



ORIGINAL

¿Antiagregamos adecuadamente a los pacientes diabéticos tipo 2?

A. Gallego Arenas^{a,*}, B. Novella Arribas^b, B. Sierra García^c, L. Ruiz Díaz^d
y F. Rodríguez Salvanés^e, en nombre del grupo SIRVA 2

^a Medicina de familia, Centro de Salud Yébenes, Madrid, España

^b Medicina de familia, Centro de Salud Potosí, Madrid, España

^c Medicina de familia, Centro de Salud Núñez Morgado, Madrid, España

^d Medicina de familia, Centro de Salud Valleaguardo, Madrid, España

^e Agencia Lain Entralgo, Unidad de Investigación Bioestadística, Madrid, España

Recibido el 4 de enero de 2010; aceptado el 13 de septiembre de 2011

Disponible en Internet el 18 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Ácido acetilsalicílico;
Diabetes mellitus;
Prevención primaria
y secundaria

Resumen

Objetivo: Estimar cuántos pacientes diabéticos tipo 2 deberían recibir tratamiento antiagregante, según las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en prevención primaria y secundaria.

Diseño: Estudio descriptivo transversal, basado en información de historias clínicas. Muestra aleatoria de 170 diabéticos tipo 2 atendidos en el año 2006, en un centro de salud urbano.

Mediciones: Edad, sexo, antiagregación según ADA, antiagregante indicado, factores de riesgo cardiovascular, eventos cardiovasculares, parámetros clínicos.

Resultados: De los sujetos analizados, 56,9% eran varones, con edad media de 67,8 años. El 71,2% de los pacientes estaban en prevención primaria. El 44,4% de los diabéticos estaban adecuadamente antiagregados, según la ADA. Entre los sujetos en prevención secundaria están adecuadamente antiagregados el 90,9%, mientras que solamente lo están el 25,7% de los de prevención primaria, lo que es significativo. Cuando se antiagrega, el ácido acetilsalicílico (AAS) es el fármaco más usado.

Conclusiones: Una gran proporción de diabéticos en prevención primaria no está adecuadamente antiagregada, según la ADA. Sin embargo existe una correcta antiagregación en los pacientes de prevención secundaria. El beneficio del AAS en la reducción de eventos cardiovasculares está correctamente documentado en pacientes con enfermedad cardiovascular. En cambio, el papel de la antiagregación en diabéticos de prevención primaria es poco conciso y objeto de discusión. Desde 2006 a 2011, la ADA ha modificado el grado de recomendación de antiagregación en prevención primaria, disminuyendo el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir tratamiento antiagregante con AAS a medida que aumenta el cálculo del riesgo cardiovascular necesario para la indicación.

© 2012 Publicado por Elsevier España, S.L.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angela11078@hotmail.com (A. Gallego Arenas).

KEYWORDS

Acetylsalicylic acid;
Diabetes mellitus;
Primary and
secondary prevention

Do we adequately prescribe antiplatelet treatment to type 2 diabetic patients?**Abstract**

Objective: To estimate how many type 2 diabetic patients receive antiplatelet therapy according to the American Diabetes Association (ADA) guidelines on primary and secondary prevention.

Design: A descriptive, cross-sectional study based on information in medical records. A random sample of 170 type 2 diabetics seen in an urban Health Centre was studied.

Measurements: The data collected including, age, sex, antiplatelet therapy according to the ADA, antiplatelet therapy indicated, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and other clinical parameters.

Results: Of the subjects analysed, 56.9% were males, and the mean age was 67.8 years. The majority of patients (71.2%) were on primary prevention, and 44.4% of the diabetics were receiving adequate antiplatelet therapy according to the ADA. Among the subjects on secondary prevention, 90.9% received adequate antiplatelet therapy, while only 25.7% of those on primary prevention received it, which was significant. The most used antiplatelet drug was acetylsalicylic acid (ASA).

Conclusions: A large proportion of diabetes on primary prevention does not receive adequate antiplatelet therapy, according to the ADA. However, patients on secondary prevention receive sufficient antiplatelet treatment. The benefits of ASA in reducing cardiovascular disease are well documented in patients with cardiovascular disease. On the other hand, the role of antiplatelet therapy in diabetics on primary prevention is not clear and is the subject of discussion. From 2006 to 2011, the ADA has modified the recommendation level of primary prevention antiplatelet therapy, thus decreasing the percentage of patients that may be given antiplatelet therapy with ASA, to the extent that it increases the cardiovascular risk calculation required for its indication.

