores ". Análisis de subgrupos duración del estudio (modelo de efectos fijos).

La variable eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores se define como el compendio de las siguientes eventos: mortalidad de origen cardiovascular (por IAM o ictus) y IAM no mortal e Ictus no mortal

Anexo 4:

Estrategia completa de búsqueda

Estrategia de búsqueda en cada base de datos 5 de agosto 2015:

Estrategia de búsqueda MEDLINE:

Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR cardiovascular event OR heart event OR Cardiovascular Disease OR cardiovascular disorder OR peripheral vascular disease OR sudden cardiac death OR sudden death OR cardiovascular death OR cardiovascular mortality OR cerebrovascular mortality OR cardiovascular accident OR coronary thrombosis OR coronary heart disease OR myocardial infarct OR myocardial infarction OR stroke OR transient ischemic attack OR myocardial ischemia OR ischemic heart disease OR angina pectoris OR unstable angina OR cardiac angina OR stenocardia OR coronary stenosis OR coronary occlusion OR cerebrovascular occlusion OR intracranial thrombosis OR cardiac arrest OR heart arrest OR myocardial arrest OR peripheral arteriopathy OR acute coronary syndrome OR coronary artery disease OR coronary disease OR critical limb ischaemia OR cerebrovascular disease OR cerebrovascular disorder OR brain ischemia OR cerebral ischemia OR brain infarction OR brain infarct OR intracranial hemorrhage OR intracranial vascular disease OR intracranial vascular disorder OR brain hemorrhage OR brain vascular disorder OR brain vascular disease OR cerebral hemorrhage OR cerebral arterial disease OR cerebral infarct OR cerebral infarction OR cerebral thrombosis OR brain thrombosis OR Peripheral Artery disease OR peripheral arterial disease OR gastrointestinal adverse reaction OR ("Drug Toxicity"[Mesh] AND "Gastrointestinal Diseases/etiology"[Mesh])

AND

"Diabetes Mellitus"[Mesh] OR non insulin dependent OR noninsulin dependent OR noninsulindependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin dependent OR niddm OR diabetes mellitus OR diabetes type II OR diabetes type 2 OR diabetic* OR impaired glucose OR (obes* AND diabetes) OR glucose intolerance OR insulin resistance OR ((metabolic* OR metabolis*) AND

(syndrom OR syndrome) AND X) OR diabetes complications OR (diabeti* AND complications)

AND

antithrombotic* OR antithrombocyt* OR antiplat* OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (platel* AND inhibitor) OR aggrega* OR platelet aggregation inhibitors OR acetylsalicyl* OR aspirin OR acetyl salicilyc OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Mesh] OR "Platelet Aggregation Inhibitors"[Pharmacological Action]

AND

trial[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] OR aleatori*[Title/Abstract] OR cluster[Title/Abstract] OR blind[Title/Abstract] OR double-blind[Title/Abstract] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Control Groups"[Mesh] OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR multicenter study OR random allocation OR Control groups

NOT
"Animals"[MeSH] NOT ("Humans"[MeSH] AND "Animals"[MeSH])

Límite: Adultos (en Título/Abstract/Keywords)

Estrategia de búsqueda EMBASE:

'cardiovascular disease' OR (cardiovascular AND event) OR (heart AND event) OR (cardiovascular AND disease) OR (cardiovascular AND disorder) OR (peripheral AND vascular AND disease) OR (sudden AND cardiac AND death) OR (sudden AND death) OR (cardiovascular AND death) OR (cardiovascular AND mortality) OR (cerebrovascular AND mortality) OR (cardiovascular AND accident) OR (coronary AND thrombosis) OR (coronary AND heart AND disease) OR (myocardial AND infarct) OR (myocardial AND infarction) OR stroke OR (transient AND ischemic AND attack) OR (myocardial AND ischemia) OR (ischemic AND heart AND disease) OR (angina AND pectoris) OR (unstable AND angina) OR (cardiac AND angina) OR stenocardia OR (coronary AND stenosis) OR (coronary AND occlusion) OR (cerebrovascular AND occlusion) OR (intracranial AND thrombosis) OR (cardiac AND arrest) OR (heart AND arrest) OR (myocardial AND arrest) OR (peripheral AND arteriopathy) OR (acute AND coronary AND syndrome) OR (coronary AND artery AND disease) OR (coronary AND disease) OR (critical AND limb AND ischaemia) OR (cerebrovascular AND disease) OR (cerebrovascular AND disorder) OR (brain AND ischemia) OR (cerebral AND ischemia) OR (brain AND infarction) OR (brain AND infarct) OR (intracranial AND hemorrhage) OR (intracranial AND vascular AND disease) OR (intracranial AND vascular AND disorder) OR (brain AND hemorrhage) OR (brain AND vascular AND disorder) OR (brain AND vascular AND disease) OR (cerebral AND hemorrhage) OR (cerebral AND arterial AND disease) OR (cerebral AND infarct) OR (cerebral AND infarction) OR (cerebral AND thrombosis) OR (brain AND thrombosis) OR (peripheral AND artery AND disease) OR (peripheral AND arterial AND disease) OR (gastrointestinal AND adverse AND reaction) OR ('drug toxicity and intoxication'/exp AND 'digestive system disease'/exp/dm_et)

AND

'diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent' OR 'noninsulin dependent' OR noninsulindependent OR 'non-insulin-dependent' OR 'non-insulin dependent' OR niddm OR 'diabetes mellitus' OR 'diabetes type ii' OR 'diabetes type 2' OR diabetic* OR 'impaired glucose' OR (obes* AND diabetes) OR 'glucose intolerance' OR 'insulin resistance' OR ((metabolic* OR metabolis*) AND (syndrom OR syndrome) AND x) OR 'diabetes complications' OR (diabeti* AND complications)

AND

'antithrombocytic agent'/exp OR antithrombotic* OR antithrombocyt* OR antiplat* OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (platel* AND inhibitor) OR aggrega* OR 'platelet aggregation inhibitors' OR acetylsalicyl* OR aspirin OR 'acetyl salicilyc'

AND

trial:ab OR placebo:ab OR groups:ab OR random*:ab OR aleatori*:ab OR cluster:ab OR blind:ab OR 'double blind':ab OR trial:ti OR placebo:ti OR groups:ti OR random*:ti OR aleatori*:ti OR cluster:ti OR blind:ti OR 'double blind':ti OR 'clinical trial'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'multicenter study'/exp OR 'random allocation'/exp OR 'control groups'/exp OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'clinical trial'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomization'/exp OR 'control group'/exp

NOT

'animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)

Límites: ([adult]/lim OR [aged]/lim) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim

Estrategia de búsqueda Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS):

((mh:"Cardiovascular Diseases") OR (cardiovascular event) OR (evento cardiovascular) OR (heart event) OR (cardiovascular disease) OR (enfermedad cardiovascular) OR (cardiovascular disorder) OR (enfermedad vascular periferica) OR (peripheral vascular disease) OR (sudden cardiac death) OR (muerte subita) OR (sudden death) OR (cardiovascular death) OR (muerte cardiovascular) OR (cardiovascular mortality) OR (mortalidad cardiovascular) OR (cerebrovascular mortality) OR (mortalidad cerebrovascular) OR (cardiovascular accident) OR (accidente cardiovascular) OR (coronary thrombosis) OR (trombosis coronaria) OR (coronary heart disease) OR (myocardial infarct) OR (infarto de miocardio) OR (myocardial infarction) OR (stroke) OR (transient ischemic attack) OR (accidente isquemico) OR (myocardial ischemia) OR (isquemia miocardica) OR (ischemic heart disease) OR (angina pectoris) OR (angina de pecho) OR (angina inestable) OR (unstable angina) OR (cardiac angina) OR (stenocardia) OR (coronary stenosis) OR (estenosis coronaria) OR (coronary occlusion) OR (oclusion coronaria) OR (cerebrovascular occlusion) OR (oclusion cerebrovascular) OR (intracranial thrombosis) OR (trombosis intracraneal) OR (cardiac arrest) OR (heart arrest) OR (parada cardiaca) OR (myocardial arrest) OR (peripheral arteriopathy) OR (arteriopatia periferica) OR (acute coronary syndrome) OR (sindrome agudo coronario) OR (coronary artery disease) OR (coronary disease) OR (enfermedad coronaria) OR (critical limb ischaemia) OR (isquemia crítica de miembros) OR (isquemia crítica de extremidades) OR (cerebrovascular disease) OR (enfermedad cerebrovascular) OR (cerebrovascular disorder) OR (brain ischemia) OR (isquemia cerebral) OR (cerebral ischemia) OR (brain infarction) OR (infarto cerebral) OR (brain infarct) OR (intracranial hemorrhage) OR (hemorragia intracraneal) OR (intracranial vascular disease) OR (intracranial vascular disorder) OR (brain hemorrhage) OR (brain vascular disorder) OR (brain vascular disease) OR (cerebral hemorrhage) OR (hemorragia cerebral) OR (cerebral arterial disease) OR (cerebral infarct) OR (cerebral infarction) OR (cerebral thrombosis) OR (trombosis cerebral) OR (brain thrombosis) OR (peripheral artery disease) OR (enfermedad arterial periferica) OR (peripheral arterial disease) OR (gastrointestinal adverse reaction) OR (reacciones adversas gastrointestinales) OR (mh:"Drug Toxicity" AND mh:"Gastrointestinal Diseases/etiology")) AND ((mh:"Diabetes Mellitus") OR (non insulin

dependent) OR (no insulino dependiente) OR (noninsulin dependent) OR (no insulinodependiente) OR (noninsulindependent) OR (no insulino-dependiente) OR (non-insulin-dependent) OR (no-insulino-dependiente) OR (non-insulin dependent) OR (niddm) OR (diabetes mellitus) OR (diabetes type ii) OR (diabetes tipo ii) OR (diabetes type 2) OR (diabetes tipo 2) OR (diabetic*) OR (impaired glucose) OR (glucosa alterada) OR (obes* AND diabetes) OR (glucose intolerance) OR (intolerancia a la glucosa) OR (insulin resistance) OR (resistencia a la insulina) OR ((metabolic* OR metabolis*) AND (syndrom OR syndrome OR sindrome) AND x) OR (diabetes complications) OR (complicaciones de la diabetes) OR (diabeti* AND complications)) AND ((antithrombotic* OR antitrombot*) OR (antithrombocyt* OR antitrombocit*) OR (antiplat* OR antiplaquet*) OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (inhibi* plaquetaria) OR (platel* AND inhibitor) OR (aggrega*) OR (platelet aggregation inhibitors) OR (inhibidores de agregacion plaquetaria) OR (acetylsalicyl*) OR (acetilsalicil*) OR (aspirin OR aspirina) OR (acetyl salicilyc) OR (acetil salicilico) OR (mh:"Platelet Aggregation Inhibitors")) AND ((ti:trial) OR (ab:trial) OR (ti:ensayo) OR (ab:ensayo) OR (ti:placebo) OR (ab:placebo) OR (ti:groups) OR (ab:groups) OR (ti:grupos) OR (ab:grupos) OR (ti:random*) OR (ab:random) OR (ti:aleatori*) OR (ab:aleatori*) OR (ti:cluster) OR (ab:cluster) OR (ti:blind) OR (ab:blind) OR (ti:ciego) OR (ab:ciego) OR (ti:double-blind) OR (ab:double-blind) OR (ti:"doble ciego") OR (ab:"docble ciego") OR (type_of_study:(clinical_trials)) OR (mh:"Clinical Trials as Topic") OR (mh:"Double-Blind Method") OR (mh:"Random Allocation") OR (mh:"Control Groups") OR (clinical trial) OR (ensayo clinico) OR (randomized controlled trial) OR (ensayo controlado aleatorio) OR (controlled clinical trial) OR (ensayo clinico controlado) OR (multicenter study) OR (estudio multicentrico) OR (random allocation) OR (distribucion aleatoria) OR (control groups) OR (grupo control)) AND NOT ((mh:"Animals") AND NOT ((mh:"Humans") AND (mh:"Animals")))

Estrategia de búsqueda Web of Science (WoS) dentro de su colección principal se ha limitado la búsqueda a Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S):

