

## Sumario

### ANTIAGREGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESPONDIENDO A PREGUNTAS

- ¿ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?
- ¿QUÉ APORTA CLOPIDOGREL EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?
- ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN CON CLOPIDOGREL Y AAS?
- ANTIAGREGACIÓN EN DIABETES
  - ¿Los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes que han sufrido un Infarto Agudo de Miocardio (IAM)?
  - ¿Cuál es la eficacia del tratamiento antiagregante en la prevención de la enfermedad cardiovascular en el diabético?
- BIBLIOGRAFÍA

## ANTIAGREGACIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA. RESPONDIENDO A PREGUNTAS

En la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) la eficacia del tratamiento antiagregante, especialmente con aspirina (AAS), está demostrada y su empleo claramente justificado (1). Sin embargo, la antiagregación en prevención primaria y en el paciente diabético es controvertida.

Por otro lado, el uso de clopidogrel en prevención secundaria ha aumentado espectacularmente en los últimos años, lo que nos hace plantearnos si realmente aporta beneficios en relación al AAS.

En este boletín trataremos de resumir las evidencias actuales que intentan dar respuesta a las preguntas que planteamos.

#### ■ Aspirina en prevención primaria

- El beneficio del tratamiento con AAS en prevención primaria de la ECV aumenta conforme aumenta el riesgo cardiovascular.
- No hay evidencias que justifiquen el uso de antiagregantes plaquetarios en prevención primaria en población general.

#### ■ Clopidogrel en prevención secundaria

- AAS continúa siendo la opción más coste efectiva en prevención secundaria de la ECV. Clopidogrel estaría indicado en pacientes que no toleran AAS.

#### ■ Doble antiagregación con AAS y clopidogrel

- La combinación de AAS y clopidogrel en pacientes de alto riesgo aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal y gastrointestinal.

#### ■ Antiagregación en diabetes

- La diabetes no puede considerarse un "equivalente de riesgo coronario".
- No existe suficiente evidencia para recomendar la utilización de AAS a todos los diabéticos.
- En los diabéticos que han sufrido un evento cardiovascular (IAM, ACV...) la antiagregación es beneficiosa.
- La indicación del tratamiento antiagregante con AAS en el diabético debería realizarse en base al riesgo cardiovascular.

#### ■ Estimación individual riesgo cardiovascular

- Existe debate sobre qué tabla utilizar para estimación del riesgo cardiovascular.
- Las tablas de Framingham sobreestiman el riesgo absoluto cuando se utilizan en poblaciones con baja mortalidad, lo que ocasiona un problema de sobretreatmento.
- Existen tablas específicas para la población diabética.

## ¿ASPIRINA EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR?

El beneficio absoluto del AAS en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es menor que en prevención secundaria debido a un riesgo cardiovascular basal menor y habrá que sopesar el balance beneficio/riesgo (hemorragia digestiva y cerebral) del tratamiento con AAS.

Los resultados de dos recientes metaanálisis (2,3) que incluyen 5 ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara el tratamiento con AAS frente a un control en pacientes sin historia previa de enfermedad cardiovascular, con o sin factores de riesgo cardiovascular (50.000 pacientes, la mayoría hombres de 40 a 75 años), muestran una **relación beneficio/riesgo favorable para AAS en prevención primaria sólo en pacientes con alto riesgo basal de ECV.**

En el primero de ellos (2), AAS redujo el riesgo de IAM no fatal y de enfermedad cardiocoronaria fatal (OR:0,72; IC95%:0,60 a 0,87), pero aumentó el riesgo de hemorragias cerebrales (OR:1,4; IC95%:0,9 a 2,0) y de hemorragias digestivas graves (OR:1,7; IC95%:1,4 a 2,1). No se observó efecto en la mortalidad cardiocoronaria, en la mortalidad por todas las causas, ni en el ictus.

En dicho metaanálisis se realizó una estimación de los beneficios y riesgos del tratamiento con AAS, según el diferente nivel de riesgo cardiovascular basal de los pacientes.

En la siguiente tabla se muestran los beneficios y riesgos estimados, por cada 1.000 pacientes tratados con AAS durante 5 años, con una reducción del riesgo de ECV del 28%:

BENEFICIOS Y RIESGOS POR 1000 PACIENTES	RIESGO BASAL CARDIOVASCULAR ESTIMADO A LOS 5 AÑOS		
	1%	3%	5%
Mortalidad por todas las causas	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Nº (95% IC) eventos cardiocoronarios evitados (IAM no fatal, enfermedad cardiocoronaria fatal)	3 (1-4)	8 (4-12)	14 (6-20)
Nº ictus isquémicos evitados	0	0	0
Nº (95% IC) hemorragias cerebrales producidas	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
Nº (95% IC) hemorragias gastrointestinales mayores producidas	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)

En base a estos resultados, se consideran pacientes candidatos a tratamiento con AAS a dosis bajas en prevención primaria de la ECV a aquéllos con riesgo de ECV igual o superior al 10% a diez años (2,4,5). Por lo tanto, a la hora de iniciar un tratamiento con AAS es fundamental calcular para cada paciente su riesgo de ECV, así como valorar los posibles riesgos (principalmente hemorrágicos) del tratamiento. Hay que tener en cuenta que dosis de 75 a 162 mg/día son tan eficaces como dosis superiores (2,5) y que los preparados entéricos no parecen reducir el riesgo de efectos adversos gastrointestinales del AAS (2).

Para estimar el riesgo cardiovascular se pueden emplear distintas tablas. Ha existido y existe debate sobre qué tabla utilizar. Las tablas basadas en el estudio de **Fra-**

**mingham**, sobreestiman el riesgo absoluto cuando se utilizan en poblaciones con baja mortalidad, como es nuestro caso, lo que ocasiona un problema de sobretatamiento. En este sentido, las tablas de Framingham calibradas para la población española (tablas **REGICOR**), intentan superar dicha limitación al basarse en población mediterránea. La reciente adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular (6) propone utilizar la versión para países de baja incidencia de mortalidad coronaria del modelo **SCORE** (Systematic Coronary Risk Evaluation), que valora el riesgo de mortalidad coronaria (en este modelo no existen tablas específicas para la población diabética).

Recordar que, por el momento, la indicación de AAS en prevención primaria no está aprobada.

## ¿QUÉ APORTA CLOPIDOGREL EN PREVENCIÓN SECUNDARIA?

Clopidogrel está indicado (7) en la reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, infarto cerebral, muerte de causa vascular):

- En pacientes con antecedentes de aterosclerosis sintomática, definida por infarto cerebral isquémico (desde los 7 días hasta un máximo de 6 meses), infarto de miocardio (desde los pocos días hasta un máximo de 35 días) o arteriopatía periférica establecida.
- En pacientes que presentan síndrome coronario agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q), en combinación con AAS.

En el **estudio CAPRIE** (8), ensayo que comparó clopidogrel (75 mg/día) frente a AAS (325 mg/día) en prevención secundaria de eventos ateroscleróticos, realizado en 19.185 pacientes con infarto cerebral previo reciente, IAM reciente o enfermedad arterial periférica, se observó al cabo de casi dos años que el riesgo de sufrir un evento (IAM, infarto cerebral o muerte por causa vascular) era ligeramente menor con clopidogrel que con AAS (5,32% frente a 5,83%; RRR:8,7%; IC95%:0,3 a 16,5 p=0,043). Es decir, habría que tratar 196 pacientes durante un año con clopidogrel en lugar de con AAS para evitar un evento aterosclerótico adicional (9). En un análisis de subgrupos según tipo de paciente incluido en el estudio, se

observó que el **beneficio del tratamiento parece ser mayor en los pacientes con arteriopatía periférica** (especialmente aquellos con historia previa de IAM) (RRR:23,8%; IC95%:8,9 a 36,9 p=0,0028). No obstante, los propios autores reconocen que el estudio CAPRIE no tiene poder suficiente para detectar efectos reales del tratamiento en cada subgrupo (7,8).

En cuanto al perfil de seguridad, clopidogrel presentó una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal severa que AAS (0,49% frente a 0,71%, p<0,05). No presentó diferencias en efectos adversos severos (como: trastornos hemorrágicos en general, o hemorragia intracraneal), ni en efectos adversos gastrointestinales (dispepsia/ náuseas/ vómitos/ diarrea). Clopidogrel presentó más casos de rash severo que AAS (0,26% frente a 0,10%, p<0,05). Por otro lado, clopidogrel presenta la ventaja sobre ticlopidina de producir una menor incidencia de neutropenia (0,1% y 2,4%, respectivamente) y de neutropenia grave (0,05% y 0,8% respectivamente) (8).