© 2012 Published by Elsevier España, S.L.

Introducción

La diabetes mellitus (DM), con una prevalencia en nuestro país de entre el 6-10% crecerá imparablemente en las próximas décadas¹, teniendo una gran repercusión sociosanitaria y una alta morbimortalidad². El riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con DM es superior al de la población general; de hecho la ATP III (*Adult Treatment Panel III Guidelines of the National Cholesterol Education Program*) los equipara a sujetos en prevención secundaria³, y la presencia de otros factores de riesgo vascular (FRV) contribuye al proceso acelerado aterosclerótico y a su peor pronóstico^{4,5}. Posteriormente se ha demostrado que los diabéticos sin antecedentes de IAM tienen un riesgo inferior de presentar un evento coronario, frente a los pacientes no diabéticos con antecedentes de IAM.

Varias son las intervenciones que han demostrado eficacia en la reducción de eventos vasculares (EV) futuros en los diabéticos. Entre ellas destaca la *antiagregación*⁶. Aunque diversos metaanálisis analizan el empleo de ácido acetilsalicílico (AAS) en diabéticos con fines de prevención vascular, existen importantes controversias acerca de la magnitud del efecto preventivo en este colectivo de pacientes, no quedando duda, sin embargo, del beneficio en prevención secundaria⁷⁻⁹.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) publicó en 1997 las primeras recomendaciones para el uso de AAS como prevención primaria y secundaria en pacientes diabéticos con elevado RCV^{6,10}, recomendaciones que han repetido posteriormente otras sociedades científicas^{11,12}. La ADA, en sus

recomendaciones para el año 2006, avalaba la utilización de dosis bajas de AAS (75-162 mg/día) en prevención secundaria en todos los pacientes diabéticos, y también como prevención primaria en pacientes diabéticos mayores de 40 años o con factor de riesgo cardiovascular. En sus recomendaciones del 2011, la ADA indica el uso de AAS para la prevención primaria en diabéticos sin antecedentes de enfermedad vascular con riesgo cardiovascular a 10 años superior al 10%²⁸, con un grado de recomendación C. A pesar de las recomendaciones efectuadas, parece que este fármaco es poco empleado en la población diabética, lo cual está avalado por estudios poblacionales^{12,13}. En España existen pocos estudios que hayan cuantificado esta infrautilización, destacando uno efectuado en población catalana diabética¹⁴.

A la vista de estos resultados, nos hemos planteado como hipótesis de nuestra investigación la existencia de una probable inadecuación de la antiagregación plaquetaria en pacientes diabéticos de nuestro centro de salud, comparando las tasas de antiagregación en prevención primaria y secundaria, con el objeto de analizar las características de los pacientes, que podrían conducir a la infrautilización de esta medida terapéutica.

Material y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de corte transversal, basado en información registrada de historias clínicas, en un centro urbano de atención primaria del Área 2 de Madrid.

El listado inicial de diabéticos tipo 2 atendidos en el año 2006 registrado por 4 profesionales de un equipo de atención primaria, en un centro de salud urbano del Área 2 de Madrid fue de 341 sujetos. De ellos, se seleccionaron 170 pacientes diabéticos, obtenidos por muestreo aleatorio.

Entre los criterios de exclusión destacamos: pacientes diagnosticados de otros tipos de diabetes, en tratamiento con anticoagulantes o con criterios de contraindicación de antiagregación, en situación terminal, no controlados en Sistema Público de Salud, ausencia de control del episodio durante el último año, y por último, diabéticos tipo 2 menores de 40 años sin factores de riesgo ni EV.

El análisis estadístico se realizó mediante tablas de contingencia resueltas por chi cuadrado. Para variables cuantitativas continuas, se utilizó la prueba de t de student para datos no apareados. Los análisis estadísticos se realizaron con la ayuda del programa SPSS versión 16 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) en la Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica y en Ensayos Clínicos (CAIBER) de la Agencia Laín Entralgo, en la Comunidad de Madrid. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC95%) de los objetivos principales del estudio. Todos los datos se obtuvieron del sistema de información de atención primaria (OMI), en tablas de datos anónimas salvaguardando en todo momento la confidencialidad de los mismos.

Resultados

Se analizaron finalmente 153 pacientes de la muestra seleccionada debido a 17 pérdidas, por no estar registrados en sus historias datos imprescindibles para el estudio.

Del total de los pacientes diabéticos analizados, el 56,9% (IC95%: 49,1-64,8) eran varones, con una edad media de 67,8 años y de 73,2 años en las mujeres. Las características de la serie estudiada según el tipo de prevención cardiovascular (CV) se reflejan en la [tabla 1](#). De los 153 pacientes diabéticos tipo 2 estudiados, el 71,2% (IC95%: 63,8-78,1) no tenían enfermedad vascular, mientras que el 28,8% (IC95%: 20,8-35,1) presentaban EV previos. El porcentaje de cada EV queda reflejado en la [tabla 2](#).

Solamente el 44,4% (IC95%: 36,1-51,8) de los pacientes diabéticos seleccionados estaban adecuadamente antiagregados, según las recomendaciones de la ADA. Entre los que tienen antecedentes de EV, están bien antiagregados el 90,9% (IC95%: 85,2-94,7), mientras que solamente lo están 25,7% (IC95%: 18,1-31,8) de los diabéticos en prevención primaria, encontrando diferencias significativas.

En la [figura 1](#) se muestra la antiagregación de los diabéticos en función del EV sufrido.

Los pacientes no antiagregados son los que tienen un promedio de edad menor ($X=67,75$ años). En la [figura 2](#) se muestra la distribución de los grupos edad en función de la antiagregación.

Los pacientes diabéticos con 5 FRV están antiagregados de forma adecuada en un 50% ($p=0,273$) ([fig. 3](#)).

Valorando cada FRV por separado observamos que la mitad de los pacientes diabéticos hipertensos no están antiagregados, obteniendo un resultado significativo. ($p=0,034$). Tampoco están antiagregados el 54,3% de los dislipémicos, el 54,5% de los fumadores, el 25% de los que presentan

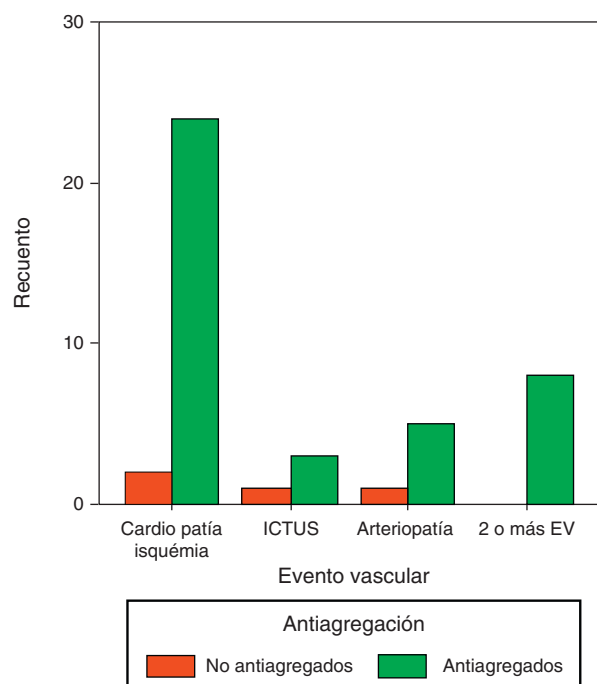


Figura 1 Antiagregación en función del evento vascular. EV: eventos vasculares.

microalbuminuria y, por último, el 41,7% de aquellos con historia familiar de ECV en edad precoz. En la [tabla 3](#) exponemos las características generales de los pacientes diabéticos según estén o no antiagregados.

Del total de la muestra, el 15% tenía, además de la diabetes, un único FRV. El 35,3% presentaba 2; 18,3% tenía 3; 21,6% tenía 4; y, por último, el 3,9% presentaba los 5 FRV analizados. Únicamente un 5,2% presentaba la DM como único FRV.

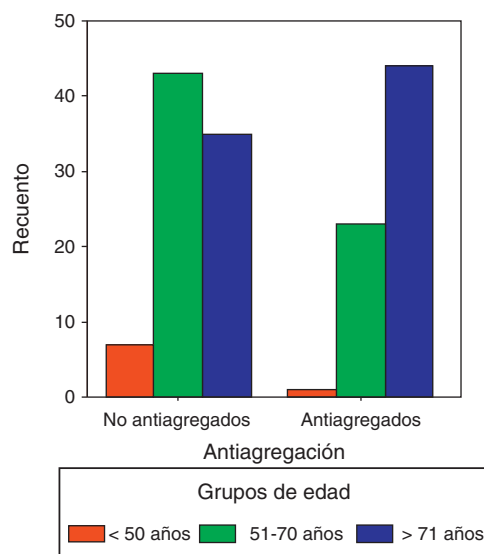


Figura 2 Distribución de los diferentes grupos de edad en función de la antiagregación.

Tabla 1 Características de los pacientes en función del tipo de prevención vascular

	Primaria (n = 109) – 71,2%	Secundaria (n = 44) – 28,8%	Total (n = 153)	p
<i>Edad</i>	68,41 (11,6)	74,45 (9,61)	70,15 (11,4)	0,001
<i>Sexo</i>				
Hombres	52,3%	68,2%	56,9%	0,104
<i>Factores de riesgo vascular</i>				
HTA	68,8%	75%	70,6%	0,557
Dislipemia	76,1%	76%	7,8%	1
Tabaquismo	21,1%	22,7%	21,6%	0,076
Albuminuria	5,5%	13,6%	7,8%	0,131
Historia Familiar	8,3%	6,8%	7,8%	1
<i>Antiagregación</i>				
Sí	25,7%	90,9%	44,4%	0,000
<i>Tipo de antiagregante</i>				
AAS	78,6%	67,5%	72,1%	0,000
Clopidogrel	14,4%	27,5%	22,3%	0,000
Trifusal	3,5%	0%	1,6%	0,000
Ticlopidina	3,5%	0%	1,6%	0,000
AAS + clopidogrel	0%	4,9%	3%	0,000
<i>Parámetros clínicos</i>				
PAS media	130,85 (12,9)	130,05 (20,5)	131,5 (15,46)	0,51
PAD media	75,83 (8,9)	74,82 (6,1)	75,5 (8,22)	0,425
cLDL media	10526 (31,1)	98,34 (34,6)	10327 (32,17)	0,254
HbA1c media	7,25 (1,68)	7,35 (1,43)	7,28 (1,61)	0,735

AAS: ácido acetilsalicílico; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.
Entre paréntesis, la desviación estándar.

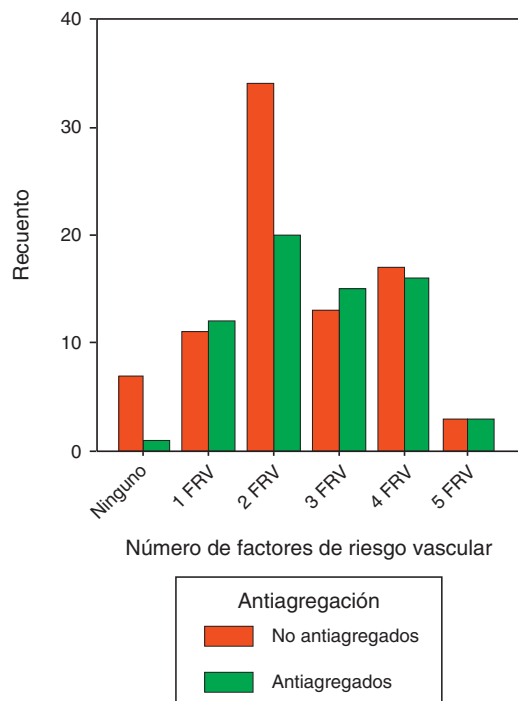


Figura 3 Distribución de la antiagregación en función del número de factores de riesgo vascular que presentan. FRCV: factores de riesgo vascular.

Discusión

En la muestra analizada destaca una mayor prevalencia de hombres, con una edad media menor que las mujeres y un mayor porcentaje en prevención primaria, siendo estos los de menor edad.

El FRV más frecuente es la dislipemia, seguida de la HTA. En otros artículos analizados, la aparición de HTA es muy superior a la del resto de los FRV^{15,16}, al contrario que en nuestro estudio. Existe un escaso porcentaje de pacientes que presentan historia familiar de enfermedad coronaria, lo que atribuimos a la recogida irregular de este dato en las historias. Los sujetos incluidos presentan de media 2 FRV, lo que unido a la DM, les confiere alto riesgo vascular.

Tabla 2 Porcentaje de tipos de eventos vasculares

	Frecuencia	Porcentaje	IC95%
Cardiopatía isquémica	26	59,1	51,2-66,7
Ictus	4	9,1	4,4-13,5
Arteriopatía	6	13,6	7,6-18,3
≥ 2 eventos vasculares	8	18,2	11,9-24
Total	44	100	

Tabla 3 Características generales de los pacientes en función de estar antiagregados o no

	Antiagregación n = 68	No antiagregación n = 85	Total n = 153	p
<i>Edad</i>	73,15 (9,58)	67,75 (12,15)	70,15 (11,37)	0,003
<i>Sexo</i>				
Hombres	63,2%	51,8%	56,9%	0,189
<i>Factores de riesgo vascular</i>				
HTA	79,4%	63,5%	70,6%	0,03
Dislipemia	77,9%	74,1%	75,8%	0,704
Tabaquismo	22,1%	21,2%	21,6%	0,275
Albuminuria	13,2%	3,5%	7,8%	0,084
Historia familiar	10,3%	5,9%	7,8%	0,084
<i>Parámetros clínicos</i>				
PAS media	131,06 (18,7)	131,84 (12,4)	131,5 (15,5)	0,77
PAD media	75,28 (7,97)	75,74 (8,46)	75,54 (8,22)	0,730
cLDL media	97,09 (33,5)	108,21 (30,3)	103,27 (32,17)	0,035
HbA1c media	7,21 (1,46)	7,34 (1,73)	7,28 (1,61)	0,602

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Entre paréntesis, la desviación estándar.

El EV más frecuente entre los diabéticos estudiados es la cardiopatía isquémica, seguida de la arteriopatía periférica.

Cuando se emplea tratamiento antiagregante, el AAS es el fármaco más usado.

Los resultados de este estudio muestran que existe una inadecuación a las recomendaciones de la ADA^{4,5,12} especialmente en la antiagregación en prevención primaria, resultados similares a los de otros estudios¹⁵⁻¹⁹ realizados en España. Cabe destacar el de Esmatjest et al.¹⁴, efectuado en población diabética de un centro de salud de Cataluña, donde encontramos porcentajes de antiagregación en prevención primaria aún más bajos que los obtenidos por nosotros, en torno al 14%. En un estudio realizado en diabéticos atendidos en una consulta de endocrinología de Toledo¹⁹, se ha obtenido un porcentaje de antiagregación del 38%, superior a lo descrito hasta ahora en la población española (en torno al 20-25%), aunque claramente bajo comparado con los porcentajes de antiagregación en prevención secundaria.

En nuestro estudio encontramos un 90,9% de sujetos antiagregados en prevención secundaria, similar a lo descrito en otros estudios españoles^{15,16,19}, así como en pacientes del UKPDS²⁰.

Esta paradoja de la utilización elevada de AAS en prevención secundaria y no en primaria puede ser debida a la controversia existente respecto a antiagregar a diabéticos sin EV previo, donde su utilidad presenta menor evidencia científica, frente a la eficacia claramente demostrada en prevención secundaria^{7,21}.

Varios metaanálisis^{7,22}, que analizan los resultados de los estudios más relevantes sobre prevención cardiovascular primaria y AAS, han demostrado que la antiagregación consigue una disminución significativa del riesgo de EV en diabéticos^{23,24}, aunque los resultados no son concluyentes ni homogéneos. Esto podría explicar que, a pesar de la evidencia científica existente, observemos en prevención primaria un empleo de antiagregantes tan escaso

(25,7% en nuestro estudio y similar al resto de los que hemos comparado^{15,16,19,25-27} e incluso más bajos^{14,18}).

Ante la escasa y no concluyente bibliografía al respecto para generalizar ampliamente el uso de AAS, se deberían realizar estudios exhaustivos a gran escala que demostraran los beneficios de la antiagregación en prevención primaria de diabéticos de nuestro medio, clarificando de esta manera las recomendaciones expuestas por la ADA y otras guías de práctica clínica, y si pudiera ser adecuando las recomendaciones a la realidad de nuestro entorno, una población española con un índice de riesgo vascular bajo en comparación con poblaciones anglosajonas.

Desde 2006 a 2011 el porcentaje de pacientes diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular que reciben tratamiento antiagregante, según las recomendaciones de la ADA²⁸, como estrategia de prevención secundaria no ha cambiado y es similar al 100%, con un nivel de evidencia A.

Sin embargo, en prevención primaria la ADA²⁸ ha modificado el grado de recomendación, disminuyendo el porcentaje de pacientes susceptibles de recibir antiagregación con AAS a medida que aumenta el cálculo del RCV necesario para la indicación, lo que hace discutible la indicación de antiagregación en esta población. El uso de AAS para la prevención primaria es razonable (con un nivel de evidencia C) para los adultos con DM y sin antecedentes de enfermedad vascular que se encuentran en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (RCV a 10 años > 10%) y que no tienen mayor riesgo de hemorragia. Los adultos diabéticos con mayor RCV incluyen la mayoría de los hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años que tienen uno o más de los siguientes factores adicionales de riesgo: tabaco, HTA, dislipemia, antecedentes familiares de ECV prematuros y albuminuria. El AAS no debería ser recomendado para la prevención de ECV en adultos con diabetes y bajo RCV (hombres menores de 50 años y mujeres menores de 60 años sin factores adicionales importantes de RCV o

con riesgo a 10 años < 5%), ya que los posibles efectos adversos de una hemorragia podrían contrarrestar los beneficios potenciales.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destacamos: tipo de diseño, escasez de fiabilidad del registro de algunos FRV y disminución de la validez externa del estudio por estar referido a un único centro asistencial.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Costa B, Franch J. Impact of the American Diabetes Association diagnosis criteria on high - risk Spanish population. IGT Research Group. Impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;46:75-81.
- Goday A. Epidemiología de la diabetes y de sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Persell SD, Baker DW. Aspirin use among adults with diabetes: recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med.* 2004;164:2492-9.
- Haggerty SD, Cerulli J, Zeolla MM, Cottrell JS, Weck MB, Faragon JJ. Community pharmacy Target Intervention Program to improve aspirin use in persons with diabetes. *J AM Pharm Assoc.* 2005;45:17-22.
- American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S72-3.
- 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.
- Hennekens CH, Dyken JL, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1997;96:2751-3.
- Pueyo G, Elosua R. Metaanálisis de la evidencia científica sobre la utilidad de la toma esporádica de Ácido acetilsalicílico en la prevención de la enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc).* 2002;118:166-9.
- American Diabetes Association. Standard in Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:54-42.
- Documento 2005 de Consenso entre varias Sociedades Científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Rev Clin Esp.* 2005;205 Supl 4:11-22.
- Rolka DB, Fagot-Campagna A, Narayan KM. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2001;24:197-201.
- Bueno H. Infrautilización del ácido acetilsalicílico en la prevención cardiovascular del paciente con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2004;122:101-3.
- Esmatjes E, Castell C, Franch J, Puigcriol E, Hernaez R. Consumo de ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2004;122:96-8.
- Sicras Mainar A, Navarro Artieda R. Use of aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in an ambulatory care setting in Spain. *BMC Family Practice.* 2007;8:60.
- Raméntol S, Pujol V, León de la Fuente M. Adecuación de la prescripción de antiagregantes plaquetarios a pacientes diabéticos tipo 2 según los criterios de la ADA 2003. *Aten Primaria.* 2006;38, 413-413.
- Ayala Viguera L, López Navarro MM. Cómo antiagregamos a nuestros diabéticos. *Aten Primaria.* 2005;36 Suppl 1:117-52.
- López J, Escudero S. Empleo de antiagregantes en la prevención primaria y secundaria cardiovascular del diabético en el medio urbano y rural del área de León. *Aten Primaria.* 2002;31:361-5.
- Sastre Marcos J, Familiar Casado C. Control de factores de riesgo cardiovascular y utilización de antiagregación plaquetaria en pacientes con diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:76-82.
- 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.* 1998;352:837-57.
- Hennekens CH, Knatterud GL, Pfeffer MA. Use of aspirin to reduce risks of cardiovascular disease in patients with diabetes. Clinical and research challenges. *Diabetes Care.* 2004;27:2752-4.
- 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.* 2001;85:265-71.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med.* 1989;321:129-35.
- Hayden M, Pignone M, Philips 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.
- Ruiz Durante MP, Vazquez Castañón MT. Infrautilización de los antiagregantes plaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular. *Aten Primaria.* 2006;37:301-2.
- Castillo Barrero J. Consumo de Ácido acetilsalicílico en pacientes con diabetes mellitus en un centro de salud rural. *Medicina de Familia.* 2004;5:162-3.
- Short D, Frischer M, Bashford J. Why are eligible patients not prescribed aspirin in primary care? A qualitative study indicating measures for improvement. *BMC Family Practice.* 2003;4:9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-20.