TS=(Cardiovascular Diseases OR cardiovascular event OR heart event OR Cardiovascular Disease OR cardiovascular disorder OR peripheral vascular disease OR sudden cardiac death OR sudden death OR cardiovascular death OR cardiovascular mortality OR cerebrovascular mortality OR cardiovascular accident OR coronary thrombosis OR coronary heart disease OR myocardial infarct OR myocardial infarction OR stroke OR transient ischemic attack OR myocardial ischemia OR ischemic heart disease OR angina pectoris OR unstable angina OR cardiac angina OR stenocardia OR coronary stenosis OR coronary occlusion OR cerebrovascular occlusion OR intracranial thrombosis OR cardiac arrest OR heart arrest OR myocardial arrest OR peripheral arteriopathy OR acute coronary syndrome OR coronary artery disease OR coronary disease OR critical limb ischaemia OR cerebrovascular disease OR cerebrovascular disorder OR brain ischemia OR cerebral ischemia OR brain infarction OR brain infarct OR intracranial hemorrhage OR intracranial vascular disease OR intracranial vascular disorder OR brain hemorrhage OR brain vascular disorder OR brain vascular disease OR cerebral hemorrhage OR cerebral arterial disease OR cerebral infarct OR cerebral infarction OR cerebral thrombosis OR brain thrombosis OR Peripheral Artery disease OR peripheral arterial disease OR gastrointestinal adverse reaction) OR (TS=(Drug Toxicity) AND TS=(Gastrointestinal Diseases etiology))
AND
TS=(Diabetes Mellitus OR non insulin dependent OR noninsulin dependent OR noninsulindependent OR non-insulin-dependent OR non-insulin dependent OR niddm OR diabetes mellitus OR diabetes type II OR diabetes type 2 OR diabetic* OR impaired glucose OR (obes* AND diabetes) OR glucose intolerance OR insulin resistance OR ((metabolic* OR metabolis*) AND (syndrom OR syndrome) AND X) OR diabetes complications OR (diabeti* AND complications))
AND
TS=(antithrombotic* OR antithrombocyt* OR antiplat* OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (platel* AND inhibitor) OR aggrega* OR platelet aggregation inhibitors OR acetylsalicyl* OR aspirin OR acetyl salicilyc OR Platelet Aggregation Inhibitors)
AND

TI=(trial OR placebo OR groups OR random* OR aleatori* OR cluster OR blind OR double-blind) OR TS=(Clinical Trials OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Control Groups OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR multicenter study OR random allocation OR Control groups)

NOT

TS=Animals NOT TS=(Humans AND Animals)

No se puede aplicar Límite de edad

Refined by: Document Types=(ARTICLE OR PROCEEDINGS PAPER OR MEETING ABSTRACT)

Databases=SCI-EXPANDED, CPCI-S Timespan=All years

Estrategia de búsqueda MEDES:

("76"[id_palabras_clave] OR "evento cardiovascular"[todos] OR "enfermedad del corazon"[todos] OR "enfermedad vascular periferica"[todos] OR "muerte subita"[todos] OR "muerte cardiovascular"[todos] OR "mortalidad cardiovascular"[todos] OR "mortalidad cerebrovascular"[todos] OR "accidente cardiovascular"[todos] OR "trombosis coronaria"[todos] OR "infarto de miocardio"[todos] OR "accidente isquemico"[todos] OR "isquemia miocardica"[todos] OR "angina de pecho"[todos] OR "angina inestable"[todos] OR "estenosis coronaria"[todos] OR "oclusion coronaria"[todos] OR "oclusion cerebrovascular"[todos] OR "trombosis intracraneal"[todos] OR "parada cardiaca"[todos] OR "arteriopatia periferica"[todos] OR "sindrome agudo coronario"[todos] OR "enfermedad coronaria"[todos] OR "isquemia crítica de miembros"[todos] OR "isquemia crítica de extremidades"[todos] OR "enfermedad cerebrovascular"[todos] OR "isquemia cerebral"[todos] OR "hemorragia intracraneal"[todos] OR "hemorragia cerebral"[todos] OR "trombosis cerebral"[todos] OR "enfermedad arterial periferica"[todos] OR "reacciones adversas gastrointestinales"[todos]) OR ("695"[id_palabras_clave] AND "5677"[id_palabras_clave] AND "1756"[id_palabras_clave]) : 3598

AND

((((((((((((("191"[id_palabras_clave]) OR "no insulino dependiente"[todos]) OR "no insulinodependiente"[todos]) OR "no insulino-dependiente"[todos]) OR "no-insulino-dependiente"[todos]) OR "niddm"[todos]) OR "diabetes mellitus"[todos]) OR "diabetes tipo II"[todos]) OR "diabetes tipo 2"[todos]) OR "glucosa alterada"[todos]) OR "intolerancia a la glucosa"[todos]) OR "resistencia a la insulina"[todos]) OR "complicaciones de la diabetes"[todos])) OR (("obes* AND diabetes"[todos])) OR (("metaboli* AND sindrome AND X)"[todos])) : 2623

AND

(((((((("antitrombot*"[todos]) OR "antitrombocit*"[todos]) OR "antiplaquet*"[todos]) OR "inhibi* plaquetaria"[todos]) OR "inhibidores de agregacion plaquetaria"[todos]) OR "acetilsalicil*"[todos]) OR

"aspirina"[todos]) OR "acetil salicilico"[todos])) OR (("819"[id_palabras_clave])): 524

AND

((((((((((((((("ensayo"[título/resumen]) OR "placebo"[título/resumen]) OR "grupos"[título/resumen]) OR "random*"[título/resumen]) OR "aleatori*"[título/resumen]) OR "ciego"[título/resumen]) OR "ensayo clinico"[todos]) OR "ensayo controlado aleatorio"[todos]) OR "ensayo clinico controlado"[todos]) OR "estudio multicentrico"[todos]) OR "distribucion aleatoria"[todos]) OR "grupo control"[todos]) OR "676"[id_palabras_clave]) OR "1122"[id_palabras_clave]) OR "2969"[id_palabras_clave]) OR "1123"[id_palabras_clave]): 7675

Estrategia de búsqueda Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud IBECS:

Estrategia de búsqueda ICTRP-WHO International Clinical Trials Registry Platform, WHO:

Cardiovascular AND Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda Dialnet:

diabetes aspirina OR antipl*

Estrategia de búsqueda Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR):

ID Search Hits

#1 MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees 66216

#2 cardiovascular event or heart event or Cardiovascular Disease or cardiovascular disorder or peripheral vascular disease or sudden cardiac death or sudden death or cardiovascular death or cardiovascular mortality or cerebrovascular mortality or cardiovascular accident or coronary thrombosis or coronary heart disease or myocardial infarct or myocardial infarction or stroke or transient ischemic attack or myocardial ischemia or ischemic heart disease or angina pectoris or unstable angina or cardiac angina or stenocardia or coronary stenosis or coronary occlusion or cerebrovascular occlusion or intracranial thrombosis or cardiac arrest or heart arrest or myocardial arrest or peripheral arteriopathy or acute coronary syndrome or coronary artery

disease or coronary disease or critical limb ischaemia or cerebrovascular disease or cerebrovascular disorder or brain ischemia or cerebral ischemia or brain infarction or brain infarct or intracranial hemorrhage or intracranial vascular disease or intracranial vascular disorder or brain hemorrhage or brain vascular disorder or brain vascular disease or cerebral hemorrhage or cerebral arterial disease or cerebral infarct or cerebral infarction or cerebral thrombosis or brain thrombosis or Peripheral Artery disease or peripheral arterial disease or gastrointestinal adverse reaction 87156

#3 MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees 2193

#4 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Diseases] explode all trees and with qualifier(s): [Etiology - ET] 2286

#5 #3 and #4 7

#6 #5 or #2 or #1 116333

#7 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees 14450

#8 non insulin dependent or noninsulin dependent or noninsulindependent or non-insulin-dependent or non-insulin dependent or niddm or diabetes mellitus or diabetes type II or diabetes type 2 or diabetic* or impaired glucose or (obes* and diabetes) or glucose intolerance or insulin resistance or ((metabolic* or metabolis*) and (syndrom or syndrome) and X) or diabetes complications or (diabeti* and complications) 38011

#9 #7 or #8 38067

#10 antithrombotic* or antithrombocyt* or antiplat* or (platel* and inhibition) or (platel* and inhibitors) or (platel* and inhibitor) or aggrega* or platelet aggregation inhibitors or acetylsalicyl* or aspirin or acetyl salicilyc

#11 MeSH descriptor: [Platelet Aggregation Inhibitors] explode all trees

#12 #10 or #11 16769

#13 trial or placebo or groups or random* or aleatori* or cluster or blind or double-blind:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 639079

#14 "clinical trial":pt (Word variations have been searched) 301787

#15 MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees 40336

#16 MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees 106359

#17 MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees 20445

#18 MeSH descriptor: [Control Groups] explode all trees 94

#19 Clinical Trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or random allocation or Control groups 403177

#20 #19 or #18 or #17 or #16 or #15 or #14 or #13 684642

#21 #20 and #12 and #9 and #6 902

#22 MeSH descriptor: [Animals] explode all trees 6957
#23 MeSH descriptor: [Humans] explode all trees 1406
#24 #22 and #23 1406
#25 #22 not #24 5551
#26 #21 not #25 899
#27 "adult":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 355957
#28 #26 and #27 426

Estrategia de búsqueda Health Technology Assessment (HTA):

Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda Registro de la Metodología Cochrane (CMR):

Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda NHS Economic Evaluation Database (NHS EED):

Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda The Australian New Zeland:

Diabetes AND Aspirin

Clinical Trials Registry (ACTR)

Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda Clinical Trials Listing Service:

Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda ClinicalTrials.gov:

1 Recruitment: Closed Studies |
2 Conditions: Cardiovascular diseases AND Diabetes |
3 Interventions: Platelet Aggregation Inhibitors |
Age group: Adult, Senior

Estrategia de búsqueda Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos:

4 Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda ICTRP-WHORegistry, http://www.controlled-trials.com:

5 Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda University hospital Medical Information Network (UMIN):

6 Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda Greynet:

7 Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda The National Technical Information Service NTIS:

8 Diabetes AND Aspirin

Estrategia de búsqueda Opengrey:

(keyword:(Cardiovascular Diseases) OR (cardiovascular event) OR (evento cardiovascular) OR (heart event) OR (Cardiovascular Disease) OR (enfermedad cardiovascular) OR (cardiovascular disorder) OR (enfermedad vascular periferica) OR (peripheral vascular disease) OR (sudden cardiac death) OR (muerte subita) OR (sudden death) OR (cardiovascular death) OR (muerte cardiovascular) OR (cardiovascular mortality) OR (mortalidad cardiovascular) OR (cerebrovascular mortality) OR (mortalidad cerebrovascular) OR (cardiovascular accident) OR (accidente cardiovascular) OR (coronary thrombosis) OR (trombosis coronaria) OR (coronary heart disease) OR (myocardial infarct) OR (infarto de miocardio) OR (myocardial infarction) OR (stroke) OR (transient ischemic attack) OR (accidente isquemico) OR (myocardial ischemia) OR (isquemia miocardica) OR (ischemic heart disease) OR (angina pectoris) OR (angina de pecho) OR (angina inestable) OR (unstable angina) OR (cardiac angina) OR (stenocardia) OR (coronary stenosis) OR (estenosis coronaria) OR (coronary occlusion) OR (oclusion coronaria) OR (cerebrovascular occlusion) OR (oclusion cerebrovascular) OR (intracranial thrombosis) OR (trombosis intracraneal) OR

(cardiac arrest) OR (heart arrest) OR (parada cardiaca) OR (myocardial arrest) OR (peripheral arteriopathy) OR (arteriopatia periferica) OR (acute coronary syndrome) OR (sindrome agudo coronario) OR (coronary artery disease) OR (coronary disease) OR (enfermedad coronaria) OR (critical limb ischaemia) OR (isquemia crítica de miembros) OR (isquemia crítica de extremidades) OR (cerebrovascular disease) OR (enfermedad cerebrovascular) OR (cerebrovascular disorder) OR (brain ischemia) OR (isquemia cerebral) OR (cerebral ischemia) OR (brain infarction) OR (infarto cerebral) OR (brain infarct) OR (intracranial hemorrhage) OR (hemorragia intracraneal) OR (intracranial vascular disease) OR (intracranial vascular disorder) OR (brain hemorrhage) OR (brain vascular disorder) OR (brain vascular disease) OR (cerebral hemorrhage) OR (hemorragia cerebral) OR (cerebral arterial disease) OR (cerebral infarct) OR (cerebral infarction) OR (cerebral thrombosis) OR (trombosis cerebral) OR (brain thrombosis) OR (Peripheral Artery disease) OR (enfermedad arterial periferica) OR (peripheral arterial disease) OR (gastrointestinal adverse reaction) OR (reacciones adversas gastrointestinales) OR (keyword:(Drug Toxicity) AND keyword:(Gastrointestinal Diseases) AND keyword:etiology)) : 3524

AND

(keyword:(Diabetes Mellitus) OR (non insulin dependent) OR (no insulino dependiente) OR (noninsulin dependent) OR (no insulinodependiente) OR (noninsulindependent) OR (no insulino-dependiente) OR (non-insulin-dependent) OR (no-insulino-dependiente) OR (non-insulin dependent) OR (niddm) OR (diabetes mellitus) OR (diabetes type II) OR (diabetes tipo II) OR (diabetes type 2) OR (diabetes tipo 2) OR (diabetic*) OR (impaired glucose) OR (glucosa alterada) OR (obes* AND diabetes) OR (glucose intolerance) OR (intolerancia a la glucosa) OR (insulin resistance) OR (resistencia a la insulina) OR ((metabolic* OR metabolis*) AND (syndrom OR syndrome OR sindrome) AND X) OR (diabetes complications) OR (complicaciones de la diabetes) OR (diabeti* AND complications)) :

