

Seminarios de diabetes

Uso de antiagregantes en la diabetes

Use of antiaggregants in diabetes

E. Esmatjes Mompo

Unidad de Diabetes. Hospital Clínic i Universitari. Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

Resumen

La hipercoagulabilidad que presentan las personas con diabetes puede contribuir a la mayor afectación aterosclerótica que presentan. Por ello, el uso de antiagregantes, junto al tratamiento de los restantes factores de riesgo cardiovascular, parecería lógico en el esquema terapéutico de estos pacientes. Las evidencias actuales justifican el uso de antiagregantes en prevención secundaria, aunque con menor efectividad que en la población general, probablemente por la existencia de una cierta resistencia a los efectos del ácido acetilsalicílico (AAS). En prevención primaria el tema ha sido objeto de debate, fundamentalmente entre las posiciones americanas de diabetólogos y cardiólogos (ADA, AHA), totalmente favorables, y las de las sociedades europeas (EASD, ESC), contrarias al uso de antiagregantes en este contexto. Los primeros basan su posición en asumir que las personas con diabetes tienen un riesgo similar a aquellas que han tenido un infarto de miocardio, y los segundos en la falta de evidencias científicas que demuestren el beneficio del tratamiento con AAS, máxime considerando los efectos adversos que comporta. Los estudios recientes parecen apoyar esta última postura. Por esto, en prevención primaria sólo estaría indicado el uso de AAS (probablemente en dosis bajas) cuando existieran numerosos factores de riesgo cardiovascular, es decir, cuando el posible beneficio superase el posible riesgo.

Palabras clave: ácido acetilsalicílico, antiagregación, diabetes, riesgo cardiovascular.

Abstract

The hypercoagulability state present in people with diabetes may contribute to the greater atherosclerotic involvement observed in these patients. Therefore, the use of antiaggregants, besides treatment for other cardiovascular risk factors, seems to be rational in the therapeutic strategy for these patients. Current evidences justify the use of antiaggregants in secondary prevention, although with reduced efficacy in people with diabetes as compared with the general population, probably due to a certain resistance to aspirin effects. Aspirin in primary prevention has been controversial, mainly among the American diabetologists and cardiologists (ADA, AHA) favorable to its use in contrast with the European societies (EASD, ESC) against the use of antiaggregants in this context. The Americans support their position assuming that people with diabetes have a similar risk to those who have had an acute myocardial infarction, while the European opinion is based on the lack of scientific evidence demonstrating the benefit of treatment with aspirin, particularly considering the undesirable effects of this drug. Recent studies seem to support the latter position. Therefore, the use of aspirin in primary prevention is probably only indicated at low doses when numerous cardiovascular risk factors exist, consequently when possible benefits overcome potential risks.

Keywords: aspirin, antiaggregation, diabetes, cardiovascular risk.

Introducción

La diabetes mellitus comporta un elevado riesgo aterotrombótico, hecho que contribuye a que la morbilidad cardiovascular (CV) que acompaña a esta enfermedad sea muy elevada. Por tanto, un objetivo fundamental del esquema terapéutico deberá ser la reducción de este riesgo. Para ello es básico conseguir un control óptimo de la glucemia y de la hipertensión, así como evi-

tar los factores de riesgo CV clásicos como son el tabaquismo, la dislipemia y la obesidad. Sin embargo, desde un punto de vista práctico esto generalmente no es fácil, y por tanto cualquier opción terapéutica que ofrezca un valor añadido debe ser tenida en cuenta. En este sentido, considerando que la diabetes induce notables cambios en la hemostasis que condicionan un estado protrombótico, el tratamiento antiagregante sin duda debe ser una opción a considerar.

Hipercoagulabilidad y diabetes

La diabetes mellitus, especialmente si cursa con resistencia a la insulina, condiciona la existencia de un medio procoagulante que puede favorecer la aterotrombosis al facilitar la expansión de trombos generados por la rotura de la placa. De hecho, está bien demostrado, tanto clínica como experimentalmente, que la diabetes induce alteraciones en la coagulación, la fibrinólisis y la función plaquetaria.

Fecha de recepción: 19 de noviembre de 2009
Fecha de aceptación: 23 de noviembre de 2009

Correspondencia:

E. Esmatjes Mompo. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: esmatjes@clinic.ub.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

AAS: ácido acetilsalicílico; ADA: American Diabetes Association; AHA: American Heart Association; ATP: Antithrombotic Trialists Collaboration; CV: cardiovascular; EASD: European Association for the Study of Diabetes; ESC: European Society of Cardiology; ETDRS: Early Diabetic Retinopathy Study; HOT: Hypertension Optimal Treatment; PAI-1: plasminógeno.

