

Tratamiento antitrombótico en diabéticos con síndrome coronario agudo

Antonio Fernández-Ortiz, David Vivas y Juan C. García-Rubira

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid. España.

Los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo (SCA) tienen mayor reactividad plaquetaria y mayor riesgo de sufrir eventos clínicos a corto y largo plazo en comparación con los no diabéticos. Mientras que la aspirina en diabéticos con SCA parece funcionar igual que en los no diabéticos, el clopidogrel tiene menor efecto inhibitorio en las plaquetas de los pacientes diabéticos. La utilización en fase aguda de potentes antiagregantes como los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa se ha mostrado especialmente eficaz en los diabéticos con SCA, y también con la doble antiagregación con aspirina más prasugrel se ha demostrado mayor beneficio comparado con aspirina más clopidogrel en los diabéticos. Entre tanto, el desarrollo de otros agentes antiplaquetarios dirigidos contra nuevas dianas en la plaqueta servirá para contrarrestar parte de los múltiples factores de la hiperactividad plaquetaria presente en los diabéticos con SCA.

Palabras clave: Diabetes. Síndrome coronario agudo. Antiplaquetarios.

Antithrombotic Treatment in Diabetics with Acute Coronary Syndrome

Diabetic patients with acute coronary syndrome exhibit increased platelet reactivity and are at a greater risk of experiencing a cardiovascular event over both the short and long term than nondiabetics with the syndrome. Whereas aspirin appears to function similarly in diabetics with acute coronary syndrome as in nondiabetics, clopidogrel has less of an inhibitory effect on platelets in diabetic patients. The use of powerful antiplatelet agents, such as glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, during the acute phase has been shown to be particularly effective in diabetics with the syndrome. In addition, dual antiplatelet therapy with aspirin and prasugrel has demonstrated greater benefits in diabetics than aspirin plus clopidogrel. Meanwhile, the development of alternative antiplatelet agents with novel platelet targets will help to counteract some of the numerous factors responsible for the platelet hyperreactivity seen in diabetic patients with acute coronary syndrome.

Key words: Diabetes. Acute coronary syndrome. Antiplatelet drugs.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una seria enfermedad marcada por un elevado riesgo de complicaciones agudas y crónicas que disminuyen la calidad y la esperanza de vida de los pacientes que la sufren. En todo el mundo, se estima que existen más de 180 millones de diabéticos y se prevé que este número se duplique en las próximas dos décadas¹. En España hay más de 2,5 millones de diabéticos y la previsión para los próximos años es de incrementos similares². Cuando a un individuo se le diagnostica diabetes, su expectativa de vida se reduce hasta un 30% y, en la mayoría de los casos, la causa de la muerte va a estar relacionada con una enfermedad cardiovascular, especialmente con la coronaria. De hecho, el riesgo que tienen los diabéticos de sufrir un

evento cardiovascular es al menos de 2 a 4 veces superior al riesgo en los no diabéticos³. Además, cuando este evento es un síndrome coronario agudo (SCA), el curso hospitalario en los diabéticos va a ser peor y el riesgo de complicaciones, mayor que en los no diabéticos⁴.

Esta estrecha relación entre diabetes y enfermedad cardiovascular se explica en parte porque los cambios metabólicos propios de la diabetes causan un estado de activación endotelial, activación plaquetaria e hipercoagulabilidad que altera la homeostasis vascular hacia condiciones proinflamatorias y protrombóticas ideales para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica^{5,6}. La trascendencia clínica de estas alteraciones ha quedado bien patente en estudios que muestran que a pesar del tratamiento antiagregante los diabéticos con mayor reactividad plaquetaria tienen un riesgo hasta 3 veces superior de sufrir eventos cardiovasculares a largo plazo en comparación con los diabéticos con menor reactividad plaquetaria⁷. Por todo ello, ya desde el año 2002 las Guías Europeas para el manejo de los SCA sin elevación del segmento ST

Correspondencia: Dr. A. Fernández-Ortiz.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.
Prof. Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. España.
Correo electrónico: afernandez.hcsc@salud.madrid.org

ABREVIATURAS

ADP: adenosindifosfato.