Por lo tanto, clopidogrel es sólo marginalmente más eficaz que AAS y es considerablemente más caro. **AAS continúa siendo la opción más coste-efectiva en prevención secundaria de la ECV y clopidogrel estaría indicado únicamente en pacientes que no toleren AAS** (10).

## ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN CON CLOPIDOGREL Y AAS?

La indicación de clopidogrel en combinación con AAS en **pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST** está basada en los resultados del **estudio CURE** (7,11). En dicho estudio se observó una reducción del riesgo absoluto de sufrir un evento aterosclerótico (IAM, infarto cerebral, muerte de causa vascular), con la adición de clopidogrel, del 2,1% (IC95%:1% a 3,2%). Como resultado del cambio de los criterios de inclusión iniciales del estudio, la mayoría de los pacientes incluidos finalmente en el mismo tenían **mayor riesgo de sufrir IAM o muerte que la población general de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST** (12). Por cada 100 pacientes de este subgrupo de pacientes de muy alto riesgo tratados

con la combinación, en lugar de con AAS solo, durante aproximadamente 9 meses, se evitaron dos eventos (muerte cardiovascular, IAM no fatal o ACV isquémico) adicionales, pero se provocó una hemorragia mayor adicional. La duración óptima del tratamiento combinado no se ha establecido, dado que el beneficio máximo se observó en los tres primeros meses (7,11).

Recientemente, se ha publicado el **estudio MATCH** (13), de 18 meses de seguimiento, realizado en **pacientes que hubiesen sufrido ACV o accidente isquémico transitorio reciente** (últimos 3 meses) y con al menos un "factor de riesgo" adicional (considerando como tales el haber padecido ACV isquémico, IAM, angor pectoris o enfermedad vascular periférica sintomática en los 3 últimos años, o bien

la existencia de diabetes), que estuvieran previamente en tratamiento con clopidogrel, 75 mg/día. El objetivo era analizar el posible beneficio de añadir AAS a clopidogrel, comparándolo con placebo. Se observó una **reducción del riesgo absoluto no significativa** del 1% (IC95%: -0,6% a 2,7%) de sufrir un evento aterosclerótico (IAM, infarto cerebral, muerte de causa vascular o rehospitalización por isquemia aguda) **con la adición de AAS**. Las **complicaciones hemorrágicas**, por el contrario, **sí aumentaron de manera significativa** con la adición de AAS (aumento del riesgo absoluto del 1,3%; IC95%:0,6% a 1,9%), contrarrestando cualquier efecto beneficioso (13). En base a estos datos, por el momento no se puede recomendar la asociación en la prevención secundaria del ACV isquémico.

Tras estos dos estudios queda la duda de si la combinación sería beneficiosa sólo en las fases más tempranas tras el evento, así como durante cuánto tiempo la relación beneficio/riesgo aconsejaría utilizar la combinación.

Por otra parte, como es obvio, estos hallazgos no contradicen el uso de la combinación clopidogrel/AAS tras la colocación de un stent.

Actualmente se está llevando a cabo otro estudio en pacientes de alto riesgo con la combinación de clopidogrel y AAS (estudio CHARISMA), que proporcionará información adicional sobre el valor terapéutico real de utilizar dicha combinación.

## ANTIAGREGACIÓN EN DIABETES

La diabetes está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y el uso de AAS a dosis bajas está ampliamente recomendado en la mayoría de las guías existentes de prevención cardiovascular (ADA, Task Force, Guía Europea de prevención de la enfermedad cardiovascular...). A pesar del consenso general existente, la evidencia que apoya el uso de AAS en la prevención de la ECV en el paciente diabético es escasa. Por todo ello nos planteamos las siguientes preguntas:

### ¿Los pacientes diabéticos tienen el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes que han sufrido un IAM? (14)

Una corriente de opinión muy extendida propone que la diabetes sea tratada como una enfermedad cardiovascular establecida, asumiendo que la morbimortalidad coronaria en los diabéticos es igual a la que presentan los pacientes que han sufrido un IAM.

Existen tres estudios de cohortes (15,16,17) que comparan el riesgo cardiovascular entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y los pacientes que han presentado previamente un IAM, que muestran resultados contradictorios.

La corriente que asume que la morbimortalidad coronaria en diabéticos es igual a la de los pacientes infartados toma como referencia el estudio de Haffner (15) en el que los pacientes diabéticos, tras ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular, presentaron el mismo riesgo de muerte por enfermedad cardíaca que los pacientes con IAM previo (reducción del riesgo del 1,2%; IC95%:0,6% a 2,4%). Una de las principales limitaciones del estudio es su tamaño de muestra pequeño que limita la potencia para poder detectar diferencias entre ambos grupos.

En el estudio de Evans (16), realizado con bases de datos poblacionales y con un tamaño de muestra mayor que el de Haffner, los pacientes con IAM previo tuvieron un riesgo mayor de muerte por todas las causas (1,35; IC95%:1,25 a 1,44), muerte cardiovascular (2,93; IC95%:2,54 a 3,41) e ingreso por IAM (3,10; IC95%:2,57 a 3,73) que los pacientes diabéticos de diagnóstico reciente.

Recientemente se ha publicado un estudio (17) cuyos resultados son consistentes con los obtenidos por Evans. En dicho estudio (seguimiento de 13.790 pacientes durante una media de 9 años) los pacientes con IAM previo tuvieron un riesgo mayor de muerte cardiovascular o de IAM no fatal que los diabéticos sin antecedentes de IAM (1,9; IC95%:1,35 a 2,56).

Según los resultados de estos dos estudios, el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2 es menor que el de aquellos pacientes que han tenido un IAM. Esto implica que la decisión de instaurar tratamientos farmacológicos (p.e. hipolipemiantes, antiagregantes...), debería hacerse tras una valoración individual del paciente

diabético, en función de su riesgo cardiovascular y de la eficacia de dichas intervenciones en población diabética, según la evidencia disponible.

Por tanto, **la diabetes no puede considerarse un "equivalente de riesgo coronario"**, sino una situación que confiere un riesgo superior al de los pacientes no diabéticos. Esta realidad clínica se traduce en la existencia de

tablas específicas para la población diabética, basadas en el estudio UKPDS, todavía sin validar en nuestra población (18). Hay que tener en cuenta, que las ecuaciones de riesgo clásicas (Framingham/Regicor) no estiman bien el riesgo cardiovascular en la población diabética por estar dicha población poco representada en la cohorte original del estudio Framingham.

## ¿Cuál es la eficacia del tratamiento antiagregante en la prevención de la enfermedad cardiovascular en el diabético?

En dos metaanálisis de ensayos clínicos realizados en pacientes diabéticos en los que se estudió la eficacia del tratamiento antiagregante, principalmente con AAS, se observó **una disminución de eventos vasculares estadísticamente no significativa**.

El primero de ellos se trata de un metaanálisis de 8 ensayos clínicos, que incluyen 5.387 diabéticos, que aparece en una Guía de Práctica Clínica de gran calidad (19). Se observó una reducción absoluta del riesgo de IAM, ictus o muerte de origen vascular del 1,2% (IC95%:-0,9% a 3,3%). Se estima que el tratamiento antiagregante durante un año reduce, de forma no significativa, el riesgo de IAM, ictus o muerte por causas vasculares en un 0.3% (NNT=360).

El segundo metaanálisis (1) se trata de una reciente **actualización del Antithrombotic Trialists' Collaboration**. En el grupo de pacientes diabéticos, 9 ensayos clínicos que incluían casi 5.000 diabéticos, se observó una reducción no significativa de los eventos vasculares graves (IAM no fatal, ictus no fatal o muerte de origen vascular) del 7% (IC 95%:-1% a +15%) (1). El estudio de mayor peso del metaanálisis fue el ETDR (20) que incluyó 3.711 pacientes con retinopatía diabética, y que comparaba AAS 650 mg/día frente a placebo. Se observó una reducción no significativa en la mortalidad global en el grupo de pacientes tratados con aspirina (RR 0,91;IC95%:0,75 a 1,11). En este estudio no se encontró incremento en los riesgos de hemorragia vítrea o retiniana.

El **Primary Prevention Project (PPP)** es un estudio abierto diseñado con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento crónico con AAS y vitamina E en la reducción de eventos vasculares graves en **pacientes sin enfermedad cardiovascular previa con uno o más factores**

**de riesgo cardiovascular** (4.195 pacientes con un seguimiento medio de 3,7 años). Este estudio fue suspendido prematuramente ya que mostró una reducción significativa del riesgo de muerte de origen cardiovascular del 40% (21). Recientemente se ha publicado **el análisis del subgrupo de población diabética del PPP** en el que se incluyeron 1.031 diabéticos de edad  $\geq 50$  años sin enfermedad cardiovascular previa. Los resultados sugieren un menor efecto de AAS en estos pacientes en comparación con la población con otros factores de riesgo (22). Se observa una reducción del riesgo de eventos vasculares graves no significativa del 10% en el grupo de pacientes diabéticos y del 41% en el de los no diabéticos. Los autores exponen que debido a las limitaciones del estudio (abierto y limitado número de pacientes) los resultados no son concluyentes. No obstante, son coherentes con otros estudios que sugieren que dosis bajas de AAS son menos eficaces en los diabéticos comparados con la población general. Una de las posibles razones de este comportamiento puede ser la llamada "resistencia a la aspirina" en los pacientes diabéticos; en ellos se podría inducir la activación plaquetaria por distintos mecanismos lo que produciría trombosis a pesar del tratamiento con AAS. Por todo ello, los autores consideran necesario la realización de estudios amplios en pacientes diabéticos en prevención primaria para determinar el papel del tratamiento antiagregante.

En lo que se refiere a **pacientes diabéticos con microalbuminuria**, población con mayor mortalidad cardiovascular que la población diabética sin microalbuminuria, en un ensayo clínico se observó que un tratamiento intensivo, de larga duración y que incluya modificaciones de hábitos y tratamiento pluri-farmacológico (que incluyó AAS), es beneficioso en estos pacientes (23).

**AGRADECIMIENTOS:** "Agradecemos al Dr. Rafa Rotaeché (médico de familia del C.S. Alza. Comarca Gipuzkoa Ekialde) la revisión del texto así como su colaboración en la evaluación crítica de los ensayos clínicos".

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. 2002;324:71-86.
2. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161-72.
3. Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SM, Hennekens CH. An Update on Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2006-10.
4. Hung J. Aspirin for cardiovascular disease prevention. *MJA*. 2003;179:147-52.
5. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. *Circulation*. 2002;106:388-391.
6. Villar F. La prevención cardiovascular en España. Promoviendo el uso de las recomendaciones. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78:421-34.
7. EMEA, 2002. Plavix 75 mg film coated tablets: Scientific Discussion. CPMP/854/98.
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
9. Antiplatelet agents for stroke patients. *MeReC Bulletin* 2003;14(2).
10. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink M and Goldman L. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1800-6.
11. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
12. Boucher M, Armstrong P, Pharand C, Skidmore B. The role of clopidogrel in the secondary prevention of recurrent ischemic vascular events after acute myocardial ischemia: a critical appraisal of the CURE trial. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report no 32.
13. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-37.
14. Pérez Irazusta I. ¿Tienen los pacientes diabéticos tipo 2 el mismo riesgo cardiovascular que los pacientes que han presentado un infarto de miocardio?. Atención Primaria en la Red. Preguntas clínicas. Riesgo cardiovascular en el paciente diabético tipo 2 (12/02/2004). Disponible en: <http://www.fisterra.com/cursos/articulo.asp?idArticulo=20>
15. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-234.
16. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*. 2002;323:939.
17. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL; for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:855-860.
18. The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trials Unit [homepage on the Internet]. UKPDS RISK ENGINE; [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.dtu.ox.ac.uk/index.html>
19. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ*. 1998;316:1303-9.
20. ETDR Investigators. Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients With Diabetes Mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. *JAMA*. 1992;268:1292-1300.
21. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet*. 2001;357:89-95.
22. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni M, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3264-72.
23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348:383-93.

Fecha revisión bibliográfica: agosto 2004

**NOTA:** Con posterioridad a la fecha de revisión bibliográfica se han publicado dos artículos sobre el tratamiento antiagregante en distintas situaciones clínicas, que no modifican la revisión realizada en este boletín:

- Tran H, Anand S. Oral Antiplatelet Therapy in Cerebrovascular Disease, Coronary Artery Disease, and Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 2004;292(15):1867-74.
- National Institute for Clinical Excellence. Final Appraisal Determination. Clopidogrel and MR dipyridamol in prevention of occlusive vascular events. Issue date: October 2004.

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Arriku Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegüi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X  
D.L.: BI-587-99



Osakidetza  
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD