



Diabetes y trombosis

Juan Muntaner*

Unidad Coronaria Centro Modelo de Cardiología-Tucumán-Argentina. Facultad de Medicina-Universidad Nacional de Tucumán

PALABRAS CLAVE

Diabetes; Trombosis;
Aterosclerosis;
Argentina.

Resumen La diabetes es una enfermedad con elevada morbimortalidad. Una aterosclerosis agresiva y gran carga trombotica contribuyen a este proceso. La disfunción endotelial por la hiperglucemia y factores de riesgo asociados acentúan el desarrollo de aterosclerosis, y predispone a mayor carga trombotica. La resistencia a insulina y la disglucemia producen exacerbación del sistema de coagulación, hipofibrinólisis e hiperactividad plaquetaria. Las drogas hipoglucemiantes tienen efecto sobre estos sistemas. Los fármacos antiplaquetarios tienen respuestas disimiles en diabéticos. Nuevas estrategias y drogas están en investigación en el manejo de la trombosis en estos pacientes.

KEYWORDS

Diabetes; Thrombosis;
Atherosclerosis;
Argentina.

Diabetes and Thrombosis

Abstract Diabetes is a disease with high morbidity and mortality. An aggressive atherosclerosis and large load of thrombus contribute to this process. Endothelial dysfunction by hyperglycemia and associated risk factors emphasize the development of atherosclerosis, and predisposes to greater thrombotic burden. Insulin resistance and dysglycemia produce exacerbation in coagulation system, hypofibrinolysis, and platelet hyperactivity. The hypoglycemic drugs have an effect on these systems. Antiplatelet drugs have different responses in diabetics, new strategies and drugs are under investigation in the management of thrombosis in these patients.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La *diabetes mellitus* (DBT) es un desorden metabólico caracterizado por hiperglucemia crónica, trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, por

defectos en la secreción y/o acción de la insulina¹. El número de personas con diabetes en el planeta en 2012 llegó a 371 millones, según cifras del 5° Atlas de Diabetes publicado por la Federación Internacional de Diabetes².

*Autor para correspondencia: Laprida 554. San Miguel de Tucumán, CP. 4000, Tucuman-Argentina.
Correo electrónico: jmuntaner@yahoo.com (J. Muntanera).

Desarrollo de aterosclerosis (ATC) y diabetes

La aterotrombosis es la causa más importante de morbimortalidad en la población general y está exacerbada en diabéticos³. La presencia de múltiples factores de riesgo, en pacientes con diabetes, intervienen en el desarrollo de aterosclerosis y la carga trombótica⁴.

La hiperglucemia estimula la adhesión y migración de monocitos⁵, incrementa el estrés oxidativo y activa el Factor Nuclear $\kappa\beta$ (por sus siglas en inglés *Nuclear Factor* $\kappa\beta$: NF- $\kappa\beta$), que inician la cascada inflamatoria⁶, y produce denudación endotelial por apoptosis. Los niveles circulantes de células endoteliales (CE) están elevados en la DBT⁷, las micropartículas circulantes tienen una potente actividad procoagulante⁸. Las células progenitoras endoteliales (CEP) circulantes contribuyen a la reparación de la capa CE⁹. Los pacientes con DBT presentan menor número de CEP's circulantes, lo cual induce un desarrollo más agresivo de ATC¹⁰. La ATC y DBT son enfermedades inflamatorias crónicas¹¹⁻¹².

Trombosis y diabetes

La DBT produce un estado protrombótico por alteraciones en los factores de coagulación, sistema fibrinolítico y plaquetas. La glucosa y la insulina desempeñan su papel en la patogénesis de este estado. Disfunción endotelial y trombosis: la disfunción endotelial es común en la DBT; el estrés oxidativo disminuye la formación de óxido nítrico (ON) y con ello su capacidad antitrombótica y vasodilatadora.

Estado de la coagulación

La generación de trombina está aumentada en la DBT y se relaciona con un mal control metabólico¹³⁻¹⁴. El factor tisular (FT) activa la coagulación por el complejo FT + FVIIa. En la DBT la expresión del FT por las CE está estimulada por inflamación de bajo grado, modulados por glucosa e insulina, que aumentan la actividad del FT¹⁵. La hipofibrinólisis en la DM2 se debe a que la hiperglucemia glicosila el fibrinógeno (Fg) que afecta la estructura del coágulo, siendo resistente a la degradación por plasmina, y a los niveles elevados de PAI-1. Esta hipofibrinólisis ya es detectada en pacientes intolerantes a la glucosa (ITG), cuando las concentraciones sanguíneas de dímero-D, fibrinógeno y PAI-1 fueron significativamente superiores en pacientes con ITG. Esto sugiere que el estado protrombótico precede al diagnóstico de DBT¹⁶.

Activación plaquetaria

En la DBT existe un aumento de la reactividad plaquetaria, por glicosilación de proteínas plaquetarias, deficiencia de insulina, y trombopoyesis acelerada. Las plaquetas expresan una disminución en la sensibilidad a los agentes naturales antiagregantes, (ON y prostaciclina (PGI₂)). La hiperglucemia produce alteraciones en la membrana celular dando lugar a una mayor expresión de receptores (ejemplo: GpIIb /IIIa)¹⁷. El recambio acelerado se manifiesta por un mayor número de plaquetas reticuladas circulantes, más grandes y reactivas¹⁸.

Modulación de la trombosis en la DBT

Agentes hipoglucemiantes y su efecto sobre la trombosis: en general, la metformina restaura la función endotelial¹⁹,

reduce los niveles de FVII y PAI-1, e interfiere con la actividad de FXIII. De las sulfonilureas se sabe poco sobre su papel en la modulación de la trombosis; la glipizida disminuye los niveles de PAI-1, y mejora la fibrinólisis²⁰. Tiazolidinedionas (TZD): activan los receptores (PPAR) y reducen FVII, fibrinógeno y PAI-1. Gliptinas: se ha demostrado que tanto el GLP-1 nativo y el análogo GLP-1 liraglutida atenúan TNF α y PAI-1. Insulina: el tratamiento con infusión continua se asocia con un aumento de porosidad de la fibrina²¹. Un mejor control de la glucosa en la DM2 se sabe reduce que el riesgo de eventos microvasculares. Hay una continua incertidumbre sobre su impacto en enfermedad macrovascular. En un análisis retrospectivo de 48,000 pacientes con DM2, los valores más bajos de HbA1c (<6.7%) tuvieron una mayor tasa de mortalidad²². En la evidencia disponible, debemos adquirir un enfoque multifactorial en el manejo del paciente con DBT²³.

Antiagregantes plaquetarios (AAP) y DBT

Los AAP han demostrado su eficacia tanto en prevención primaria como secundaria de eventos aterotrombóticos. *Aspirina* (AAS): el uso de AAS en prevención primaria (PP) de eventos cardiovasculares (CV) es controvertida en DBT. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el uso de dosis bajas de AAS (75-162 mg / día) en PP en pacientes con DBT con riesgo cardiovascular elevado²⁴. El beneficio de la AAS en SCA es claro, las guías indican a una dosis inicial de 162-325 mg seguida de una dosis diaria de 75-162 mg, que es también la dosis de mantenimiento en pacientes con DM2.

Antagonistas de los receptores P2Y12

Son fármacos inhibidores selectivos irreversibles de los receptores ADP/P2Y12, como las tienopiridinas; poseen actividad antiplaquetaria y por lo general su administración es vía oral; uno de los más empleados en pacientes con DBT es clopidogrel. En el estudio CAPRIE, se observó una reducción de eventos isquémicos en el grupo que recibió clopidogrel ($p = 0.043$)²⁵. El beneficio del tratamiento con clopidogrel en pacientes con DBT fue mayor vs grupo placebo (15.6% vs 17.7%, $p = 0.042$)²⁶. El uso de clopidogrel se debe considerar una terapia alternativa en pacientes diabéticos con intolerancia al AAS.

La eficacia de la doble antiagregación (DAPT) (AAS + clopidogrel) está recomendado en las guías para SCA, con ST y sin ST, y pacientes con angioplastia coronaria (APC). El CURRENT/OASIS 7, no mostró beneficio con el uso de doble dosis de AAS/clopidogrel. En el subgrupo de pacientes sometidos a APC ($n = 17.232$) dosis altas disminuyeron eventos isquémicos ($p = 0.036$). No hubo diferencias en la eficacia entre los pacientes con DBT con APC²⁷. Sin embargo, de manera similar a la AAS²⁸, la resistencia al clopidogrel está bien estudiada y varía debido a las definiciones utilizadas²⁹, varios mecanismos han sido implicados: disminución de la respuesta plaquetaria a la insulina, desregulación del metabolismo del calcio, la señalización positiva del receptor P2Y12, aumento en la exposición a ADP y aumento de la sustitución de plaquetas.

Prasugrel: esta tienopiridina de tercera generación es de inicio más rápido, produce mayor inhibición plaquetaria y menor variabilidad interindividual. TRITON-TIMI 38, en

13,608 pacientes con SCA sometidos a APC, prasugrel se asoció con una reducción significativa del punto final primario ($p < 0.001$), a expensas de un incremento en el riesgo de hemorragia mayor³⁰. El punto final primario se redujo significativamente con prasugrel en sujetos con DBT vs el grupo de control (12.2% vs 17.0%; $P < 0.001$).

El OPTIMUS-3 mostró que prasugrel produce una mayor inhibición plaquetaria en comparación con doble dosis de clopidogrel³¹. El estudio TRILOGY-ACS evaluó la eficacia de prasugrel en pacientes con SCA sin ST manejados clínicamente en 7,243 pacientes menores de 75 años, en el seguimiento medio no hubo diferencia en los 2 grupos de tratamiento clopidogrel /prasugrel ($p = 0.21$)³².

Ticagrelor: se administra por vía oral, inhibe directamente y en forma reversible el receptor P2Y₁₂; tiene un inicio más rápido y produce mayor inhibición de la agregación plaquetaria. El estudio PLATO en 18,624 pacientes con SCA mostró beneficios en el punto final primario a los 12 meses en el grupo ticagrelor ($p = 0.0001$), así como en mortalidad ($p = 0.001$) Este beneficio no se vio afectado por un aumento de hemorragia mayor (11.6% frente a 11.2%; $p = 0.43$), aunque el ticagrelor se asoció con una mayor tasa de hemorragia mayor no relacionada con cirugía de revascularización miocárdica (4.5% vs 3.8%; $p = 0.03$)³³. El análisis de DBT ($n = 4,662$) mostró una reducción no significativa del punto final primario [14.1% vs 16.2%, $P = NS$]³⁴.

Las estrategias futuras incluyen el uso de un tercer fármaco; se han propuesto como parte de la "triple terapia", cilostazol, inhibidores del receptor activado por proteasa-1 (PAR-1) y nuevos anticoagulantes orales. Su mayor beneficio en pacientes con DBT deberá ser valorado en estudios clínicos aleatorizados.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Klyver M, Berman S, Muntaner J. ¿Por qué y cómo deben los cardiólogos prevenir o retrasar la aparición de diabetes tipo 2? *Rev Fed Arg Card*. 2003;32:162-167.
- IDF Diabetes Atlas Update 2012. www.idf.org 2012.
- Muntaner J, Badimon J, Luciaridi H, et al. Paciente vulnerable: concepto. Métodos diagnósticos. En: Altman-Gurfinkel Ed. *Trombosis. Patología Cardiovascular*. Bs As. Akadia 2007. p. 23-74.
- Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. *Thromb J*. 2003;(1):1-11.
- Otsuka A, Azuma K, Lesaki T, et al. Temporary hyperglycaemia provokes monocyte adhesion to endothelial cells in rat thoracic aorta. *Diabetologia*. 2005;48(12):2667-2674.
- Piga R, Naito Y, Kokura S, et al. Short-term high glucose exposure induces monocyte-endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM-1 and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2007;193(2):328-334.
- McClung JA, Naseer N, Saleem M, et al. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA(1c). *Diabetologia*. 2005;48(2):345-350.
- Nomura S. Dynamic role of microparticles in type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(4):245-251.
- Werner N, Nickenig G. Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):257-266.
- Fadini GP, Boscaro E, de Kreutzenberg S, et al. Time course and mechanisms of circulating progenitor cell reduction in the natural history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1097-1102.
- Ross R. Mechanisms of disease. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
- Steven E, Jongsoo L, Allison B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801.
- Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1663-1669.
- Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, et al. Blood thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1307-1312.
- Breitenstein A, Tanner F, Lüscher T. Tissue factor and cardiovascular disease: quo vadis? *Circ J*. 2010;74(1):3-12.
- Lucas-Luciaridi H, Berman S, Chain S, et al. Determinación de marcadores séricos de trombosis e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombótico. *Arch Cardiol Mex*. 2012;82(1):1-6.
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476-1485.
- Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, et al. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2004;18(3):173-176.
- Sena CM, Matafome P, Louro T, et al. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *Br J Pharmacol*. 2011;163(2):424-437.
- Cefalu WT, Schneider DJ, Carlson HE, et al. Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2123-2128.
- Jörneskog G, Hansson LO, Wallen NH, et al. Increased plasma fibrin gel porosity in patients with type I diabetes during continuous subcutaneous insulin infusion. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1195-1201.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
- Nichols GA, Joshua-Gotlib S, Parasuraman S. Independent contribution of A1c, systolic blood pressure, and LDL cholesterol control to risk of cardiovascular disease hospitalizations in type 2 diabetes: an observational cohort study. *J Gen Intern Med*. 2013; in press.
- ADA. VI. Prevention, Management of Complications. *Diabetes Care*. 2012;35 (suppl 1):S32
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348(9038):1329-1339.
- Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2002;90(6):625-628.
- The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010;363(10):930-942.
- Altman R, Luciaridi L, Muntaner J, et al. Review: the antithrombotic profile of aspirin. Aspirin resistance, or simply failure? *Thromb J*. 2004;2(1):1-8.
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary

- artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-2435.
30. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.
 31. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy In diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *Eur Heart J*. 2011;32(7):838-846.
 32. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1297-1309.
 33. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-1057.
 34. James S, Angiolillo D, Cornel JH, et al. 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;31(24):3006-3016.