Es bien conocido que la diabetes induce un aumento de proteínas procoagulantes como el factor VIII, el factor de Von Willebrand, el factor VII, el factor X y el fibrinógeno, así como una reducción de factores inhibidores de la coagulación como la proteína C y la antitrombina III. Algunas de estas anomalías se han relacionado con la existencia de enfermedad ateromatosa o de complicaciones microangiopáticas como la nefropatía. Por otro lado, se sabe que la diabetes se asocia a una hipofibrinolisis secundaria a una elevación de los niveles de factor inhibidor del activador tisular de plasminógeno (PAI-1), especialmente si existe obesidad y resistencia a la insulina, como ya se observó en el Framingham Offspring Study¹ y en el Insulin Resistance Atherosclerosis Study². Además, se sabe también que la diabetes se relaciona con una activación plaquetaria persistente, según se deduce del aumento en la biosíntesis de tromboxano A₂, de la mayor generación de trombina dependiente de plaquetas³ y de la agregación plaquetaria espontánea⁴.

Se ha demostrado que la normalización de la glucemia mediante la administración de insulina puede corregir esta situación procoagulante, pero también es importante recordar que la pérdida de peso o el ejercicio físico reducen los niveles de PAI-1, igual que lo hacen algunos hipoglucemiantes orales, entre ellos metformina y las tiazolidindionas.

Antiagregación en prevención secundaria

El ácido acetilsalicílico (AAS) bloquea la síntesis de tromboxano A₂ al acetilar la ciclooxygenasa plaquetaria, estando totalmente aceptado hoy en día que su uso tiene un papel importante en la estrategia terapéutica para reducir la morbimortalidad CV. Esto se consigue con dosis bajas de AAS, con máxima eficacia en una dosis de 75-150 mg/día y una reducción absoluta de 4,3 acontecimientos vasculares mayores por cada 100 pacientes tratados⁵.

En población diabética, el estudio más relevante en cuanto al número de pacientes analizados es el metaanálisis efectuado por el grupo Antithrombotic Trialists Collaboration (ATP)⁵, en el que se incluyeron 5.126 pacientes con diabetes y antecedentes CV. En este estudio, el tratamiento con ácido acetilsalicílico en dosis bajas se asoció a una reducción del 7% del riesgo relativo de episodios vasculares, aunque este resultado no alcanzó la significación estadística, y fue claramente inferior a la reducción del 22% observada en el total del grupo. El único estudio efectuado exclusivamente en pacientes diabéticos es el Early Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)⁶. En él se incluyeron 3.711 pacientes con diabetes, de los cuales el 48% tenían historia de enfermedad CV, efectuándose en esta ocasión el tratamiento con 650 mg/día de AAS o con placebo. El uso de AAS se asoció a una reducción del 18% en la incidencia de infarto de miocardio, sin incrementar el riesgo de retinopatía. Por último, en el estudio Hypertension Optimal Treatment (HOT)⁷ se trataron 1.501 pacientes diabéticos, con placebo o con 75 mg/día de AAS, observándose con este fármaco una reducción del 15% de los episodios CV en general, y del 36% de infartos de miocardio.

La principal limitación del tratamiento crónico con AAS es el incremento del riesgo de hemorragia. Según los hallazgos de los

estudios ETDRS y HOT, el AAS no aumenta la incidencia de hemorragias letales, accidente cerebrovascular o hemorragia cerebral o retiniana, aunque sí se incrementan un 80% las hemorragias mayores no letales y las hemorragias menores.

Antiagregación en prevención primaria

En prevención primaria la información de que disponemos es más escasa y controvertida. Existen dos estudios efectuados en médicos varones, uno en el Reino Unido utilizando una dosis de ácido acetilsalicílico de 500 mg/día⁸ y otro en Estados Unidos utilizando una dosis de 325 mg/día⁹. En el primero de ellos no se especifica el resultado en los 104 pacientes con diabetes que se incluyeron, en los que el tratamiento con AAS se asoció a una reducción del 10% en la mortalidad total, aunque esto no fue estadísticamente significativo. En el estudio norteamericano, efectuado en 22.071 médicos varones de los que 533 eran pacientes diabéticos, a los 5 años de seguimiento se observó una reducción global del riesgo de infarto del 44%. En el subgrupo de médicos diabéticos esta reducción del riesgo fue del 61%, en comparación con el 40% en los no diabéticos. El 10,1% de los médicos diabéticos en el grupo placebo presentaron un infarto de miocardio, frente al 4,0% en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Más recientemente se han publicado los datos del Primary Prevention Project (PPP)¹⁰. Este estudio efectuado en 4.495 sujetos demostró, en población general, que la administración de 100 mg/día de AAS a lo largo de más de 3 años producía una reducción del 33% de los episodios CV. Sin embargo, cuando se analizaron los 1.031 pacientes diabéticos incluidos, sólo se observó una discreta reducción del 10%, que no fue estadísticamente significativa¹¹. Con posterioridad a este trabajo se han publicado los datos del Women's Health Study¹², en el que se observó que el tratamiento con dosis bajas de AAS estaba asociado a una reducción no significativa del 10% del riesgo de un episodio CV mayor en el subgrupo de 1.027 mujeres con diabetes del total de las 39.876 incluidas. Este resultado fue consecuencia de una reducción del riesgo de ictus del 54% y un aumento del riesgo de infarto del 48%.

En el año 2008 se publicaron dos estudios aleatorizados en los que se investigó el uso de AAS en prevención primaria, específicamente en personas con diabetes^{13,14}. En uno de ellos¹³, desarrollado en Escocia, se incluyeron 1.276 personas con diabetes tipo 1 o tipo 2, de más de 40 años y con enfermedad vascular periférica asintomática. Tras 6,7 años de seguimiento, el tratamiento con 100 mg/día de AAS no redujo la aparición de enfermedad coronaria, ictus y amputaciones. En el otro estudio¹⁴, efectuado en Japón, 2.539 pacientes con diabetes tipo 2 sin historia de arteriosclerosis fueron aleatorizados a tomar una dosis baja de AAS (81 o 100 mg/día) o a no tomarla. A los 4,3 años de seguimiento, no existían diferencias entre los dos grupos en cuanto a la aparición de episodios cardiovasculares. Actualmente estamos a la espera de que concluya el estudio ACCEPT-D¹⁵, iniciado en el año 2007, en el que se efectúa un tratamiento con 100 mg/día de AAS durante 5 años a 5.170 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y ti-

po 2, sin antecedentes CV y en tratamiento hipolipemiante con simvastatina. Pero, sin duda, la información de que disponemos actualmente no apoya el tratamiento con AAS de las personas con diabetes en prevención primaria.

Diabetes mellitus y resistencia al AAS

Es evidente que los resultados de los ensayos clínicos realizados hasta el momento muestran, a diferencia de lo que cabría esperar, una menor eficacia del AAS para prevenir el desarrollo de enfermedad CV en la población diabética, en relación con la población general. Esta discrepancia plantea la posibilidad de que las personas con diabetes presenten una resistencia a la acción del AAS. Este concepto puede aplicarse de dos maneras: una clínica, entendiendo por resistencia la aparición de fenómenos trombóticos a pesar del tratamiento, y otra bioquímica, definida por la existencia de reactividad plaquetaria a pesar de existir AAS en el medio. De hecho, se ha descrito que entre un 10 y un 40% de las personas con diabetes presenta resistencia bioquímica al AAS¹⁶.

Hasta el momento, las causas de la posible resistencia al AAS en la diabetes no están claras, habiéndose postulado tres posibilidades. La primera sería la mayor reactividad plaquetaria, secundaria a la menor producción de óxido nítrico endotelial, a cambios estructurales derivados de la dislipemia, o a una mayor concentración de calcio intraplaquetaria. La segunda posibilidad sería la ya mencionada existencia de una mayor actividad de los factores de coagulación. Y la última, y quizás la más interesante, sería la posible glucosilación de proteínas de las plaquetas que interferiría en el proceso de acetilación que induce el AAS para alcanzar su efecto antitrombótico¹⁷.

Para intentar mejorar esta situación de resistencia al AAS, sería muy interesante saber si la optimización del control glucémico o el uso de dosis más elevadas podrían aumentar la eficacia del tratamiento en las personas con diabetes, pero desgraciadamente hoy en día no tenemos esta información. Por tanto, parece lógico intentar valorar otras opciones terapéuticas antitrombóticas, como las tienopiridinas, que producen su efecto a través de bloquear el receptor P2Y₁₂, inhibiendo la activación plaquetaria dependiente de ADP. En este sentido, la experiencia clínica se basa fundamentalmente en tres estudios: el CAPRIE¹⁸, el CURE¹⁹ y el CHARISMA²⁰, realizados todos ellos con clopidogrel. En el estudio CAPRIE se comparó el efecto de 75 mg/día de clopidogrel frente al de 325 mg/día de AAS en 19.185 pacientes con antecedentes CV, de los que 3.866 eran pacientes diabéticos. En este estudio, clopidogrel fue superior a AAS para reducir los episodios CV graves (RR: 0,87). En el estudio CURE se demostró que la adición de clopidogrel al tratamiento con AAS producía una reducción del 20% en el riesgo relativo de muerte, infarto o ictus en 12.562 pacientes con síndrome coronario sin elevación del ST (22% con diabetes), aunque esta opción terapéutica aumentó las hemorragias (8,5 frente a 5,0%). Sin embargo, los resultados de este ensayo no se confirmaron en el estudio CHARISMA, donde se incluyeron 6.556 pacientes con diabetes en los que la adición de clopidogrel a AAS no ofreció ninguna ventaja,

en relación con el tratamiento sólo con AAS, en cuanto a la reducción de la tasa de infarto de miocardio, ictus o muertes de origen cardiovascular en una población con enfermedad cardiovascular estable o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

Recomendaciones de las sociedades científicas y situación actual

Como es lógico, dada la importancia sanitaria del tema, las sociedades científicas de diabetes y de cardiología han efectuado recomendaciones respecto al tratamiento antiagregante en las personas con diabetes. La posición más favorable al uso de antiagregantes es la de la American Diabetes Association (ADA), que recomienda prácticamente el uso universal de AAS. Esto se basa en considerar que la diabetes tiene un riesgo equivalente a la enfermedad coronaria y que el riesgo-beneficio del tratamiento con AAS es también comparable. Aconseja el uso de este fármaco en prevención secundaria y en prevención primaria en sujetos con riesgo, considerando como riesgo la historia familiar de enfermedad CV, así como la existencia de hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, micro o macroalbuminuria o una edad superior a 40 años. Estas recomendaciones son válidas tanto para hombres como para mujeres con diabetes tipo 1 o tipo 2, en una dosis de 75-162 mg/día. Contraindica su uso en menores de 21 años por el mayor riesgo de presentar un síndrome de Reye, y contempla el tratamiento con clopidogrel en caso de contraindicación del AAS²¹. Estas recomendaciones son suscritas totalmente por la American Heart Association (AHA)²². Actualmente, estas recomendaciones parecen basarse más en la extrapolación de datos procedentes de otros grupos de riesgo, asumiendo que la diabetes tiene un riesgo CV equivalente, que en el análisis de la información que nos ofrecen los estudios efectuados hasta la actualidad.

La postura europea es diferente. Tanto la European Association for the Study of Diabetes (EASD) como la European Society of Cardiology (ESC) muestran su desacuerdo en el tratamiento con AAS en prevención primaria²³. Argumentan, en primer lugar, que no existen suficientes evidencias científicas como para efectuar esta recomendación. En segundo lugar, consideran que las personas con diabetes tratadas con AAS tienen un riesgo de hemorragia igual al de la población general, siendo el efecto terapéutico esperado menor, por lo que la relación riesgo-beneficio sería desfavorable.

Ante esta situación, parece lógico aceptar que el tratamiento con AAS debería utilizarse siempre, salvo que existiera contraindicación, en prevención secundaria. En prevención primaria debería valorarse cuidadosamente el riesgo-beneficio, es decir, la posibilidad de incrementar el riesgo de presentar una hemorragia digestiva o cerebral frente a la reducción del riesgo de desarrollar un infarto. En población general este abordaje se plantea en el metaanálisis de la US Preventive Task Force²⁴, en el que se observó que el tratamiento con AAS en pacientes con un riesgo coronario del 5% en 5 años puede evitar la aparición de 6-20 infartos e inducir entre 0 y 2 ictus hemorrágicos y 2-4 hemorragias gástrico-intestinales por cada 1.000 casos. Si este riesgo lo reducimos

Consideraciones prácticas

- La diabetes induce alteraciones en la coagulación, la fibrinólisis y la función plaquetaria. En esta enfermedad se observan niveles elevados de PAI-1, que disminuyen con la normalización de la glucemia, la pérdida de peso, el ejercicio físico y la administración de metformina y tiazolidindionas.
- Las dosis bajas de AAS reducen la morbilidad cardiovascular al bloquear la síntesis de tromboxano A₂. Pero en la diabetes su utilización está justificada sólo en prevención secundaria, debido a la falta de evidencias clínicas que demuestren beneficios en prevención primaria.
- La glucosilación de las proteínas de las plaquetas, que interferiría en el proceso de acetilación necesario para alcanzar su efecto antitrombótico, se ha postulado como una de las posibles causas de la «resistencia al AAS» observada en la diabetes.

a un 1% anual, el tratamiento evitaría entre 1 y 4 infartos, pero causaría entre 0 y 2 ictus hemorrágicos y entre 2 y 4 hemorragias gastrointestinales. Estos datos, mostrando un beneficio del tratamiento con riesgos coronarios superiores al 10% en 10 años, se han confirmado en otros metaanálisis²⁵, y, de hecho, ésta es la recomendación que efectúan tanto la AHA²⁶ como la ESC²⁷. La decisión de incluir a las personas con diabetes en este esquema terapéutico dependerá de las características del enfermo y probablemente del acuerdo entre éste y el médico, tras el análisis individualizado del riesgo-beneficio.

Independientemente de todo lo comentado, hay que resaltar que el tratamiento con AAS en pacientes con diabetes en nuestro medio es bajo –en función de las recomendaciones existentes– aunque sólo consideraremos la prevención secundaria. En un estudio efectuado en el año 2003 en Cataluña²⁸ en 1.718 pacientes, este tratamiento se efectuaba en el 53% de los pacientes en prevención secundaria. En gran medida, esta infratratamiento del AAS en dosis bajas está motivada por la falta de recomendaciones específicas por parte de los facultativos, y esto es una situación que debería corregirse.

Conclusiones

En resumen, la diabetes mellitus condiciona la existencia de un estado protrombótico que puede estar implicado en el claro aumento del riesgo CV que presentan las personas con diabetes. El tratamiento con AAS en dosis bajas es efectivo en prevención secundaria y por tanto su uso debería ser obligado, salvo en el caso de que existiera alguna contraindicación, en cuyo caso debería plantearse el tratamiento con clopidogrel. Para las situaciones en que no existe enfermedad CV previa no hay un consenso universal respecto al beneficio del tratamiento antiagregante, e incluso empieza a cuestionarse en las personas no diabéticas, especialmente si existe hipertensión^{29,30}. Por tanto, mientras no disponga-

mos de los datos de los estudios que actualmente están en marcha, el tratamiento con AAS debería ser consensuado con el paciente, evaluando cuidadosamente el riesgo-beneficio, y reservarse para pacientes con alto riesgo, como pueden ser los fumadores o los que presentan una larga evolución de la enfermedad u otros factores de riesgo, como por ejemplo la microalbuminuria o la existencia de placas de ateroma en la ecografía. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

E. Esmatjes declara que no existen conflictos de intereses en relación con el presente manuscrito.

Bibliografía

1. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA*. 2000;283:221-8.
2. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkonen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:562-8.
3. Aoki I, Shimoyama K, Aoki N, Homori M, Yanagisawa A, Nakahara K, et al. Platelet-dependent thrombin generation in patients with diabetes mellitus: effects of glycemic control on coagulability in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:560-6.
4. Davi G, Greselle P, Violà F, Basili S, Catalano M, Giannarini C, et al. Diabetes mellitus, hypercholesterolemia and hypertension but not vascular disease per se associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*. 1997;96:69-75.
5. 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.
6. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1992;268:1292-300.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmerfeld D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1755-62.
8. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ*. 1988;296:313-6.
9. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-35.
10. De Gaetano G. 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*. 2001;357:89-95.
11. 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. *Diabetes Care*. 2003;26:3264-72.
12. 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;352:1293-304.
13. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:a1840.
14. 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. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
15. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, et al. Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular events prevention 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;8:21.
16. Mehata SS, Silver RJ, Aaronson A, Abrahamson M, Goldfine AB. Comparison of aspirin resistance in type 1 versus type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2006;97:567-70.

17. Dunn EJ, Philippou H, Ariëns RA, Grant PJ. Molecular mechanisms involved in the resistance of fibrin to clot lysis by plasmin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006;49:1071-80.
18. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90:625-8.
19. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502.
20. Bath DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black H, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706-16.
21. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. American Diabetes Association. Position Statement. *Diabetes Care*. 2008;31:S12-52.
22. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162-72.
23. Nicolucci A, De Berardis GD, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs ESC/EASD recommendations on aspirin on primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J*. 2007;28:1925-7.
24. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Murlow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161-72.
25. Sammuganathan 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*. 2001;85:265-71.
26. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation*. 2002;106:388-91.
27. Cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Guidelines on). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:1-160.
28. Esmatges E, Castell C, Franch J, Puigoriol E, Hernández R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:96-8.
29. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? *BMJ*. 2009;47:122-5.
30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2009. Aspirin: not licensed for primary prevention of thrombotic vascular disease. *MHRA Drug Safety update*. 2009;3:10-1.