AND

((antithrombotic* OR antitrombot*) OR (antithrombocyt* OR antitrombocit*) OR (antiplat* OR antiplaquet*) OR (platel* AND inhibition) OR (platel* AND inhibitors) OR (inhibi* plaquetaria) OR (platel* AND inhibitor) OR (aggrega*)

OR (platelet aggregation inhibitors) OR (inhibidores de agregacion plaquetaria) OR (acetylsalicyl*) OR (acetilsalicil*) OR (aspirin OR aspirina) OR (acetyl salicilyc) OR (acetil salicilico) OR keyword:(Platelet Aggregation Inhibitors)) :

AND

trial OR placebo OR groups OR random* OR aleatori* OR cluster OR blind OR double-blind OR Clinical Trial OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Control Groups OR Clinical Trial OR randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR multicenter study OR random allocation OR Control groups :

Anexo 5:
Características de las fuentes de datos utilizadas

Tabla 74: Información específica de las bases de datos bibliográficas utilizadas

Base de Datos	Organismo	Dirección web	Intervalo temporal de búsqueda
MEDLINE	U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	Contiene registros desde 1966 hasta 5 de agosto 2015. Se realizaron actualizaciones en septiembre 2015 y octubre 2015
EMBASE	Elsevier	http://www.embase.com	Contiene registros desde 1974 hasta 5 de agosto 2015. Se realizaron actualizaciones en septiembre 2015 y octubre 2015
Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS)	BIREME	http://lilacs.bvsalud.org/es	Contiene registros desde 1982 hasta 5 de agosto 2015
Web of Science (WoS) dentro de su colección principal se ha limitado la búsqueda a Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) y Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S)	Thomson Reuters/ISI	https://www.recursoscientificos.fecyt.es/	Contiene registros desde 1960 hasta 5 de agosto 2015
MEDES	Lilly	http://www.lilly.es/Nitro/foundation/templates/medes-search.jsp?page=30100	Desde su inicio hasta 4 de agosto 2015
Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud IBECS	BIREME/OPS/OMS - Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud	http://ibecs.isciii.es/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=IBECS&lang=e	Desde su inicio en el año 2000 hasta 4 de agosto 2015
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) -WHO	World Health Organization (WHO)	http://www.who.int/ictrp/en/	Desde su inicio en 2004 hasta 5 de agosto 2015
Dialnet	Fundación Dialnet Universidad d ela Rioja	http://dialnet.unirioja.es.	Desde su inicio en 2001 hasta 6 de agosto 2015

Tabla 75: Otras fuentes de datos y registros de ensayos clínicos

Fuente de Datos	Organismo	Dirección web	Intervalo temporal de búsqueda
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)	The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.es http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
Health Technology Assessment (HTA	Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, National Institute for Health Research		
Registro de la Metodología Cochrane (CMR)			
NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)			Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
The Australian New Zeland Clinical Trials Registry (ACTR)	Clinical Trials Centre, University of Sydney, Australia's National Health and Medical Research Council (NHMRC).	http://www.anzctr.org.au/default.aspx	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
Clinical Trials Listing Service	CenterWatch (Boston)	http://www.centerwatch.com/	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
ClinicalTrials.gov	United States National Institutes of Health United States National Library of Medicine (NLM)	http://www.clinicaltrial.com	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos	The Cochrane Collaboration	http://www.cochrane.es	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
ISRCTN Registry	BioMed Central l Care control trial Department of Health United Kindom	http://www.isrctn.com	Desde su inicio hasta 5 de agosto 2015
International Clinical Trials Registry Platform, (ICTRP-WHO)	World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines	http://www.who.int/ictrp/en/	Desde su inicio en el año 2000 hasta 5 de agosto 2015
University hospital Medical Information Network (UMIN)	University hospital Medical Information Network (UMIN) Center the University of Tokyo Hospital Department of Health Communication Schoof of Public Health	http://www.umin.ac.jp/english/	Desde su inicio en el año 2000 hasta 5 de agosto 2015

Tabla 76: Recursos de literatura gris

Fuente de Datos	Organismo	Dirección web	Intervalo temporal de búsqueda
Greynet (Grey literature Network service) NARCIS National Academic Research and Collaborations Information System	GreyNet International Netherlands Data Archiving and Networked Services (DANS)	http://www.greynet.org/ http://www.narcis.nl/	Desde su inicio en el año 2000 hasta 5 de agosto 2015
OPensigle	System for Information on Grey Literature in Europe, INIST	http://opensigle.inist.fr/	Desde su inicio en el año 2000 hasta 5 de agosto 2015

ANEXO 6:
Búsquedas anteriores en 2009 y 2013

Este proyecto se inició en 2008. Se diseñó una estrategia de y se realizó la primera búsqueda de citas bibliográficas por título y abstract. La publicación de dos meta-análisis con los mismos objetivos [42] [43], en el año 2008 nos hizo desistir de la publicación de nuestro meta-análisis puesto que estaba en duda su utilidad.

En 2013 diseñamos una segunda estrategia y realizamos una segunda búsqueda de citas por título y abstract para comprobar si se había publicado algún nuevo ensayo clínico que justificara el trabajo. No se obtuvieron nuevas citas por lo que también se desistió

Finalmente una nueva oleada independiente de búsqueda se realizó el 5 de agosto de 2015. Desde esta fecha se han hecho actualizaciones mensuales de la búsqueda en Medline hasta octubre 2015.

A continuación detallamos los resultados de las dos primeras estrategias utilizadas en este estudio:

Búsqueda 2009:

De 7.361 potenciales estudios identificados en la estrategia de búsqueda, 7.343 fueron eliminados (1.068 duplicados y 6.275 por no cumplir los criterios de inclusión tras peer review de título y abstract).

Fueron incluidos cuatro estudios identificados a través de fuentes secundarias.

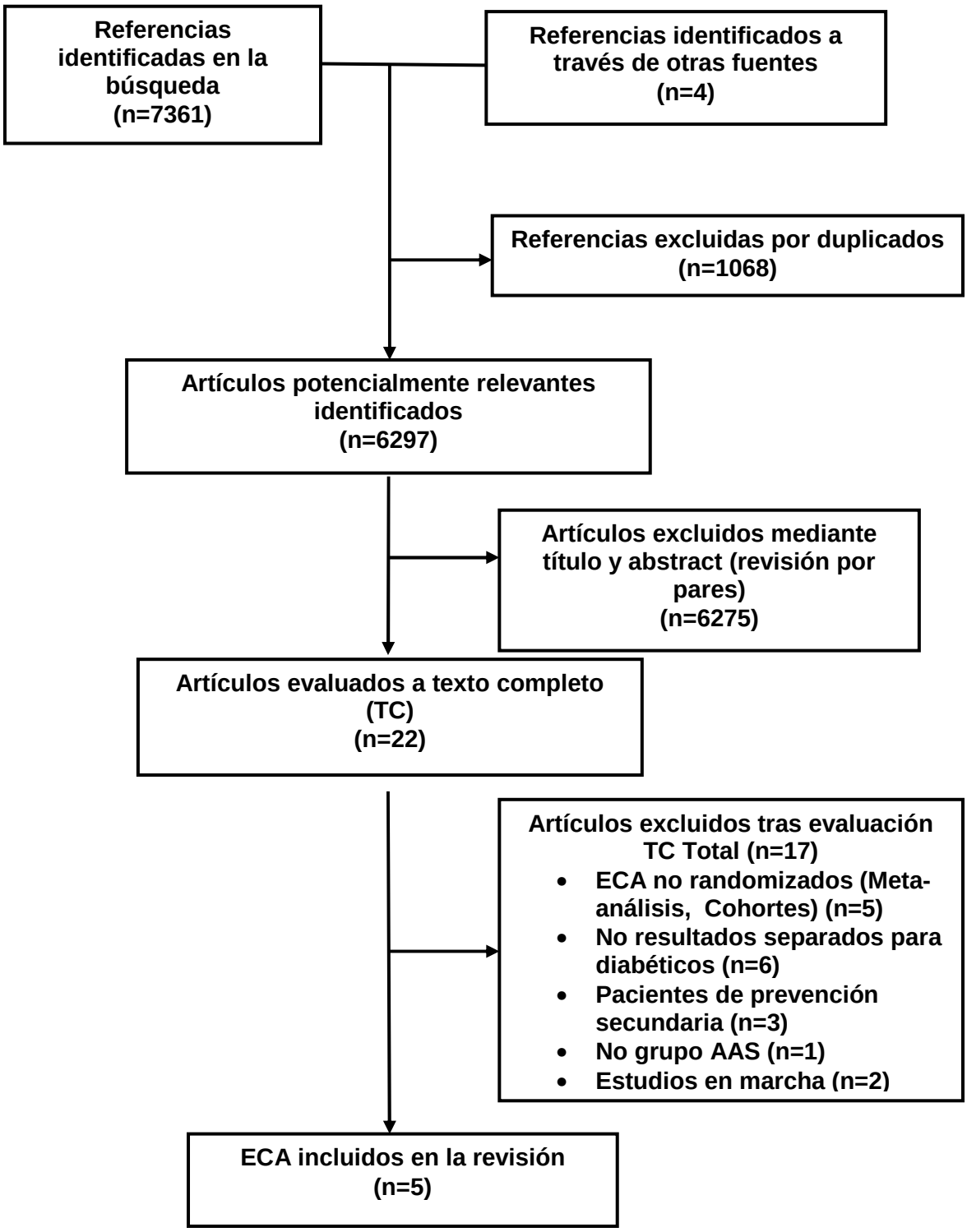
Se revisaron 22 ensayos clínicos a texto completo. De ellos, se excluyeron 17 por las siguientes causas:

- Estudios no randomizados (n=5).
- No aportaban resultados separados para diabéticos (n=6).

- Estudios que incluían a pacientes de prevención secundaria (n=3).
- Estudios que no incluían una rama independiente de aspirina (n=1).
- Estudios no finalizados (n=2).

Finalmente cinco ensayos clínicos fueron finalmente incluidos en el estudio con un total de 6.158 pacientes con diabetes (3.232 en grupo de intervención con aspirina y 3.184 en el grupo de no aspirina).

En la Figura 26 se resume el procedimiento de selección de estudios.



ECA: Ensayo Clínico Aleatorio

Figura 26: Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2009

Búsqueda 2013:

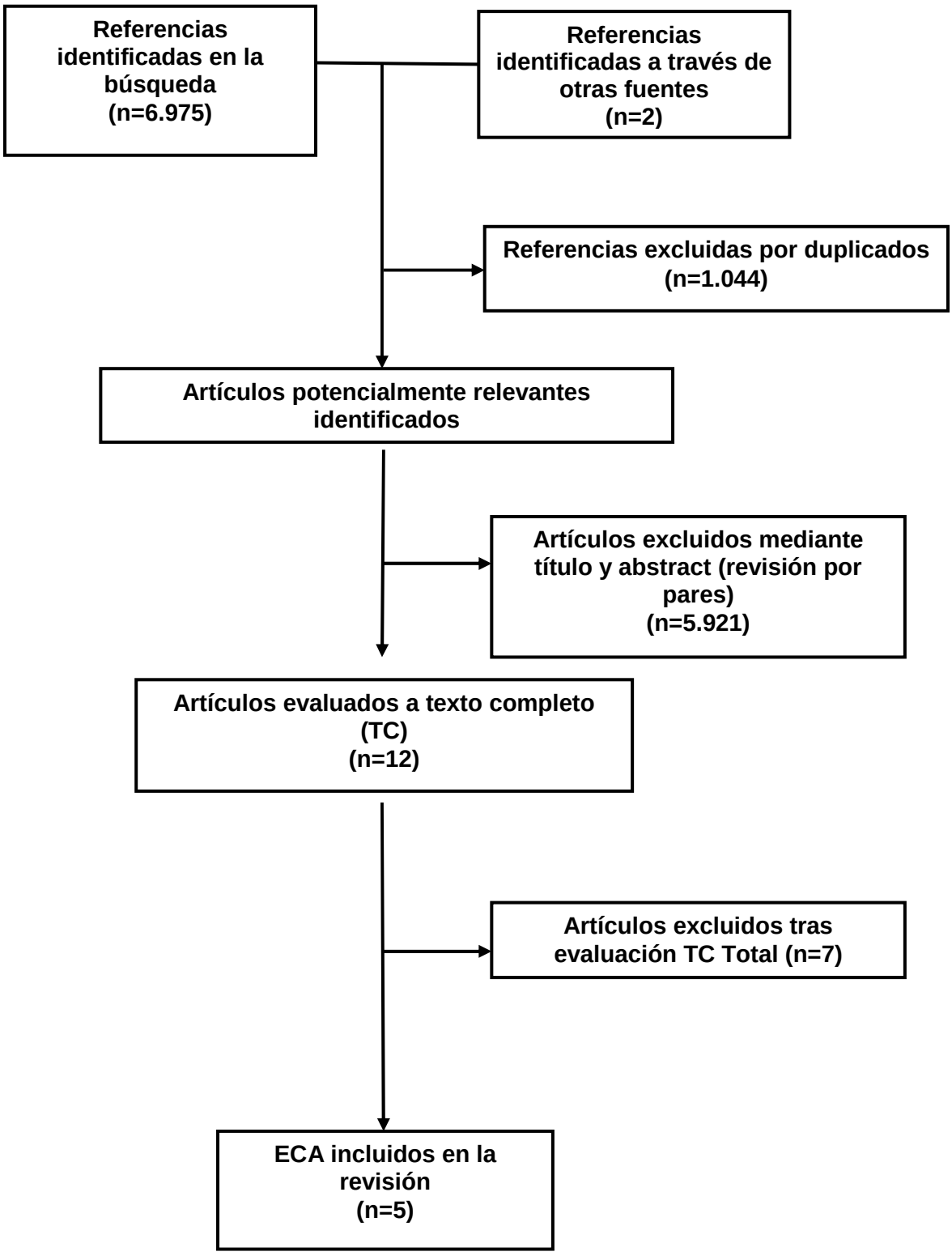
De 6.975 potenciales estudios identificados en la estrategia de búsqueda, 6.965 fueron eliminados (1.044 duplicados y 5.921 por no cumplir los criterios de inclusión tras peer review de título y abstract).