COX1: ciclooxigenasa 1.

GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa.

SCA: síndrome coronario agudo.

SCACEST: SCA con elevación del segmento ST.

SCASEST: SCA sin elevación del segmento ST.

(SCASEST)⁸ consideraron a los diabéticos como pacientes en alto riesgo, independientemente de que tuvieran o no otros marcadores de riesgo, y como tal se insistía ya en la importancia de utilizar en ellos todas las estrategias y todos los tratamientos disponibles para mejorar en lo posible su mal pronóstico. Siendo el tratamiento antiplaquetario uno de los pilares fundamentales en el manejo de los SCA, en este artículo se revisan las particularidades que en los diabéticos tienen los antiagregantes actualmente disponibles y aquellos con perspectivas de optimizar el tratamiento futuro de los pacientes diabéticos que sufren un SCA.

ASPIRINA

La aspirina inhibe de forma irreversible la actividad de la COX1 en las plaquetas e interfiere así con el metabolismo del ácido araquidónico y la producción de sustancias proagregantes, como el tromboxano A₂. La aspirina es el tratamiento antitrombótico más universalmente empleado en todas las formas de enfermedad cardiovascular. En los diabéticos, la utilización de aspirina en prevención primaria es todavía controvertida. La American Diabetes Association⁹ recomienda desde hace años la utilización de dosis bajas de aspirina (75-162 mg/día) para reducir el riesgo cardiovascular en diabéticos tipo 1 o 2 mayores de 40 años o en aquellos que tengan otros factores de riesgo asociados (historia familiar, hipertensión, tabaquismo, dislipemia o albuminuria).

Pero los resultados de estudios recientes, específicamente diseñados para contestar esta pregunta, como el JPAD¹⁰ y el POPADAD¹¹, no han sido concluyentes. En la población total del JPAD, el beneficio de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en diabéticos después de más de 4 años de seguimiento no fue significativo, aunque sí hubo beneficio en los mayores de 65 años y también en la reducción general de infartos e ictus mortales, que eran objetivos secundarios del ensayo¹⁰. En prevención secundaria, la aspirina en diabéticos funciona igual que en los no diabéticos. En los más de 4.500 pacientes diabéticos incluidos en el Estudio

Colaborativo de Antitrombóticos (ATC)¹², la recurrencia de eventos cardiovasculares se redujo de un 23,5% en el grupo control a un 19,3% en el grupo tratado con aspirina ($p < 0,001$) y de un 17,2 a un 13,7% en los aproximadamente 42.000 pacientes no diabéticos ($p < 0,00001$), lo que supone una reducción de 42 eventos cardiovasculares por cada 1.000 diabéticos tratados y de 35 cada 1.000 pacientes no diabéticos tratados con aspirina. Entonces, al igual que en los no diabéticos, la recomendación en diabéticos con SCA es iniciar el tratamiento con una dosis de 250 a 300 mg de aspirina sin recubrimiento entérico y continuar indefinidamente con 75 a 150 mg diarios de aspirina.

CLOPIDOGREL

El clopidogrel es una tienopiridina que actúa inhibiendo de forma irreversible el receptor P2Y₁₂ para el ADP en la superficie plaquetaria. En el estudio CAPRIE¹³, el clopidogrel comparado con la aspirina fue más eficaz en la prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad vascular periférica, ictus o infarto de miocardio previo y, además, esta ventaja del clopidogrel fue más evidente entre los pacientes diabéticos¹⁴. Pero sobre todo es la combinación de aspirina más clopidogrel (doble antiagregación) lo que se ha demostrado más eficaz respecto a la aspirina sola en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con SCASEST, como quedó bien patente en el estudio CURE¹⁵. En el subgrupo de diabéticos del estudio CURE (2.840 de los 10.000 pacientes incluidos), la incidencia de eventos cardiovasculares al año de seguimiento fue mucho más alta que en los no diabéticos y, aunque la doble antiagregación redujo el número de eventos respecto a la aspirina en los diabéticos, esta diferencia no alcanzó significación estadística, de tal forma que en el ensayo CURE el mayor beneficio de la doble antiagregación se obtuvo fundamentalmente entre los pacientes no diabéticos. También se ha probado la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en pacientes con enfermedad vascular conocida o pacientes con múltiples factores de riesgo (prevención primaria) en el estudio CHARISMA¹⁶. Entre los diabéticos sin enfermedad vascular conocida incluidos en el CHARISMA (2.655 de los 15.603 pacientes), la doble antiagregación no fue más beneficiosa que la aspirina sola.

Limitaciones de la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel en diabéticos

Los pacientes diabéticos presentan una inhibición plaquetaria menor con la doble antiagregación que los pacientes no diabéticos, y son sobre todo los

diabéticos que requieren insulina los que peor responden al tratamiento^{17,18}. En todas las listas de factores determinantes de una escasa respuesta al tratamiento antiagregante aparece reiteradamente la diabetes. Tanto para la aspirina como para el clopidogrel, la prevalencia de individuos con «resistencia» o escasa respuesta al tratamiento antiagregante es muy variable de unos estudios a otros y depende de las definiciones utilizadas, las pruebas para medir la función plaquetaria, las dosis del fármaco administradas o las poblaciones estudiadas. Cuando se utiliza una prueba específica para valorar directamente el efecto de la aspirina en la COX1, tanto en diabéticos como en no diabéticos, se encuentra un bloqueo prácticamente completo de la actividad de esta enzima¹⁹. A pesar de esto, la reactividad plaquetaria en los diabéticos tratados con aspirina persiste más elevada que en los no diabéticos, y esto se debe a la sobreestimulación de otras vías de activación plaquetaria no afectadas por la aspirina en los diabéticos, aspecto que se comprueba utilizando otros tests de función plaquetaria no específicos de la COX1²⁰.

Por otro lado, parece que los diabéticos sí presentan específicamente peor respuesta al clopidogrel debido a factores diversos, como una resistencia a la insulina en las propias plaquetas que reduciría los efectos inhibitorios que la insulina tiene en ellas; una mayor exposición al ADP en las plaquetas; el aumento en la concentración de calcio intraplaquetaria o el incremento del recambio plaquetario descrito en diabéticos²¹⁻²³. Estudios realizados en pacientes con diabetes tipo 2 han demostrado además que, aun con mayor reactividad plaquetaria respecto a los no diabéticos, los diabéticos siguen presentando una importante variabilidad interindividual en la respuesta al doble tratamiento antiagregante y, lo que es más importante, los diabéticos en que persiste la mayor reactividad plaquetaria tienen un riesgo hasta 3 veces superior de sufrir eventos aterotrombóticos en el seguimiento⁷.

Para mejorar la respuesta al clopidogrel en diabéticos se ha probado la utilización de dosis más altas de clopidogrel. Así, el estudio OPTIMUS²⁴ mostró que utilizando 150 mg al día de clopidogrel se consigue aumentar el grado de inhibición plaquetaria en los diabéticos, pero persiste una importante variabilidad y un número todavía significativo de pacientes con escasa inhibición plaquetaria. Desde el punto de vista del beneficio clínico, el uso de 150 mg diarios de clopidogrel durante 1 semana en pacientes con SCA no fue superior a las dosis estándar en el recientemente publicado estudio CURRENT OASIS 7²⁵, aunque no disponemos de los datos del subgrupo de diabéticos en este ensayo.

PRASUGREL

El prasugrel es una tienopiridina de tercera generación que se administra por vía oral y que, al igual que el clopidogrel, debe sufrir una biotransformación hepática antes de ejercer su efecto, el bloqueo irreversible del receptor P2Y₁₂ en las plaquetas. El prasugrel tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico más favorable que el clopidogrel. La conversión del prasugrel en su metabolito activo es más eficiente y resulta en una inhibición plaquetaria más rápida, potente y predecible y con menor variabilidad interindividual que el clopidogrel, incluso cuando se compara con dosis altas de este²⁶.

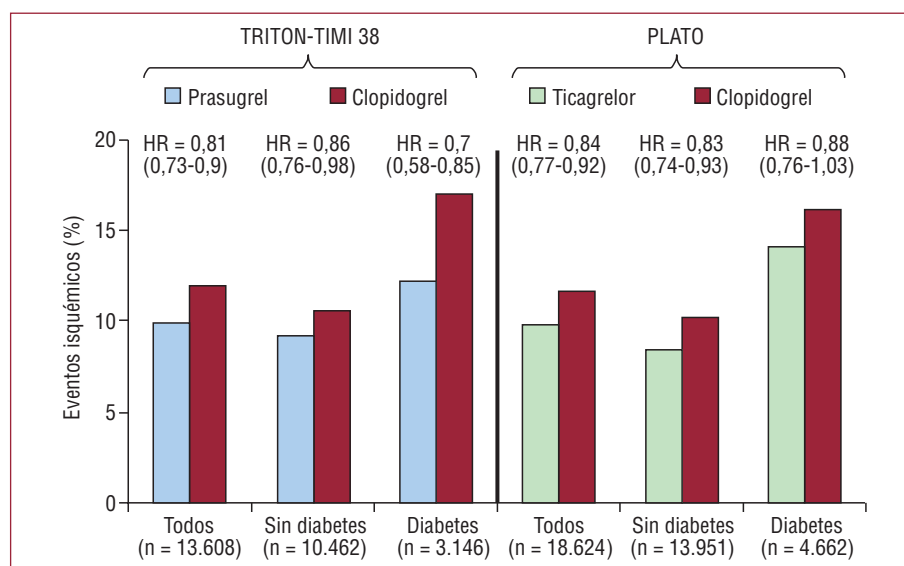
Los beneficios clínicos del prasugrel en pacientes con SCA han quedado bien demostrados en el estudio TRITON-TIMI 38²⁷. En este ensayo se incluyó a 3.146 diabéticos, de los que 776 recibían tratamiento con insulina. El prasugrel, comparado con clopidogrel, redujo la incidencia de eventos cardiovasculares en los diabéticos (el 12,2 y el 17%; *hazard ratio* [HR] = 0,7; $p < 0,001$) y también en los no diabéticos (el 9,2 y el 10,6%; HR = 0,86; $p = 0,02$; para la interacción, $p = 0,09$)²⁸. Este mayor beneficio del prasugrel se observó tanto en los diabéticos tratados con insulina (el 14,3 y el 22,2%; HR = 0,63; $p = 0,009$) como en los no tratados con insulina (el 11,5 y el 15,3%; HR = 0,74; $p = 0,009$) (fig. 1). De forma no poco sorprendente, las hemorragias no aumentaron con prasugrel respecto a clopidogrel en los diabéticos (el 2,5 y el 2,6%, respectivamente; HR = 1,06; $p = 0,81$), lo que arrojó un beneficio neto para el prasugrel respecto al clopidogrel significativamente mayor en los diabéticos (el 14,6 y el 19,2%; HR = 0,74; $p = 0,001$) que en los no diabéticos (el 11,5 y el 12,3%; HR = 0,92; $p = 0,16$; para la interacción, $p = 0,05$). Se ha aprobado recientemente el uso clínico de prasugrel y los datos del TRITON-TIMI 38 hacen que se presente como un tratamiento especialmente eficaz en los diabéticos con SCA tratados con una estrategia invasiva.

TICAGRELOR

El ticagrelor es un agente no tienopiridínico bloqueador del receptor P2Y₁₂ que se administra también por vía oral y tiene una acción directa sobre el receptor plaquetario, es decir, no precisa de metabolización previa para ejercer su acción. Al igual que el prasugrel, el ticagrelor tiene un efecto antiplaquetario más rápido, potente y predecible y con menor variabilidad interindividual que el clopidogrel; por ello, debería ser también un fármaco especialmente atractivo para utilizar en los pacientes diabéticos con SCA.

Los beneficios clínicos del ticagrelor en pacientes con SCA han quedado bien patentes en el estudio

Fig. 1. Incidencia de eventos isquémicos (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o ictus) durante el seguimiento de la población total y los subgrupos con y sin diabetes de pacientes incluidos en los estudios TRITON-TIMI 38 y PLATO^{29,32}. HR: hazard ratio.



PLATO²⁹, que incluyó a 4.662 diabéticos, de los que 1.036 recibían tratamiento con insulina. En los diabéticos, la reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares (el 14,1% con ticagrelor y el 16,2% con clopidogrel; HR = 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,76-1,03) (fig. 1) o en la mortalidad total (el 7 y el 8,7%; HR = 0,82; IC del 95%, 0,77-1,01) y la tasa de hemorragias (el 14,1 y el 14,8%; HR = 0,95; IC del 95%, 0,81-1,12) coincidían con los resultados generales del estudio, aunque sin alcanzar diferencias significativas en ninguna de las comparaciones mencionadas³⁰. En este estudio se predefinió también un análisis de los beneficios del ticagrelor en función de concentraciones de glucos-hemoglobina (HbA_{1c}) en el momento de la inclusión; en este caso, el ticagrelor, en comparación con el clopidogrel, redujo de forma significativa la tasa de eventos cardiovasculares (el 11,4 y el 14,2%; HR = 0,8; IC del 95%, 0,7-0,91) y la mortalidad (el 5,6 y el 7,4%; HR = 0,78; IC del 95%, 0,65-0,93) en los pacientes con cifras de HbA_{1c} por encima del valor medio (6%) y sin un incremento significativo en la tasa de hemorragias (el 12,3 y el 12,6%; HR = 0,98; IC del 95%, 0,86-1,12)³⁰.

En el estudio PLATO, al igual que en el TRITON-TIMI 38, se confirma el mayor riesgo de eventos tanto isquémicos como hemorrágicos en la población diabética con SCA y, consecuentemente, una mayor mortalidad a pesar de una más que aceptable adherencia a las guías clínicas de ambos estudios. Con la utilización de prasugrel en los diabéticos del estudio TRITON-TIMI 38 se consiguió reducir la tasa de eventos (muerte cardiovascular, infarto o ictus) en un 4,8% (el 30% de reducción relativa), mientras que con el ticagrelor en los diabéticos del PLATO esta reducción fue del 2,1% (el

23% en términos relativos) y no alcanzó significación estadística. Aunque, al igual que en el TRITON-TIMI 38, en el estudio PLATO no hubo una interacción significativa entre el beneficio en la reducción de eventos isquémicos y la presencia o no de diabetes, los pacientes con valores de HbA_{1c} por encima de la media consiguieron una reducción en la tasa de eventos cardiovasculares con ticagrelor del 2,8% (el 20% en términos relativos) que fue estadísticamente significativa.

Hay que tener en cuenta que se trata de dos estudios con metodologías diferentes en cuanto a la valoración de eventos (sobre todo infartos y hemorragias) y, por lo tanto, las comparaciones entre los resultados de ambos han de hacerse con mucha cautela. Aun así, es tentador pensar que las diferencias observadas, sobre todo en infartos, puedan deberse en parte a la mayor dosis de carga de clopidogrel utilizada en los pacientes asignados a clopidogrel en el PLATO o al pretratamiento con clopidogrel en la mitad de los pacientes asignados a ticagrelor en ese estudio. En cualquier caso, el uso clínico del ticagrelor está todavía pendiente de aprobación por las autoridades sanitarias y, después, hay que definir su lugar en una nueva edición de las guías clínicas de manejo de los SCA.

INHIBIDORES DE LA GPIIb/IIIa

Los inhibidores de la GPIIb/IIIa son potentes antiagregantes que actúan impidiendo la unión del fibrinógeno al receptor de GPIIb/IIIa de la membrana plaquetaria y bloquean así la vía final común de la agregación plaquetaria. Actualmente se comercializan tres agentes anti-GPIIb/IIIa: abiciximab, tirofiban y eptifibatida. Los tres se admi-

nistran por vía intravenosa durante la fase aguda de los SCA y por cortos periodos (horas o días). Los anti-GPIIb/IIIa se utilizan añadidos a la doble antiagregación y su mayor eficacia se ha demostrado en pacientes con SCASEST, especialmente en los pacientes con más alto riesgo manejados con intervencionismo coronario precoz y en los pacientes con SCACEST manejados con angioplastia primaria. Su principal efecto adverso es el peligro de hemorragias, sobre todo de tipo mucocutáneo o en el lugar de la punción arterial del cateterismo. Ocasionalmente, las hemorragias pueden ser graves, por lo que su uso debe restringirse en pacientes con alto riesgo de sangrado.

Aunque no existen estudios específicos con anti-GPIIb/IIIa en pacientes diabéticos con SCA, la utilización de estos agentes en diabéticos se ha valorado en un análisis combinado que incluyó los subgrupos de diabéticos procedentes de los seis ensayos más importantes con anti-GPIIb/IIIa en SCASEST³¹. En total se incluyó a 6.458 pacientes diabéticos con SCASEST, que corresponden al 22% del total de pacientes incluidos en los diferentes ensayos. Con la cautela propia en la interpretación de los resultados de este tipo de análisis, se consiguió demostrar que la utilización de un anti-GPIIb/IIIa en los pacientes diabéticos se asocia a una reducción significativa en la mortalidad a los 30 días de un 6,2 a un 4,6% (OR = 0,74; IC del 95%, 0,59-0,92; $p = 0,007$). Este beneficio fue incluso mayor en el subgrupo de 1.279 diabéticos tratados con angioplastia coronaria durante el ingreso hospitalario inicial. En este subgrupo, la utilización de un anti-GPIIb/IIIa redujo la mortalidad a los 30 días de un 4 a un 1,2% ($p = 0,002$).

Aunque se ha criticado la validez actual de estos resultados porque esos ensayos se realizaron antes de la incorporación plena del clopidogrel en el manejo de los SCA, estudios más recientes como el ISAR-REACT³² muestran claramente el beneficio de utilizar un anti-GPIIb/IIIa (abciximab) en pacientes con SCASEST manejados con angioplastia coronaria y pretratados con 600 mg de clopidogrel antes de la intervención. En ese ensayo, el beneficio del tratamiento con abciximab se observó en todos los subgrupos, incluido el de los diabéticos. De acuerdo con esto, las últimas ediciones de las guías clínicas continúan recomendando la utilización precoz de un anti-GPIIb/IIIa en los pacientes con un SCA de alto riesgo, y especialmente en los diabéticos^{33,34}.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Después de los malos resultados con cangrelor, un análogo del ATP antagonista reversible del receptor $P2Y_{12}$ que se administra por vía intravenosa

y con un inicio de acción muy rápido^{35,36}, se esperan los resultados del elinogrel, otro nuevo inhibidor del $P2Y_{12}$ de acción directa y reversible que puede administrarse por vía oral o intravenosa³⁷. Actualmente están en marcha varios ensayos clínicos para valorar la eficacia clínica y el perfil de seguridad con diferentes dosis de elinogrel y en diferentes poblaciones, incluidos los diabéticos.

Entre tanto, están en desarrollo clínico varios agentes dirigidos a otras dianas terapéuticas diferentes de la COX1 o el receptor $P2Y_{12}$ de las plaquetas, con el fin de contrarrestar parte de los múltiples factores de la hiperactividad plaquetaria presentes en los diabéticos. En esta dirección y puesto que la trombina es un potente agonista plaquetario cuya generación está precisamente aumentada en los diabéticos, existen varios antagonistas de los receptores plaquetarios para la trombina PAR1 desarrollados para utilizarse en pacientes con problemas cardiovasculares. De ellos, el más avanzado en su desarrollo clínico es el vorapaxar (SCH 530348), un bloqueador de los receptores plaquetarios para la trombina que se administra por vía oral³⁸. Con este agente está en marcha el estudio TRACER³⁹, un estudio multicéntrico de fase III con 10.000 pacientes con SCASEST en el que, basado en el tratamiento estándar con la combinación de aspirina más clopidogrel, se compara la eficacia y la seguridad de vorapaxar frente a placebo durante un periodo de al menos 12 meses de tratamiento. Con la utilización de este fármaco, se abre una nueva diana terapéutica que pretende conseguir una inhibición plaquetaria mayor y más constante, sin aumentar el riesgo de sangrados. Finalmente, se encuentran en fase de estudio preclínico diversos agentes dirigidos a otras dianas terapéuticas en la plaqueta como, por ejemplo, el receptor del tromboxano o los inhibidores de la adhesión plaquetaria. El papel que cualquiera de estos nuevos agentes pueda tener en los pacientes diabéticos con SCA está por dilucidar.

CONCLUSIONES

Los pacientes diabéticos que sufren un SCA tienen mayor reactividad plaquetaria y tienen más riesgo de sufrir eventos clínicos a corto y largo plazo que los no diabéticos. Afortunadamente, aun los pacientes diabéticos con mayor riesgo reciben también mayor beneficio de muchos de los tratamientos actualmente disponibles para el SCA, como los potentes anti-GPIIb/IIIa o los nuevos bloqueadores de los receptores $P2Y_{12}$ como el prasugrel. Además, el desarrollo de agentes antiplaquetarios dirigidos a nuevas dianas servirá para contrarrestar parte de los múltiples factores de la hiperactividad plaquetaria presentes en los diabéticos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
2. Rojo G. Estudio epidemiológico de la diabetes en España (di@bet.es). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/boletinAgencia/boletin7/diabetes.pdf>
3. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation*. 2000;102:1014-9.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
5. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost*. 2004;2:1282-91.
6. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-5.
7. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23:1809-40.
9. American Diabetes Association: Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S72-3.
10. 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 (JPAD). *JAMA*. 2008;300:2134-41.
11. 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.
12. Antithrombotic Trialists' Collaboration (ATC). Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
13. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
14. 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.
15. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). 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.
16. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events (CHARISMA). *N Engl J Med*. 2006;354:1706-17.
17. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, Costa MA, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:298-304.
18. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes*. 2006;55:780-4.
19. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suárez TA, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes*. 2007;56:3014-9.
20. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:38-43.
21. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, Gorter G, Van Haefen TW, Heemskerk JW, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Vasc Biol*. 2006;26:417-22.
22. Ferreira IA, Eybrechts KL, Mocking AI, Kroner C, Akkerman JW. IRS-1 mediates inhibition of Ca²⁺ mobilization by insulin via the inhibitory G-protein Gi. *J Biol Chem*. 2004;279:3254-64.
23. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Macaya C, Bass TA, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1505-16.
24. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized comparison of a high clopidogrel maintenance dose in patients with diabetes mellitus and coronary artery disease. Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation*. 2007;115:708-16.
25. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, et al, for the CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363:930-42.
26. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation*. 2007;116:2923-32.
27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo L, Gottlieb S, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15.
28. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FWA, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the TRITON-TIMI 38 trial. *Circulation*. 2008;118:1626-36.
29. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al, for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57.
30. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al; for the PLATO study group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and

- diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010 Aug 29 [Epub ahead of print].
31. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:2767-71.
32. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1531-8.
33. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271-306.
34. Unstable angina and NSTEMI: the early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Clinical Guideline 94. London: National Clinical Guidelines Centre at The Royal College of Physicians; 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG94>
35. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2318-29.
36. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, Stone GW, McNulty S, Montalescot G, et al; CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med*. 2009;361:2330-41.
37. Ueno M, Rao SV, Angiolillo DJ. Elinogrel: pharmacological principles, preclinical and early phase clinical testing. *Future Cardiol*. 2010;6:445-53.
38. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31:17-28.
39. TRA*CER Executive and Steering Committees. The Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRA*CER) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2009;158:327-34.