Fueron incluidos dos estudios identificados a través de fuentes secundarias.

Se revisaron 12 ensayos clínicos a texto completo. De ellos, se excluyeron 7.

Cinco ensayos clínicos fueron finalmente incluidos en el estudio con un total de 6.158 pacientes con diabetes (3.232 en grupo de intervención con aspirina y 3.184 en el grupo de no aspirina).

En la Figura 27 se resume el procedimiento de selección de estudios.



ECA: Ensayo Clínico Aleatorio

Figura 27: Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2013

ANEXO 7:
Hoja tipo de selección de datos

Evaluador/a
Study identifier / Trial ID ***[one study = one column]***
Rama
Información General
Author/Autor
Título del estudio
Year of publication
Publication/Revista
Language of publication/Idioma
Country/País
Zona de Riesgo cardiovascular /Europa del Norte/Anglosajones), Europa del Sur/ Otras zonas
Duplicate publication/Doble publicación
Multiple publication/Publicación múltiple
Setting
Sponsor
Was ethics approval obtained?
[add any other points you wish to consider]
ANY COMMENTS ON STUDY SETTING
Características de los estudios según criterios de inclusión
Tipo de Diabetes (I,II, mixto)
AAS/Placebo/TTº Activo
Tipo de prevención (primaria/secundaria/mixta)
Rango de edad
End point mortalidad cardiovascular SI/NO
Sexo (M/F)
Diseño del estudio (Study design)
¿ECA (RCT/CCT)? SI/NO
Prospective study/Estudio prospectivo SI/NO
Control group/Grupo Control SI/NO
Single centre / multicentre
Evaluación de la Calidad (Study quality indicators)
1- Adecuada secuencia de aleatorización (Adequate sequence generation?)
2-Ocultamiento de secuencia de aleatorización (Allocation concealment?)
3- Ciego? (Blinding? (Patient-reported outcomes)
Method of blinding
Check of blinding SI/NO
Check of blinding, method
Ciego simple (Participantes)
Doble ciego (Personal)
Ciego triple (Evaluadores de resultados/Outcome assessors)
4-Resultados incompletos(Incomplete outcome data addressed?)
5- Están los resultados completos (Free of selective reporting?)
% drop-out/withdrawals/losses to follow-up
Withdrawals described
Drop-outs described/Se describen los abandonos Expulsiones

Losses to follow-up described/Se describen los perdidos en el seguimiento
Reasons for drop-outs/withdrawals/losses to follow-up described
% change of groups (crossovers)
5 Intention-to-treat analysis
6- Otros segos? Free of other bias?
Definition of inclusion criteria
Definition of exclusion criteria
Specification of exclusion criteria
pre-defined subgroups
post-hoc defined subgroups
specification of subgroups
compliance measured
compliance measured, method
CONSORT criteria fulfilled
PRISMA criteria fulfilled
[add any other points you wish to consider]
any other doubts about validity of study
ANY COMMENTS ON STUDY DESIGN
Sampling method/Muestreo
Se ha calculado el tamaño de la muestra (Sample size calculation?)
Power calculation/Calculada la potencia del estudio
Participants/Participantes
Población de estudio (Diabéticos/Otra población con otros FRCV) Describir
Diagnostic criteria Diabetes type 2 (specify)/Especificar criterios diagnósticos de Diabetes
[n] on [intervention]
[n] on [placebo / active control]
Nº de pacientes con diabetes tipo II [intervention]
Nº de pacientes con diabetes tipo II [control]
[add any other points you wish to consider, e.g. secondary diagnostic criteria]
[any specific diagnosis]
Baseline characteristics ***[if studies have more than two groups, add extra rows]***
Genero [intervention] H/M
Sexo [control] H/M
Age (mean, SD) [intervention]
Age (mean, SD) [control]
% Edad > 65 años [intervention]
% Edad ≤ 65 años [control]
Años de evolución de la diabetes [intervention]
Años de evolución de la diabetes [control]
HTA (frecuencia absoluta) [intervention]
HTA (frecuencia absoluta) [control]
% HTA [intervention]
% HTA [control]
Hipercolesterolemia (frecuencia absoluta) [intervention]
Hipercolesterolemia (frecuencia absoluta) [control]
% Hipercolesterolemia [intervention]
% Hipercolesterolemia [control]
Smoking status (frecuencia absoluta) [intervention]
Smoking status (frecuencia absoluta) [control]
% Smoking status [intervention]

% Smoking status [control]
Ethnicity (if relevant) [intervention]
Ethnicity (if relevant) [control]
Socioeconomic status [intervention]
Socioeconomic status [control]
Co-morbidity [intervention]
Co-morbidity [control]
Co-medication(s) [specific, e.g. anti-diabetic] (dose, route, timing) [intervention]
Co-medication(s) [specific, e.g. anti-diabetic] (dose, route, timing) [control]
Co-medication(s) [other] (dose, route, timing) [intervention]
Co-medication(s) [other] (dose, route, timing) [control]
Identical treatment of groups (apart from intervention) SI/NO
Mediciones
BMI [intervention] (mean. SD) Peso (Kg)
BMI [control] (mean. SD) Peso (Kg)
HbA1(c) (mean, SD) [intervention - DIABETES REVIEWS]
HbA1(c) (mean, SD) [control - DIABETES REVIEWS]
¿Los grupos son comparables al inicio? (comparable at baseline/similarity of groups at baseline) SI/NO
Si no esta claro, describir las diferencias
INTERVENCIÓN/COMPARACIÓN
Tipo de intervención
AAS vs placebo SI/NO
AAS [intervention] dose (and units)
AAS [intervention] route [DELETE IF NOT APPROPRIATE]
AAS [intervention] regime
AAS [intervention] duration of therapy
AAS [intervention] length of follow-up
AAS vs medicamento activo SI/NO
Active medication(s) controlled/Otro(s) medicamento(s) en grupo control, señalar cual (si son varios uno en cada columna)
[control] route [DELETE IF NOT APPROPRIATE]
[control] dose (and units)
[control] regime
[control] duration of therapy
[control] length of follow-up
[add any other points you wish to consider]
ANY COMMENTS ON INTERVENTIONS
RESULTADOS:
Outcome parameters ***[if studies have more than two groups, or if outcomes were assessed at different time points, add extra rows]***
[intervention] total deaths [n] / mean /SD
[control] total deaths [n] / mean /SD
[intervention] IAM mortal y no mortal [n] / mean /SD
[control] IAM mortal y no mortal [n] / mean /SD
[intervention] Angina Inestable [n] / mean /SD
[control] Angina Inestable [n] / mean /SD
[intervention] Accidente cerebrovascular no hemorragico [n] / mean /SD
[control] Accidente cerebrovascular no hemorragico [n] / mean /SD
[intervention] Accidente cerebrovascular hemorrágico [n] / mean /SD
[control] Accidente cerebrovascular hemorrágico [n] / mean /SD
[intervention] Enfermedad vascular periférica [n] / mean /SD

[control] Enfermedad vascular periférica [n] / mean /SD
[intervention] [other outcome]
[control] [other outcome]
[intervention] morbidity [specify, e.g. retinopathy, neuropathy…] [n] / mean /SD
[control] morbidity [specify, e.g. retinopathy, neuropathy…] [n] / mean /SD
ANY COMMENTS ON OUTCOME PARAMETERS
Effect modifiers ***[if studies have more than two groups, or if parameters were assessed at different time points, add extra rows]***
compliance [intervention]
compliance [control]
change of medication [intervention]
change of medication [control]
[add data for outcomes and effect modifiers as above]
ANY COMMENTS ON EFFECT MODIFIERS
EFECTOS ADVERSOS:
[control] adverse events [n] / mean /SD
[intervention] adverse events [n] / mean /SD
[control] specification of adverse effects
[intervention] specification of adverse effects
[control] Sangrado intestinal [n] / mean /SD
[intervention] Sangrado intestinal [n] / mean /SD
[control] RAM Gastro Intestinal [n] / mean /SD
[intervention] RAM Gastrointestinal [n] / mean /SD
[control] Otros sangrados [n] / mean /SD
[intervention] Otros sangrados [n] / mean /SD
[control] Otros Anemia/Asma [n] / mean /SD
[intervention] Otros Anemia/Asma [n] / mean /SD
quality of reporting of outcomes (specify)
SUBGRUPOS:
[name of subgroup]
ANY COMMENTS ON SUBGROUPS
GENERAL COMMENTS
¿Cross-over trials? SI/NO
wash-out period (for cross-over trials)
carryover effect described (for cross-over trials)

ANEXO 8:

Características de los estudios incluidos

Tabla 77: Características del escenario de realización de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Tipo de prevención (primaria/secundaria/mixta)	Setting (escenario)	Zona de Riesgo cardiovascular/Europa del Norte/anglosajones)
JPAD	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Seleccionados en 163 instituciones de Japón	Japón
POPADAD	Prevención primaria, considerando como prevención primaria la enfermedad vascular periférica asintomática	Seleccionados en 17 hospitales y 188 grupos de atención primaria	Europa Norte (Escocia)
PPP	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Seleccionados en ambulatorios, clínicas de diabéticos (Diabetic clinics) y médicos generales	Italia, sur Europa
WHS	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Reclutados centralizadamente	Boston EE. UU.
PHS	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Reclutados centralizadamente médicos americanos	Boston EE. UU.
JPPP	Prevención primaria de enfermedad cardiovascular	Los pacientes fueron seleccionados por médicos de familia cuando asistían a sus consultas de rutina si no habían sido diagnosticados de enfermedad aterosclerótica	Japón

Tabla 78: Objetivos de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Objetivo
JPAD	Examinar la eficacia de una dosis baja de aspirina para la prevención primaria de eventos ateroescleróticos en pacientes con diabetes tipo 2
POPADAD	Examinar la eficacia y seguridad de aspirina mas antioxidante comparado con aspirina sola, antioxidante solo y placebo.
PPP	Valorar el tratamiento crónico con aspirina (100 mg/d) y vitamin E (1. 300 mg tocoferol/d) en la reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales en pacientes con uno o mas factores mayores de riesgo cardiovascular sin clínica relevante e implicaciones de seguridad
WHS	Evaluar el balance riesgo beneficio de una dosis baja de aspirina y vitamina E en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y cáncer
PHS	Evaluar la hipótesis de prevención primaria en una población masculina sana de médicos para determinar si una dosis baja de aspirina (325 mg) disminuye la mortalidad cardiovascular y si los beta-carotenos disminuyen la incidencia de cáncer (criterios de exclusión enfermedad cardiovascular previa)
JPPP	The Japanese Primary Prevention Project (JPPP) se diseño para determinar si una baja dosis diaria única de aspirina con protección entérica reduce el número de eventos ateroescleróticos (enfermedadad isquémica cardiaca o ictus) comparado con no aspirina en pacientes japoneses de 60 años o mayores con hipertensión, dislipemia o DM, superando el riesgo de sangrado gastrointestinal o cerebral

Tabla 79 (1): Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Criterios de inclusión/ Inclusión criteria	Exclusión criteria	Criterios diagn Diabetes/ Diagnostic crite	Other points you wish to consider, eg secondary diagno	Doubts about validity of study	Describir Dudas
JPAD	*Inclusion criteria were diagnosis of type 2 diabetes mellitus, age between 30 and 85 years, and ability to provide informed consent.*	ECG: *ischemic ST-segm depressi, ST-segm elevati, pathologic Q waves;Hª CHD by coronary angiography; Hª cerebrovasc disease : cerebral infarcti, cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and TIA;Hª arteriosclerotic disease y medical TTº* etc…	No los define			
POPADAD	*adults of either sex, aged 40 or more, with type 1 or type 2 diabetes. Patients with an ankle brachial pressure index of less than 1,00 were eligible for inclusion.*	*Excluded people with evidence of symptomatic cardiovascular* y otros pág 3 disease;	NO CI pg 3. No distinguen entre DM1 y DM2. Aparece la media y DE basal por grupo de hgb	*Participants also received standard therapy as appropriate (for example, statins, β blockers) at the discretion of the investigator and other responsible clinicians.*	Criterios de inclusión incluye a: *asymptomatic peripheral arterial disease as detected by a lower than normal ankle brachial pressure index (≤0,99) We selected a higher cut-off point (0,99 v 0,9)*	

Tabla 79 (2): Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Criterios de inclusión/ Inclusión criteria	Exclusión criteria	Criterios diagn Diabetes/ Diagnostic crite	Other points you wish to consider, eg secondary diagno	Doubts about validity of study	Describir Dudas
PPP	Prevencion Primaria (sin historia de eventos CV mayores) Pg 3265	SI. Pero hecho en falta una mayor especificación en "sin historia de major cardiovascular events" No sé si en 2001 la encontraremos	NO CI pg 3. No distinguen entre DM1 y DM2. Aparece la media y DE basal por grupo de hgb gl.	*Aimed to investigate low-dose aspirin (100 mg/day) and vitamin E (300 mg/day) in the prevention of cardiovascular events in patients with one or more cardiovascular risk factors.*	Analisis de subgrupos (edad, género, ITB)	
WHS	*NO Hª coronary heart disease, cerebrovascular disease, NO Hª side effects study medications; NOT taking AAS NSAIDs more once week NOT anticoagulants o corticosteroids; NOT supplements vitamin A, E, beta carotene more once week No cancer (except skin)*		No se especifican		*were randomized in a 2x2 factorial design to one of four treatment groups: active aspirin and vitamin E placebo, aspirin placebo and active vitamin E, both active agents, or both placebos*. (Del abstract del articulo de Datos basales)	Algunos participantes probablemente reciben Vitamina E y otras no (son 4 grupos) artículo características basales

Tabla 79 (3): Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Criterios de inclusión/ Inclusión criteria	Exclusión criteria	Criterios diagn Diabetes/ Diagnostic crite	Other points you wish to consider, eg secondary diagno	Doubts about validity of study	Describir Dudas
PHS	*Male phisicians 40 to 84 years age residing in the United State*	*Personal history of MI, stroke or TIA, cancer (except nonmelanoma) current liver o renal disease, pectic ulcer, gout, contraindicarions to AAS, current use AAS, other antiplatelet, AINE o Vit A*	No incluye			Algunos participantes reciben b caroteno y otras no (son 4 grupos)
JPPP	*Patients aged 60 to 85 years who had not been previously diagnosed with any atherosclerotic disease were eligible if at the initial screening examination, they met the criteria for hypertension, dyslipidemia, or diabetes, or were receiving medication for one or more of these diseases.*	*Patients were excluded if they had a history of coronary artery disease or cerebrovascular disease (including transient ischemic attack), atherosclerotic disease requiring surgery or intervention, atrial fibrillation, peptic ulcers, von Willebrand disease or other conditions associated with a tendency for bleeding, clotting factor deficiencies and other serious blood abnormalities, or aspirin-sensitive asthma. Patients receiving treatment with aspirin or other antiplatelet agents (eg, clopidogrel, ticlopidine, cilostazol, dipyridamole, and trapidil) or anticoagulants (warfarin) or long-term treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs were also excluded, as were those with a history of hypersensitivity to aspirin or salicylic acid*	*Fasting morning blood glucose ≥126 mg/dL, any blood glucose ≥200 mg/dL, 2-hour blood glucose ≥200 mg/dL in the 75-g glucose tolerance test, or glycated hemoglobin≥6.5% in accordance with Japanese guidelines*			

Tabla 80 (1): Otras características de diseño/métodos de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Población de estudio (población con otros FRCV)	¿Grupos Comparables al inicio? (comparable at baseline/s	Reclutado	ANY COMMENTS ON STUDY DESIGN	Was ethics approval obtained?
JPAD	*2567 patients with type 2 diabetes mellitus without a history of atherosclerotic disease, including cardiovascular disease, stroke, and peripheral vascular disease pag 2136 Se randomizaron solo 2539* (1262 AAS vs 1277 n AAS)			No se mencionan resultados para cada una de las dosis de aspirina	No se menciona nada de aprobación ética
POPADAD	1276 p. con DM1,2. Criterios de inclusión incluye a: *asymptomatic peripheral arterial disease as detected by a lower than normal ankle brachial pressure index (≤0.99) We selected a higher cut-off point (0.99 v 0.9*)	SI (pg 6). *The treatment groups were similar for baseline characteristics (table 1).*	*Recruited by Royal College of Physicians, Edinburgh, East of Scotland Diabetic Registry Group, covers diabetic clinics in hospitals in south east&central Scotland y clinics in west Scotland. coordinating centre Ninewells Hospital, Dundee.*		Si Pag (6) *The trial was done in accordance with good clinical practice regulations*
PPP	1276 p. con DM1,2			Hay un error 10 casos supone un 2% y no un 2,4% El % correcto es 2%	Ver 2001
WHS	Profesionales de la salud (subgrupo de diabetes mixta)	Solo % diabéticas: Tabla 1 (pág. 1297) AAS: 2,7% (19,934)= 538 diabéticas. GRUPO NO AAS: 2,5% (19,942)=499 Total 2,6 (39,876)= 1037	Solo % diabéticas: Tabla 3 articulo baseline: AAS+Vit E 2,6%,AAS+PL 2,7%;PL+Vit E 2,6%,PL+PL 2,4%. No hay datos de otros FR ni características básicas	No se mencionan resultados para cada una de las 4 ramas unen AAS vs NO AAS	*The trial was approved by the institutional review board of Brigham and Women's Hospital, Boston, and was monitored by an external data and safety monitoring board.*

Tabla 80 (2): Otras características de diseño/métodos de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Población de estudio (población con otros FRCV)	¿Grupos Comparables al inicio? (comparable at baseline/s	Reclutado	ANY COMMENTS ON STUDY DESIGN	Was ethics approval obtained?
PHS	Médicos hombres residentes en USA de la *American Medical Asociation* sin antecedentes de enf cardiovascular previa (IAM, stroke o TIA)	No hay datos de comparabilidad (Tabla 1 en un artículo previo) Tampoco hay datos de comparabilidad de los diabéticos			
JPPP	*Patients were recruited by General Practitioners in Japan. Patients aged 60 to 85 years who had not been previously diagnosed with any atherosclerotic disease were eligible if at the initial screening examination, they met the criteria for hypertension, dyslipidemia, or diabetes, or were receiving medication for one or more of these diseases.*	*Baseline characteristics of patients in the aspirin and control groups were similar*			

Tabla 81 (1) : Características de calidad de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Diseño	Técnica de muestreo/Sampling method	Cálculo tamaño muestral	¿La muestra real es la calculada? SI/NO	Potencia del estudio/Power calculation
POPADAD	*ECA 2×2 factorial design 30*	*multicentre, randomised, double blind, placebo controlled trial*	*originally planned to recruit 1600 participants and follow-up each for four year pag 5*	NO 1276 en lugar de 1600	Menor poder estadístico que el esperado (pg 5) *This would give 73% power to detect a 25% relative reduction in event rate and 89% power to detect a 30% reduction in event rate if only one treatment was effective. If only one treatment was effective this would provide 90% power to detect a 25% relative reduction in a four year event rate of 28% (8% per annum) as significant at the 5% level. This equatesto 392 events occurring during the trial. With this sample size but both treatments equally effective, so slightly lower overall event rates, 343 events would be This would still provide greater than 80% power to detect for each treatment the same relative reduction in event rate as significant.*
JPAD	*Prospective, randomized, open-label, controlled trial with blinded end-point*	Multicéntrico (163 instituciones de Japón) *Enrolled patients were randomly assigned to the aspirin group or the nonaspirin group.The randomization was performed as non stratified andomization from a random number table. The study center prepared the sealed envelopes with random assignments and distributed them by mail to the physicians in charge at the study sites*.	SI	SI	Based on a 2-*sided level of .05, a power of 0.95, an enrollment period of 2 years, and a follow-up period of 3 years after the last enrollment, we estimated that 2450 patients would need to be enrolled to detect a 30% relative risk reduction for an occurrence of atherosclerotic disease by AAS*

Tabla 81(2): Características de calidad de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Diseño	Técnica de muestreo/Sampling method	Cálculo tamaño muestral	¿La muestra real es la calculada? SI/NO	Potencia del estudio/Power calculation
WHS	*2x2 factorial trial Randomized, double-blind, placebo-controlled trial AAS Primary Prevention CV disease among 39,876 apparently healthy women followed for mean 10 years for major cardiovascular events of MI, stroke, y death CV causes*	Seguramente multicéntrico, reclutadas centralizadamente (artículo de características basales)	Para la muestra Total NO para Diabéticas i y lo explica de forma indirecta, porque no lo especifica: Power calculation/Calculada la potencia del estudio 86%	Para la muestra total , no para diabéticas	Para la muestra total , no para diabéticas : Trial was initially designed to have a statistical power of 86 % to detect a 25 percent reduction in this end point (1295)
PHS	*2x2 factorial desing to one of the 4 ttº groups:AAS+b caroteno, AAS y placebo de bcaroteno, Placebo de AAS y beta caroteno y Placebo aspirina y placebo de beta caroteno*	As *expected in a randomized trial of this sample size (En abstract artículo características basales)*			
PPP	*Multicenter,centrally randomized, open-label clinical trial, controlled 2X2 factorial trial to investigate low-dose aspirin (100 mg/day) and vitamin E (300 mg/day)*		SI		*We originally planned to recruit 1600 participants and follow-up each for four years* (pg 5)

Tabla 81(3): Características de calidad de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Diseño	Técnica de muestreo/Sampling method	Cálculo tamaño muestral	¿La muestra real es la calculada? SI/NO	Potencia del estudio/Power calculation
JPPP	*The JPPP is a multicenter, open-label, parallel-group, centrally randomized controlled trial.* *Study end points were assessed centrally and biannually by an expert, multidisciplinary event adjudication committee that was blinded to treatment assignments in accordance with the Prospective Randomized Open Blinded Endpoint (PROBE) trial design*	*Randomization was stratified by the 3 underlying disease risk factors for atherosclerotic events (hypertension, dyslipidemia, or diabetes). Seven strata were used to account for all the different combinations of the 3 underlying disease risk factors because patients could have single or multiple risk factors (eg, diabetes mellitus, but no hypertension or dyslipidemia; diabetes and hypertension, but no dyslipidemia).* *The minimization method was applied to balance for sex and age within each stratum (eMethods in the Supplement).*	*Para la muestra total NO para diabéticos:* *Assuming a mean follow-up of 4 years and a relative risk reduction of 20% with aspirin compared with no treatment, a sample size of 10,000 patients was originally considered to be sufficient to provide 80% power at a 2-sided α = .05 level of significance.* *However, the first general examination, after the enrollment of 6,745 patients in July 2006 revealed 14 primary end point events (including unsettled ones) indicating that the incidence of events was lower than that estimated before the start ofthe study* *The revised estimation indicated that approximately 14,960 patients for an expected number of events of 624 cases would be required to demonstrate a 20% reduction in the annual frequency of events from 0.874% to 0.698% by aspirin administration at a 2-sided α = .05 and 80% statistical power during the enrollment period*	NO, la muestra final fe de 14.464 en lugar de la calculada 14.960	*At a 2-sided α = .05 and 80% statistical power during the enrollment period*

Tabla 82: Otras características metodológicas de los estudios incluidos

Nombre Estudio	Analisis por intención de tratar (Intention-to-treat analysis	Interrupción del estudio antes de la fecha planificada	variables descritas
POPADAD	SI (pág. 6: *All analyses were done on an intention to treat basis, with two tailed tests of significance used throughout)*	No se especifican	SI pag 5: *Definitions for these events were according to the World Health Organization criteria for the diagnosis of coronary events and strokes (mortal and non-mortal).*
JPAD	SI pg 2135: *Efficacy comparisons on the basis of time to the first event, according to the intention-to-treat principle, including all patients in the group to which they were randomized with patients lost to follow-up censored at the day of the last visit.*	No se especifican	
WHS	All primary analyses were performed on an intention- to-treat basis. (1295)	No se especifican	Las variables resultado si Pag 1295
PHS	No se especifica	SI, En abstract (141) the blinded aspirin was terminated early because of a statistically extreme benefit of aspirin on first myocardial infarction. En (124 y 143) After 5 y follow-up, the aspirin was terminated, 3 y ahead of schedule	(124) *End point committee 2 internistas, 1 cardiólogo, 1 neurólogo alll blinded to TTº assignment. Diagn WHO criteria*
PPP	"SI Pg 3265 *Analyses were done according to the intention-to-treat principle."*	*After a median follow-up of 3.7 years, main trial was prematurely stopped on ethical grounds when newly available evidence from other ECAS benefit aspirin in primary prevention*	
JPPP	Analisis por intención de tratar "Modificado" *All primary, secondary, and subgroup analyses were assessed using a modified intention-to-treat population. A modified population was used because a post hoc central assessment had to be performed after randomization to ensure that all randomized patients were eligible for, and actively participating in, the study. As a result of this assessment, the modified intention-to-treat population excluded the following patients: those who were randomized in error (did not meet the study entry criteria or had withdrawn consent), patients who could not be followed up owing to investigator or clinic circumstances (death of investigators or clinical closures), and patients with certain major systematic protocol violations or deviations. Protocol violations included lack of adherence to allocation by the site investigator and patients who had no follow up after randomization and for whom survival status could not be established; protocol deviation was delay in treatment initiation. Patients who were lost to follow-up were treated as censored cases at the last date at which survival had been verified if no primary or secondary end point event had occurred; missing data were not imputed.*	SI; *Based on the rate of primary end point events at the interim analyses the committee decided that the study was unlikely to show a difference in event rate if follow-up was continued for the maximum of 6.5 years. only 290 of the 624 estimated primary end point events (46.5%) had occurred and the estimated HR for aspirin vs no aspirin was 0.95 (99.80% CI, 0.66-1.37). Therefore, the study was terminated prematurely owing to futility; it was judged that statistical power to detect a between-group difference in the primary end point would not be reached and continuing could put participants at unnecessary risk of drug-related adverse event*s.	*Myocardial infarction was diagnosed according to the European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines.26 Ischemic stroke is defined as acute regional neurologic deficit maintained for 24 hours, with imaging evidence of cerebral infarction or intracerebral hemorrhage*.

ANEXO 9:
Datos para analizar el riesgo de sesgo

Tablas 83 (1): Datos para analizar el Riesgo de Sesgo

Nombre Estudio	Adecuada secuencia de aleatorización (Adequate sequence gener)	Ocultamiento de secuencia de aleatorización, de la asignación	¿Ciego? Ausencia de emascarameinto	Tipo ciego simple (Participantes) Doble (Personal)	Ciego y method
POPADAD	Si pág 4 *The allocation sequence used randomised permuted blocks of eight and was computer generated by the trial statisticians.* *Patients were randomly assigned to one of four treatment groups.*	Si pág 4: *To ensure allocation concealment an independent pharmacist packaged the drugs into numbered containers. Recruiting nurses dispensed the trial drugs on the day of randomisation, under the authority of the consultant or primary care doctor.*	Si pág 3: *The placebo tablet and capsule were identical in appearance to the active tablet and capsule. Pag 4 The participants, research nurses, and staff involved in providing care were blinded to group assignment***.**	*double blind*	No especifica el método
JPAD	*The randomization was performed as nonstratified randomization from a random number table.The study center prepared the sealed envelopes withrandom assignments and distributed them by mail to the physicians in charge at the study sites.*	No se menciona ocultamiento de la secuencia aleatorización. Sobres cerrados. No claro	Estudio abierto (*blinded end-point assessment*)Cegado en la evaluación final	*blinded end-point assessment*	
WHS	Muestra Total No diabeticas: *were randomized in a 2x2 factorial design to one of four treatment groups: active aspirin and vitamin E placebo, aspirin placebo and active vitamin E, both active agents, or both placebos.* (Del articulo de Datos basales)	No especifica	*double blind* (en articulo de caracteristicas basales)	*double blind* (en articulo de caracteristicas basales)	No parece

PHS	We randomized a total 22,071 physicians witin 5 years age groupaccording to a 2x2 factorial design, using a computer-generated list of random numbers, to one of the 4 group (pag 151, articulo baseline)	Follow randomization, participans received every six months for the first year and annually there after, a supply of monthly calendar (pag 151, articulo baseline)	double blind (en articulo de caracteristicas basales)	double blind (en articulo de caracteristicas basales)	

Tablas 83 (2): Datos para analizar el Riesgo de Sesgo

Nombre Estudio	Adecuada secuencia de aleatorización (Adequate sequence gener)	Ocultamiento de secuencia de aleatorización, de la asignación	¿Ciego? Ausencia de emascaramei nto	Tipo Ciego simple (Participant es) Doble (Personal)	Ciego y method
PPP	*SI, Pg 3265 Ttº centrally assigned telephon verification correctness inclusion criteria with separate computer generated randomization table produced for each physician/center in random permuted-blocks of 12, allowing stratification by physician/center*	*NO Centrally assigned open-label clinical trial*	*open-label clinical trial*	*open-label clinical trial*	*open-label clinical trial*
JPPP	*Pseudorandom numbers were generated using the Mersenne Twister method with a seed of 4989. The study statistician generated the random allocation sequence using a central computerized system*	No se menciona ocultamiento de la secuencia aleatorización *physicians were informed of treatment assignments via the study website or by fax.*	*open-label clinical trial*	*open-label clinical trial*	*Prospective Randomized Open Label Blinded End point (PROBE) design, whereby the adjudication of end points is done centrally by an event adjudication committee that is blinded to treatment assignments*

Tablas 84: Otras características metodológicas para analizar el Riesgo de Sesgo

Nombre Estudio	LIMITACIONES DEL ESTUDIO (SI/NO) grade	Falta de coherencia de los resultados	Carácter indirecto de la evidencia	Imprecisiones
POPADAD		**NO**	**NO**	
JPAD		**NO**	**NO**	NO imprecisión, en eventos ateroescleróticos Nº absoluto (%) Hazart Ratio (IC 95%) p valor (tabla 2)
WHS		**NO**	**NO**	NO imprecision RR (IC 95%) p valor *Major events CV, stroke, Ischemia stroke y myocardial infarction* (tabla 3)
PHS	Resultados de IAM: *44% reduction in the risk of myocardial infarction (relative risk, 0.56; 95 percent confidence interval, 0.45 to 0.70; P less than 0.00001) in the aspirin group (254.8 per 100,000 per year as compared with 439.7 in the placebo group)*	**NO**	**NO**	Para diabéticos, SOLO *Myocardial infarction* Nº absoluto (%) (tabla 4)
PPP			**NO**	"Diseño factorial 2x2 - Menor poder estadístico que el esperado (pg 5) This would give 73% power to detect a 25% relative reduction in event rate and 89% power to detect a 30% reduction in event rate if only one treatment was effective."
JPPP			**NO**	NO: número de eventos, número de pacientes incluidos en cada grupo e imprecisión para Diabéticos: *Event rate per 5 years, % (95% CI)*

Anexo 9:
Variables definidas en los ensayos clínicos incluidos:

Tabla 85: Variables resultado compuestas (composite end- point) definidas en los estudios:

ECA	Ev Cardiovasc Total (IAM Mortal+IAM no mortal+Ictus Mortal +Ictus no Mortal+AngiT+TIA)	Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores
WHS	No incluye esta variable	*Nonmortal myocardial infarction, a nonmortal stroke, or death from cardiovascular causes* (pie tabla 2, 1297)
PPP	No incluye esta variable	Muerte CV+ IAM no Mortal+Ictus no mortal: *End point major cardiovascular and cerebrovascular event: cardiovascular deaths, nonmortal, myocardial infarction, and nonmortal stroke MAIN COMBINED END-POINT (pag* 3265)
JPAD	Variable calculada: IAM Mortal+IAM no Mortal+ Ictus mortal+Ictus no mortal+ Anginaestable + Angina inestable+TIA	Calculada: IAM Mortal +Ictus Mortal +IAM No Mortal MI+Ictus no Mortal
PHS	No incluye esta variable	No incluye esta variable
POPADAD	Calculado de: IAM mortal (tabla 5)+ IAM no mortal +Ictus mortal+ Ictus no mortal+ *development of angina*+TIA) . En la tabla 2 la la muerte por enfermedad cardiaca incluye otros ademas del IAM. La Muerte por IAM esta en tabla 5 (=21 AAS/ 13 No AAS)	Muerte CV+ IAM no mortal+ Ictus no mortal (Variable Construida de: *Death from coronary heart disease or stroke+Non-mortal myocardial infarction+Non-mortal stroke*)
JPPP	Mortalidad IAM Mortal + Ictus Mortal +IAM no mortal+Ictus no mortal.Muerte por causa cardiovascular (IAM, ictus u otras causas CV), Ictus no mortal, ictus (isquémico o hemorrágico, *including undefined cerebrovascular events*) e IAM no mortal	No incluye esta variable para diabéticos

Tabla 86 (1): Variables relacionadas con mortalidad

ECA	Mortalidad total	Mortalidad coronaria & cerebrovascular	IAM Mortal	Ictus mortal	Mortalidad no cardiovascular	Mortalidad por cáncer
WHS	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
PPP	All death Figura 2 incluye Cardiovascular and non-cardiovascular	Cardiovascular death: (fig 2 y PPP 34) 28 after diag MI or stroke absence others evident cause; sudden deaths; deaths heart failure; and classified as cardiovascular (Internati Classific of Disease 9 Ed, clinical modification codes 390-459)	No incluye esta variable	No incluye esta variable	Non cardiovasc (fig 2, no la define tampoco en 34)	No incluye esta variable
JPAD	A total of 34 patients in the aspirin group and 38 patients in the nonaspirin group diedf rom any cause Pag 2137	Calculada o no: Mortal MI+Mortal Stroke (o = Coronary and cerebrovascular mortality) (Tabla 2)	Mortal MI (tabla 2)	Mortal stroke (Tabla 2)	23 patients in the aspirin group and 25 patients in the non aspirin group died from causes other than cardiovascular events. Eight patients in the aspirin group and 3 patients in the nonaspirin group died from unknown causes. (pag 2137)	aspirin group and non aspirin group, respectively: there were 15 and 19 deaths due to malignancy,pag 2137
PHS	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable

Tabla 86 (2): Variables relacionadas con mortalidad

ECA	Mortalidad total	Mortalidad coronaria & cerebrovascular	IAM mortal	Ictus mortal	Mortalidad no cardiovascular	Mortalidad por cáncer
POPADAD	Death (any cause) incluye coronary heart disese death+stroke death) tabla 3	Calculada o no: Death from coronary heart disease + strok death (o =death from coronary heart disease or stroke) OJO esta variable no es igual que RIP IAM+RIP stroke incluye otras RIP CV, RIP IAM solo ver tabla 5	Mortal miocardial infarction (Tabla 5)	Stroke death (Tabla 2)	Tabla 3 Resta de death from any cause -death from coronary heart disease + stroke death: AAS: 94-43=51 NAAS:101-35=66	Tabla 5 resultados de muerte por cáncer pag 7
JPPP	No incluye esta variable para diabeticos	No incluye esta variable para diabeticos	No incluye esta variable para diabeticos	No incluye esta variable para diabeticos	No incluye esta variable para diabeticos	No incluye esta variable para diabéticos

Tabla 87 (1): Definición de las variables infarto agudo de miocardio e ictus en los estudios incluidos

ECA	IAM Totales (mortal + no mortal)	Todos los ictus	Todo tipo de angina	IAM no Mortal	Ictus no mortal	TIA	Ictus isquémico (mortal o no mortal)	Ictus no mortal isquémico	Ictus hemorragico (mortal y no mortal)
WHS	Myocardial infarction (definicion WHO)	Stroke: Stroke was defined as new neurologic deficit,sudden onset persisted for at least 24 hours. Clinical inform, TAC, magnetic resonance images were used to distinguish hemorrhagic from ischemic events.(16) pag 1295	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	Isquemic stroke:Stroke was defined as new neurologic deficit,sudden onset persisted for at least 24 hours. Clinical inform, TAC, magnetic resonance images were used to distinguish hemorrhagic from ischemic events.(16) pag 1295	Isquemic stroke:Stroke was defined as new neurologic deficit,sudden onset persisted for at least 24 hours. Clinical inform, TAC, magnetic resonance images were used to distinguish hemorrhagic from ischemic events.(16) pag 1295	No incluye esta variable
PPP	All Myocardial infarction	All stroke: Diagnosis of Stroke: signs/symptoms neurological deficit, with sudden onset, leading to death or lasting longer than 24 h (34PPP)	Angina pectoris	No incluye esta variable	No incluye esta variable	TIA	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
JPAD	Calculada: Non Mortal MI+Mortal MI (tabla 2)	Calculada: Non Mortal Stroke+Mortal Stroke (tabla 2)	Calculada: Unstable angina+Stable angina (tabla 2)	X IAM nF	Non mortal stroke (calculada ischemic+hemorrhagic)	Transient ischemic attack	Non mortal stroke ischemic (No Mortal)	Non mortal stroke ischemic (No Mortal)	Non mortal stroke haemorrhagic (No mortal)

Tabla 87 (2): Definición de las variables infarto agudo de miocardio e ictus en los estudios incluidos

ECA	IAM Totales (mortal + no mortal)	Todos los ictus	Todo tipo de angina	IAM no mortal	Ictus no mortal	TIA	Ictus isquémico (Mortal o no Mortal)	Ictus no mortal isquémico	Ictus hemorragico (mortal y no mortal)
PHS	Myocardial Infarction (tabla 4)	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
POPADAD	Calculada: Death for Myocardial Infarction (tabla 2) + Non Mortal Myocardial Infarction (tabla 5) Tener en cuenta que en la tabla 2 la death from coronary disease incluye otros ademas del IAM, la verdadera muerte por IAM esta en la tabla 5	Calculada: non-Mortal stroke+ Stroke Death	Developm et angina	non mortal MI	Non mortal Stroke	Transien t ischaem ic attack	Death stroke ischaemic (Mortal)	No incluye esta variable	DEATH stroke haemorrhagi c (Mortal)
JPPP	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabétic os	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabétic os	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos

Tabla 88: Definición de las variables relacionadas con enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización

	Enfermedad arterial periférica POPADAD angiplastia by pass	Enfermedad arterial periférica POPADAD limb ischemia	Procedimientos revascularización coronarias (angioplastia	Revascularización coronaria y periférica	Revascularización arterial periférica
WHS	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
PPP	Peripheral Artery disease (no lo define en 50 ni en 34 PPP) diferente de revascularización	Peripheral Artery disease (no lo define en 50 ni en 34 PPP)	Revascularisation procedure		Revascularisation procedure
JPAD	Peripheral artery disease:Arteriosclerosis obliterans (5 AAS and 8 in nonAAS); aortic dissection (2 mortal AAS and 1 nonmortal nonAAS); mesenteric artery thrombosis (1 nonAAS), and retinal artery thrombosis (1 nonAAS).	Peripheral artery disease:Arteriosclerosis obliterans (5 AAS and 8 in nonAAS); aortic dissection (2 mortal AAS and 1 nonmortal nonAAS); mesenteric artery thrombosis (1 nonAAS), and retinal artery thrombosis (1 nonAAS).	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
PHS	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable	No incluye esta variable
POPADAD	Incluimos Peripheral arterial bypass surgery+Peripheral arterial angioplasty No incluimos development of critical limb ischaemia (no lo define pero parece que son los mismos)	Development of critical limb ischaemia (no lo define) hay otra variable no incluida development of claudication no incluida y otras dos incluidas en revascularización: Peripheral arterial by pass surgery y peripheral arterial angioplasty	Calculada: Coronary artery by pass surgery+coronary arter angioplasty	Calculada: Coronary artery by pass surgery+coronary arter angioplasty + Peripheral arterial by pass surgery+ Peripheral arterial angioplasty	Peripheral arterial by pass surgery+ Peripheral arterial angioplasty
JPPP	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos	No incluye esta variable para diabéticos

Tabla 89 : Definición de las variables relacionadas con efectos secundarios

	WHS	PPP	JPAD	PHS	POPADAD
11,1 Sangrado Gastrointestinal Total	No incluye esta variable	No incluye esta variable	Bleeding gastrointestinal (Tabla 3) incluye:Hemorrhagic gastric ulcer Bleeding from esophageal varices Bleeding from colon diverticula Gastrointestinal bleeding due to cancer Hemorrhoid bleeding Gastrointestinal bleeding (cause unknown)	No incluye esta variable	Gastrointestinal bleeding (tabla 3)
11,2 Gastrointestinal symptoms, including dyspepsia	No incluye esta variable	No incluye esta variable	Only Gastrointestinal symptom: (Tabla 3) Excluye (no cuenta) Nonhemorrhagic gastritis; Nonhemorrhagic gastric ulcer; Nonhemorrhagic duodenal ulcer	No incluye esta variable	Gastrointestinal symptoms including dyspepsia

Tabla 90: Definición de otras variables combinadas analizadas en el estudio POPADAD

ECA	Composite primary end points	Composite Secondary end points
POPADAD	Death from coronary heart disease or stroke, non-mortal myocardial infarction or stroke, or above ankle amputation for critical limb ischaemia; and death from coronary heart disease or stroke. (1)	All cause mortality, non-mortal myocardial infarction, and occurrence of other vascular events, including stroke, transient ischaemic attack, coronary or peripheral arterial bypass surgery, coronary or peripheral arterial angioplasty, development of angina, claudication, or critical limb ischaemia. (1)

POPADAD: Definitions for these events were according to the World Health Organization criteria for the diagnosis of coronary events and strokes (mortal and non-mortal).

Tabla 91 (1): Características de seguimiento en los estudios incluidos

Nombre Estudio	Seguimiento/Perdidas de un importante nº de participantes	¿Resultados completos? (Free of selective reporting?)	% Pérdidas (drop-out/withdrawals/losses to follow-up	Expulsiones Withdrawals described	Abandonos Drop-outs described/Se describen los abandonos	Perdidas seguimiento Losses to follow-up described	Reasons for drop-outs/withdrawals/ losses to follow-up described	% change of groups (crossovers)
JPAD	Withdrawals No has described Losses to follow-up described/ NO Se describen los perdidos en el seguimiento ni las Reasons for drop-outs/withdrawals/losses to follow-up described	No se mencionan resultados para cada una de las dosis de AAS	% drop-out/withdrawals/losses to follow-up: 193 pacientes en total. 7,6% Grupo AAS 97 (8,33%) Grupo No AAS 96 (8,13%), por otro lado 123 del AAS dejaron de tomarla y 18 de grupo nAAS la tomaron					grupo de No AAS: 6 (0,5%) tomaron AAS y 3 (0,2%) tomaron otro antiplaquetario
POPADAD	Pierden el 15,8% parece una cantidad importante	SÍ	15,8 % nº absoluto por muerte, pérdida de seguimiento y revocación del consentimiento en cada uno de los 4 grupos Fig 1, pg 2). Informan de que al cabo de 1 año, el % acumulado de pacientes que dejan de tomar el fármaco o el PL es del 14% (pg 8	SÍ. Withdrew consent 1 en AAS+AOX	SÍ. Muertes, traslados y revocaciones del consentimiento	SI. Six had moved away (pg 7) figura 1 AAS+AOX 3;AAS+Plc 1, lc+AOX 1 y Plc+Plac 1. Total=6	Muertes AAS+AOX 56;AAS+Plc 38, lc+AOX 59 y Plc+Plac 42. Total=195 traslados y revocaciones de consentimiento	NO
WHS	Follow-up and validation of reported end points were completed in February 2005. Rates of follow-up with respect to morbidity and mortality were 97.2 percent complete and 99.4 percent complete, respectively.		To examine compliant performed a sensitivity analysis in which follow- up data were censored woman reported having taken less than 2/3 of the study medication during previous year.Data were censored on women if started taking NSAIDs more 3 times month	To examine compliant performed a sensitivity analysis in which follow- up data were censored woman reported having taken less than 2/3 of the study medication during previous year.Data were censored on women if started taking NSAIDs more 3 times month				

Tabla 91 (2): Características de seguimiento en los estudios incluidos

Nombre Estudio	Seguimiento /Perdidas de un importante nº de particpantes	¿Resultados completos? (Free of selective reporting?)	% Perdidas (drop-out/withdrawals/losses to follow-up	Expulsiones Withdrawals described	Abandonos Drop-outs described/Se describen los abandonos	Perdidas seguimiento Losses to follow-up described	Reasons for drop-outs/withdrawals/losses to follow-up described	% change of groups (crossovers)
PHS	(Abstrac 140) The trial is conducted entirely by mail, sending calendar packs of drugs and questionnaires on health status and compliance, at 6-month then at annual. Compliance and follow-up rates to date are excellent.	Para diabéticos solo MI tabla 4	"Falta toda la información relativa al flujo de pacientes: abandonos, retiradas,motivos...Ver 2001. Sólo se dice 135 (28.2%) assigned to aspirin had discontinued the treatment.Pg 3266 ¿Dónde se metería?"	pag 151 articbas following randomization, participans received every 6 month for 5 y and annua after monthy calendar they were also sent brief questionares asking about their compliance with the treatment regimen and the occurrence of any relevant event				
PPP	Dan los resultados de pacientes que dejan de tomar el fármaco o el PL en pg 8.	SÍ salvo pto 4	Ver 4	NO se describen	NO se describen	NO se describen	NO se describen	NO se describen

Tabla 94: Otras características de seguimiento en los estudios incluidos

Nombre Estudio	Pacientes completan seguimiento	Tº de seguimiento/length of follow-up	Tº de tratamiento/ duration of therapy	Adherencia ¿Se mide?/compliance measured, SI/NO	Adherencia/compliance measured method	Cambio de medicación/change of medication
JPAD	figura 1 1165 AAS vs 1181 nAAS (2346)	My2005-Ab2008 Pag 2135-6) Patients were followed up until April 2008. The median follow-up period was 4.37 years (95% CI, 4.35-4.39). A total of 193 patients were lost to follow-up, and data for those patients were censored at the day of last follow-up.	Diciembre 2002-Mayo 2005 Pag 2135	Patients were followed up until April 2008. The median follow-up period was 4.37 years (95% CI, 4.35-4.39). A total of 193 patients were lost to follow-up, and data for those patients were censored at the day of last follow-up.		6 (0,5%) tomaron AAS y 3 (0,2%) tomaron otro antiplaquetario
POPADAD	Pag 7 A total of 8127 patient years of follow up were completed. Figura 1 follow up en 2006= AAS+AOX 260;AAS+Plc 279, lc+AOX 260 y Plc+Plac 275. Total=1074	VER características del los ECAS Median length of follow-up for randomised participants was 6.7 years and for those with a final follow-up in 2006 follow-up ranged from 4.5 to 8.6 years.	VER características del los ECAS	dan datos pero no explican como lo miden	Dan los resultados de pacientes que dejan de tomar el fármaco o el PL en pág. 8	NO
WHS		mediana 10,1 años (Estudio general no da datos para diabéticas)	mediana follow up 10,1 años (Estudio general no da datos para diabéticas)			
PHS		After 5 y follow-up, the aspirin was terminated, 3 y ahead of schedule (143)				
PPP		The median duration of the follow-up was 3.6 years (2.7– 4.2) for diabetic patients. Pág. 3.266	After a median follow-up of 3.7 years, the main trial was prematurely stopped on ethical grounds when newly available evidence from other trials on the benefit of aspirin in primary prevention	Dan los resultados de pacientes que dejan de tomar el fármaco o el PL en pág. 8.		

Tabla 95: Características de los subgrupos de los estudios incluidos

Nombre Estudio	pre-defined subgroups	post-hoc defined subgroups	SUBGRUPOS :specification
JPAP	SÍ. Sexo, edad (<65 años;> 65 años), estado TA (hipertenso, normotenso), hábito tabáquico (no fumador, fumador antiguo, fumador actual), estado lipídico (normolipemia, hiperlipemia)		
POPADAD	SÍ. (pág. 8) Although subgroup analyses were planned, the trial steering committee asked that analyses of the primary end points compared aspirin and no aspirin groups by subgroups of age, sex, or ankle brachial pressure index.		SÍ (edad, género, ITB)

11

ÍNDICE DE TABLAS Y DE FIGURAS

11.1. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus ADA 2015
Tabla 2: Clasificación de la evidencia utilizadas por la ADA.
Tabla 3: Evidencia científica sobre Hipertensión arterial (SIGN).
Tabla 4: Recomendaciones en Hipertensión arterial.
Tabla 5: Niveles de evidencia y Grados de Recomendación (SIGN).
Tabla 6: Recomendaciones de la ADA sobre tratamiento con estatinas a las personas con Diabetes Mellitus.
Tabla 7: Evidencias sobre Dislipemia según la escala SIGN.
Tabla 8: Recomendaciones en Dislipemia Guía Salud.
Tabla 9: Objetivos de Control de lípidos en DM (Red GDRS).
Tabla 10: Ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general.
Tabla 11: Características de los ensayos clínicos de aspirina en la prevención primaria de eventos cardiovasculares incluidos en los meta-análisis de población general no diabética.
Tabla 12: Resultados de los distintas meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en población general.
Tabla 13: Ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.
Tabla 14: Resultados de los meta-análisis realizados en pacientes diabéticos.con aspirina.
Tabla 15 (1 y 2): Principales característica de los meta-análisis con pacientes diabéticos y aspirina
Tabla 16: Características de los ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.
Tabla 17: Resultados de los principales ensayos clínicos incluidos en los meta-análisis de aspirina en Prevención Primaria en pacientes con DM.

Tabla 18 (1 y 2): Recomendaciones emitidas desde 2007 a 2015 por la ADA.
Tabla 19: Evidencia científica sobre antiagregación y su grado de evidencia según la escala SIGN.
Tabla 20: Recomendaciones en antiagregación Guía Salud.
Tabla 21: Ítems de calidad y puntuaciones de la escala de Jadad.
Tabla 22: : Niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro de medicina basada en la evidencia de Oxford (CEBM).
Tabla 23: Clasificación de sesgos.
Tabla 24:Algunas Organizaciones que han adoptado el Sistema GRADE.
Tabla 25: Etapas de evaluación de GRADE en una revisión sistemática.
Tabla 26: Clasificación de la calidad (Cochrane-GRADE).
Tabla 27: Niveles de calidad de la evidencia en el Sistema GRADE.
Tabla 28: Factores que pueden aumentar o reducir la calidad de la evidencia.
Tabla 29: Evaluación de las limitaciones del estudio: Relación entre la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales y la valoración entre los estudios propuesta por GRADE.
Tabla 30: Dimensiones consideradas en la declaración PRISMA.
Tabla 31: Normas MECIR para la elaboración del Resumen.
Tabla 32 Formulación Pregunta de Investigación en formato PICO.
Tabla 33: Estrategia de Búsqueda en MEDLINE 2015.
Tabla 34: Herramienta de la Colaboración Cochrane para la evaluar el riesgo de sesgo.
Tabla 35: Criterios para juzgar el riesgo de sesgo en el método de evaluación de la Colaboración Cochrane.
Tabla 36: Ocultación de la asignación.
Tabla 37: Enmascaramiento de los participantes y personal.
Tabla 38: Enmascaramiento en la evaluación de resultados.
Tabla 39: Resultados incompletos.
Tabla 40: Informe selectivo de los resultados.
Tabla 41: Otros sesgos.
Tabla 42: Fases de aplicación de la metodología GRADE.
Tabla 43: Dimensiones valoradas en la metodología GRADE.

Tabla 44 (1 y 2): Criterios definidos por el equipo investigador para la evaluación de las dimensiones propuestas por GRADE.
Tabla 45: Criterios para realizar el análisis de subgrupos.
Tabla 46: Subgrupos incluidos en el análisis de sensibilidad.
Tabla 47: Referencias obtenidas según base de datos.
Tabla 48: Referencias obtenidas en la búsqueda manual.
Tabla 49: Características generales de los estudios incluidos.
Tabla 50 (1 y 2):Características más importantes de los estudios incluidos.
Tabla 51(1 y 2):Características de los estudios en marcha "*on going*".
Tabla 52 (1 y 2):Características de los estudios excluidos.
Tabla 53 (1 y 2):Valoración de riesgo de sesgo POPADAD.
Tabla 54 (1 y 2):Valoración de riesgo de sesgo JPAD.
Tabla 55 (1, 2 y 3):Valoración de riesgo de sesgo PPP.
Tabla 56 (1 y 2):Valoración de riesgo de sesgo WHS.
Tabla 57 (1 y 2):Valoración de riesgo de sesgo PHS.
Tabla 58 (1 y 2):Valoración de riesgo de sesgo JPPP.
Tabla 59: Resumen de los resultados significativos de variables encontradas en los estudios incluidos en el meta-análisis.
Tabla 60: Resumen de los resultados del meta-análisis en las variables priorizadas.
Tabla 61 (1 y 2): Priorización de las variables resultado siguiendo metodología GRADE.
Tabla 62: Variables priorizadas por el método GRADE.
Tabla 63: Valoración de las limitaciones en el diseño.
Tabla 64: Valoración de inconsistencia.
Tabla 65: Valoración de la evidencia indirecta.
Tabla 66: Cálculo del OIS: Optimal information size (tamaño óptimo de información).
Tabla 67: Riesgo absoluto de las variables priorizadas.
Tabla 68: Cálculo de la duración media del tratamiento.
Tabla 69: Resumen de la calidad de los resultados del meta-análisis (Metodología GRADE).
Tabla 70 (1, 2 y 3): Tabla resumen de la calidad de la evidencia (Summary of Findings SOF).

Tabla 71: Subgrupos para el análisis de sensibilidad y ensayos clínicos.

Tabla 72: Resultados del meta-análisis con modelo de efectos fijos.

Tabla 73: Criterios para realizar el análisis de subgrupos

Tablas en Anexos:

Anexo 5:

- Tabla 74: Información específica de las Bases de datos bibliográficas utilizadas
- Tabla 75: Otras fuentes de datos y registros de ensayos clínicos
- Tabla 76 Recursos de literatura gris

Anexo 6: Características de los estudios incluidos

- Tabla 77 Características del escenario de realización de los estudios incluidos
- Tabla 78 Objetivos de los estudios incluidos
- Tabla 79 (1,2 y 3):Criterios de inclusión/exclusión de los estudios incluidos
- Tabla 80 (1 y 2):Otras características de diseño/métodos de los estudios incluidos
- Tabla 81 (1,2 y 3)Características de calidad de los estudios incluidos
- Tabla 82 Otras características metodológicas de los estudios incluidos

Anexo 8: Datos para analizare el riesgo de sesgo

- Tabla 83 (1 y 2): Datos para analizar el Riesgo de Sesgo
- Tabla 84:Otros características metodológicas para analizar el Riesgo de Sesgo

Anexo 9: Variables definidas en los ensayos clínicos incluidos

- Tabla 85: Variables resultado compuestas (composite end-point) definidas en los estudios
- Tabla 86 (1 y 2): Variables relacionadas con mortalidad
- Tabla 87 (1 y 2): Definición de las variables infarto agudo de miocardio e ictus en los estudios incluidos
- Tabla 88: Definición de las variables relacionadas con enfermedad arterial periférica y procedimientos de revascularización.
- Tabla 89: Definición de las variables relacionadas con efectos secundarios.
- Tabla 90: Definición de otras variables combinadas analizadas en el estudio POPADAD.

- Tabla 91 (1 y 2): Características de seguimiento en los estudios incluidos.
- Tabla 92: Otras características de seguimiento en los estudios incluidos.
- Tabla 93: Características de seguimiento de los estudios incluidos.
- Tabla 94: Otras características de seguimiento en los estudios incluidos .
- Tabla 95: Características de los subgrupos de los estudios incluidos.

11.2. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular para hombres.
Figura 2: Tabla de evaluación del riesgo cardiovascular para mujeres.
Figura 3 Número de meta-análisis publicados por año (fuente PUBMED elaboración propia).
Figura 4: Ejemplo de un gráfico de evaluación del "Riesgo de sesgo".
Figura 5: Ejemplo de una figura de evaluación del "Riesgo de sesgo.
Figura 6: Calidad de la evidencia a través de los estudios.
Figura 7: Graduación de las variables según su importancia en la toma de decisiones.
Figura 8 :Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.
Figura 9: Información del tamaño óptimo de la muestra (OIS) para un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,2 , varias tasas de eventos en el grupo control, Control Group even rate (CER) y un RRR de 20%, 25% y 30%.
Figura 10: Información de número total de eventos producidos para un riesgo alfa de 0,05, un riesgo beta de 0,2, varias tasas de eventos en el grupo control (Control Group even rate CER) y un RRR de 20%, 25% y 30%.
Figura 11: Ejemplo de resultados precisos e imprecisos según los criterios de límite del IC 95%.
Figura 12: Diagrama de flujo.Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2015.
Figura 13. Resumen del proceso de selección de título y abstract en EROS®.
Figura 14: Riesgo de Sesgo: Porcentaje de cada item de calidad metodológica presentada en los estudios incluidos.
Figura 15: Resumen del Riesgo de Sesgo a juicio de los autores sobre la calidad metodológica de cada estudio incluido.

Figura 16 (1 y 2): Gráficos *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos aleatorios
Figura 17: Resumen del Riesgo de Sesgo: Juicio de los autores sobre la calidad metodológica de cada estudio incluido.
Figura 18: Gráficos *Funnel Plot* para la valoración del sesgo de Publicación.
Figura 19: Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" con modelo de efectos aleatorios y fijos.
Figura 20 (1 y 2): Gráficos *Forest plot* de las variables priorizadas con el modelo de efectos fijos.
Figura 21 (1 y 2): Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante (modelo de efectos fijos).
Figura 22: Gráficos *Forest plot* de la variable "Infarto de Miocardio" análisis de subgrupos de dosis de aspirina y duración del estudio.

Anexo 3:
Figura 23: Gráficos *Forest plot* de la variable "Ictus" . Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y aspirina con antioxidante vs aspirina sola alto y riesgo de sesgo (modelo de efectos fijos).

Figura 24: Gráficos *Forest plot* de la variable "Infarto de miocardio". Análisis de subgrupos de sexo, duración del estudio y dosis (modelo de efectos fijos).

Figura 25: Gráficos *Forest plot* de la variable "Eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores ". Análisis de subgrupos duración del estudio (modelo de efectos fijos).

Anexo 6:
Figura 26: Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2009
Figura 27: Procedimiento de selección de estudios en la búsqueda de 2013

12

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

12.1. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Prevención primaria: Intervenciones realizadas sobre aquellos individuos que no padecen la enfermedad con el fin de evitarla.

Prevención secundaria: Intervenciones realizadas sobre aquellos individuos que ya han padecido la enfermedad, con el fin de que no se repita.

Pregunta PICO: Formulación de la pregunta de investigación en los términos que la compone: pacientes, intervención, control y resultados.

Riesgo de Sesgo (Risk of bies): es el riesgo que pueden tener algunos estudios y que puede inutilizar el resultado.

Análisis de sensibilidad (sensitivity analysis): el análisis de sensibilidad trata de la inclusión/exclusión de estudios específicos, y consiste en la repetición del análisis mediante varios métodos, para valorar si se alcanzan los mismos resultados.

Heterogeneidad: variabilidad entre los estudios de una revisión sistemática

Análisis de subgrupos: Consiste en realizar el análisis de diferentes subgrupos para comprobar que el efecto se da en un grupo y no en otro.

Medline: Base de datos de citas bibliográficas.

Título y abstract: Abstract o resumen de un artículo. Es el formato que devuelven las grandes bases de datos bibliográficas tras realizar una búsqueda.

Gráficas del tipo embudo (*Funnel plot*): Gráficas en las que se describen las publicaciones a favor y en contra del efecto y que permiten visualizar los sesgos de publicación.

Gráficas de tipo bosque (Forest plot): Gráfica que representa los resultados de los estudios individuales y los metanálisis realizados.

Optimal information size (OIS): número de pacientes generados por un cálculo del tamaño de la muestra convencional para un único ensayo (Pogue and Yusuf, Controlled Clinical Trials, 1997;18:580-593).

Control event rate (CER): riesgo observado del evento en el grupo de control. Sinónimos: grupo de control de riesgo, de riesgo basal. El riesgo grupo de control para un resultado se calcula dividiendo el número de personas con un resultado en el grupo control por el número total de participantes en el grupo control.

12.2. ABREVIATURAS

DM: Diabetes Mellitus

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

HTA: Hiperetensión arterial

DL: Dislipemia

TA: Presión arterial

TAS: Presión arterial sistólica

TAD: Presión arterial diastólica

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ARA II: Bloqueante del receptor de angiotensina

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ECV: Enfermedad Cardiovascular

CV: Cardiovascular

ECV: Enfermedad Cardiovascular

ECA: Ensayo Clínico aleatorizado

IAM: Infarto agudo de miocardio

EROS: Early Review Organizing Sofware versión 2ACE: Análisis coste-efectividad creado por el Institute for Clinical Efectiveness and Health Policy situado en Buenos Aires (Argentina)

NNT: Número necesario de pacientes a tratar

NNH: Número de pacientes para ocasionar el efecto adverso

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group.

SOF (summary OF findings): Son las tablas de resumen de la calidad de la evidencia que diseña el programa GARDE Pro.

ECA: Ensayo clínico aleatorio y con enmascaramiento.

AAS: aspirina.

OIS (Optimal information size): tamaño óptimo de información.

RR: riesgo relativo.

OR: Odds Ratio.

HR: Hazard Ratio.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

CEBM: Centre for Evidence Based Medicine.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

QUORUM: Quality of Reporting of Meta-Analyses.

CER :Control event rate

HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda