

## Editorial

## Función plaquetaria e hiperglucemia en el síndrome coronario



## Platelet Function and Hyperglycemia in Acute Coronary Syndrome

Manel Puig Domingo\*

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Departament de Medicina, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

Historia del artículo:

On-line el 26 de noviembre de 2013

En la literatura hay datos lo bastante firmes de que la función plaquetaria se halla alterada en los pacientes con diabetes mellitus (DM)<sup>1</sup> y que la hiperactivación plaquetaria asociada a hiperglucemia se produce por múltiples vías independientes del tromboxano A<sub>2</sub>, como las vías de adenosina difosfato, trombina, epinefrina y factor von Willebrand, entre otras. Todas estas vías de activación plaquetaria, al ser independientes del tromboxano A<sub>2</sub>, no se ven afectadas por el potencial efecto beneficioso del tratamiento antiagregante clásico con ácido acetilsalicílico (AAS) o compuestos más modernos como clopidogrel. Por ello, la exploración de nuevas terapéuticas tendentes a controlar la reactividad plaquetaria, sobre todo en sujetos diabéticos y no solo en la aterosclerosis no asociada a la DM, ha sido objeto de interés en los últimos años, máxime si tenemos en consideración que los diabéticos presentan cierto estado de resistencia al efecto antiagregante del AAS. La trombocitopatía diabética se debe a la activación de múltiples vías de la función plaquetaria, entre las que cabe señalar como más relevantes la modificación de componentes de la membrana plaquetaria, la alteración de la homeostasis del Ca y el Mg (incremento de la movilización del primero y decremento del segundo), incrementos del metabolismo del ácido araquidónico y de la síntesis del tromboxano A<sub>2</sub>, disminución de la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico y expresión incrementada de ciertas moléculas de adhesión como glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) y P-selectina.

Las plaquetas de los pacientes con DM, tanto tipo 1 como tipo 2, muestran una reactividad plaquetaria incrementada ya en etapas tempranas de la enfermedad<sup>2-4</sup>, y estos fenómenos son relevantes puesto que contribuyen al exceso de morbimortalidad cardiovascular asociada a esta enfermedad. Por ello el conocimiento de estos fenómenos plaquetarios desde el punto de vista fisiopatológico y su eventual normalización ha sido de gran interés y, de hecho, la recomendación de tratamiento antiagregante se ha incorporado, en mayor o menor medida, a las guías de práctica clínica sobre DM<sup>5</sup>. En pacientes diabéticos, las plaquetas expresan mayor cantidad de moléculas de adhesión como GPIIb/IIIa activado, GP53 lisosómico, trombospondina y P-selectina<sup>6-8</sup>. Este hecho, además de condicionar una mayor agregabilidad plaquetaria,

puede participar también en la generación de fenómenos de quimiotaxis, atracción leucocitaria e interacción con lipoproteínas de baja densidad glucosiladas y, en resumen, intensificar los mecanismos inflamatorios propios de la arteriosclerosis de los pacientes diabéticos. A pesar de que el tratamiento con AAS o clopidogrel puede inactivar la función plaquetaria durante unos 7-10 días aproximadamente, los pacientes diabéticos suelen presentar además un recambio plaquetario aumentado respecto a la población no diabética, lo que conduce a una menor protección del tratamiento antiagregante en presencia de dicha enfermedad. En los últimos años, se han incorporado al tratamiento antiagregante nuevos grupos terapéuticos, como las tienopiridinas y, más recientemente, las ciclopentil triazolopirimidinas (inhibidores del receptor ADP), los compuestos cuya diana es la GPIIb/IIIa, y últimamente los agentes dirigidos al receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) y los antagonistas del tromboxano A<sub>2</sub>; es esperable que su utilidad se evalúe en breve en pacientes diabéticos mediante estudios específicamente diseñados.

En 2007, la *American Diabetes Association* y la *American Heart Association* recomendaron de manera conjunta que la terapia con AAS (75-162 mg/día) se utilizara como estrategia de prevención primaria para sujetos con DM en mayor riesgo cardiovascular, como edad > 40 años o coexistencia de factores de riesgo adicionales (historia familiar de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, dislipemia o albuminuria)<sup>9</sup>. Sin embargo, estas recomendaciones se derivan de varios ensayos que incluían un número relativamente pequeño de pacientes con DM. Los resultados de otros dos ensayos más recientes, realizados específicamente en diabéticos, cuestionaron la eficacia del AAS para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en la DM<sup>10,11</sup>. En conjunto, los resultados de diversos metanálisis parecen indicar que el efecto protector del AAS en cuanto a infarto de miocardio e ictus es moderado, y además puede haber diferentes grados de protección en relación con el sexo; de hecho, aún se están llevando a cabo estudios específicos en población diabética para conocer la eficacia real del AAS en la reducción del riesgo aterotrombótico de estos pacientes. En concreto, se espera que los resultados de los estudios ACCEPT-D y ASCEND sean muy clarificadores en este sentido. Las recomendaciones actuales de las sociedades científicas aconsejan no realizar tratamiento preventivo primario antiagregante a menos que el riesgo cardiovascular sea del 10% a 10 años y que además el sujeto no tenga susceptibilidad elevada de sangrado por algún motivo específico, lo que suele condicionar que los puntos de corte de edad

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.05.021>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:22-7.

\* Autor para correspondencia: Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Departament de Medicina, Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Ctra. de Can Ruti, Camí de les Escoles s/n, 08916 Badalona, Barcelona, España.

Correo electrónico: [mpuigd@igtp.cat](mailto:mpuigd@igtp.cat)

(dependiendo también del contexto geográfico particular) se sitúan en 60 años para mujeres y 50 años para varones. Por lo tanto, la indicación de tratamiento antiagregante está muy condicionada por el método de evaluación del riesgo cardiovascular, y este es un aspecto muy relevante, máxime cuando las tablas de riesgo potencial difieren notablemente según el contexto geográfico; claro ejemplo de ello son las diferencias ostensibles entre la población de Framingham y la española del estudio REGICOR<sup>12</sup>.

A pesar de que muchos de nuestros pacientes diabéticos, y sobre todo los que tienen riesgo cardiovascular elevado o han sufrido recientemente un evento cardiovascular, reciben tratamiento antiagregante de mayor o menor efectividad, el fenómeno hiperglucémico condiciona por sí solo una hiperreactividad plaquetaria incrementada respecto a la población no diabética. Es más, el grado de hiperreactividad plaquetaria se relaciona con el control glucémico<sup>13</sup>. Por el contrario, otros aspectos de la disfunción plaquetaria diabética, como el incremento del tamaño plaquetario, no se han asociado al control glucémico<sup>14</sup>.

El artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA por Vivas et al<sup>15</sup> describe el efecto del tratamiento intensivo de la hiperglucemia con insulina en la función plaquetaria de pacientes con DM2 a los 12 meses de haber sufrido un síndrome coronario agudo. Se distribuyó a los pacientes objeto de estudio —prolongación del estudio CHIPS (Control de la Hiperglucemia y Función Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo)— aleatoriamente a un grupo de tratamiento intensivo con insulina, cuyo objetivo era que las glucemias alcanzadas estuvieran en 80-120 mg/dl, o a un grupo de control más laxo, con glucemias objetivo < 180 mg/dl. El tratamiento de los dos grupos de pacientes resultó en un control glucémico medido por HbA<sub>1c</sub> que fue muy parecido en ambos, dado que se obtuvieron cifras de HbA<sub>1c</sub> de 6,4 ± 0,7 frente a 6,8 ± 1,3, y a pesar de que hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el control glucémico, buena parte de los pacientes del grupo de tratamiento convencional (seguidos por sus médicos de familia en lugar de por endocrinólogos expertos) tenía cifras de HbA<sub>1c</sub> más que aceptables y clínicamente no diferentes de lo obtenido en el grupo de tratamiento intensivo. Hoy está plenamente consensuado que los objetivos de HbA<sub>1c</sub> deben fijarse según las características del paciente<sup>16</sup>, más aún si aceptamos la premisa (actualmente objeto de discusión) de que el control glucémico puede redundar también en beneficio cardiovascular y no únicamente en efecto protector contra la microangiopatía. En los pacientes diabéticos que han sufrido un síndrome coronario agudo, el grado de enfermedad cardiovascular total se halla muy avanzado, por lo que se acepta que un control glucémico en torno a HbA<sub>1c</sub> del 7,5% consigue efectos beneficiosos máximos en un contexto de evento vascular previo<sup>17</sup>. Vivas et al<sup>15</sup> no hallan modificaciones de la función plaquetaria en ninguno de los parámetros evaluados en relación con las distintas aproximaciones al tratamiento de la hiperglucemia. ¿Debemos tratar a nuestros pacientes diabéticos con eventos cardiovasculares recientes con un protocolo más laxo del control de la glucemia? La respuesta a esta pregunta no es ni puede ser categórica; los pacientes diabéticos deben ser tratados individualizadamente<sup>16</sup>; el buen control glucémico, el mejor control glucémico obtenido con fármacos que minimicen o eviten las hipoglucemias, obtiene beneficios para el paciente, como mínimo en el plano de la microangiopatía, y probablemente también en el de la macroangiopatía. Sin embargo, en pacientes con macroangiopatía muy evolucionada, su potencial reversibilidad mediante un control glucémico intensivo es muy improbable y también es cuestionable (o de momento no se ha demostrado) la contribución que a esta reversibilidad (o eventualmente a la estabilización de su progresión) pueda contribuir el control muy optimizado de la glucemia. Además, las hipoglucemias son o pueden ser peligrosas en estos pacientes con

macroangiopatía avanzada, pero no son la causa directa de la mortalidad incrementada observada en los pacientes participantes en los grandes estudios de control glucémico intensivo de la DM2, publicados hace pocos años como ACCORD<sup>18</sup>, ADVANCE<sup>19,20</sup> y VADT<sup>21</sup>. En ellos se compararon control glucémico muy optimizado frente a menos optimizado en pacientes con diversas gravedades de la macroangiopatía, y se concluyó que la terapia con objetivo glucémico más ajustado se asociaba a mayor mortalidad cuanto más avanzada la macroangiopatía. Estos estudios nos han enseñado que, cuanto más frágil sea el paciente y, en términos cardiovasculares, cuanto mayor sea su macroangiopatía, menor beneficio y mayor repercusión negativa tienen los efectos adversos asociados al tratamiento intensivo de la hiperglucemia. En el estudio de Vivas et al<sup>15</sup>, objeto del presente editorial, el mejor control glucémico obtenido en el grupo tratado de manera más intensiva (que define mejor el tipo de terapia implementada, en contraposición a la denominación «terapia agresiva») se asoció a mejora de la cistatina C, un marcador pronóstico independiente de síndrome coronario agudo. La clave del beneficio del tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con DM2 es la precocidad. La DM2 se descubre en muchos casos tras años de evolución de la enfermedad, lo cual se pone de manifiesto por el hecho de que hasta un 5-10% de estos pacientes presentan en el momento del diagnóstico algún tipo de lesión microangiopática. Tampoco es infrecuente que sea el cardiólogo quien comunique al paciente su condición de diabético en el contexto de un primer episodio de síndrome coronario agudo, DM hasta entonces no conocida por el paciente. Cuando esto se produce, estamos en cierto modo llegando tarde, y buena parte de las lesiones ya establecidas se beneficiarán de manera menos relevante del tratamiento intensivo de la hiperglucemia. Por lo tanto, el tratamiento intensivo de la DM puede conseguir beneficios reconocidos y preventivos, no solo en la esfera de la microangiopatía, sino probablemente también en el de la macroangiopatía cuando la DM se detecta precozmente y se trata con regímenes de tipo intensivo inmediatamente. De hecho, en los últimos años se ha introducido un concepto muy interesante, el de la memoria metabólica<sup>22</sup>, según el cual la exposición temporalmente prolongada a la hiperglucemia condiciona cambios en diversos niveles, entre ellos el génico, que determinan el establecimiento y la progresión de las complicaciones diabéticas, entre ellas las vasculares, en estos pacientes. Tanto es así que el restablecimiento tardío de la normoglucemia obtiene menores beneficios que cuando se produce precozmente en el curso de la enfermedad. El papel de nuestros compañeros los médicos de familia es consecuentemente crucial, tanto para la detección precoz de la DM como para su tratamiento intensivo, ajustado de manera personalizada y con los menores riesgos posibles, incluida la hipoglucemia<sup>23</sup>.

¿La memoria metabólica es la explicación de que Vivas et al<sup>15</sup> no encontraran cambios en la función plaquetaria al año de seguimiento de un síndrome metabólico agudo? La respuesta probablemente nos la daría un estudio en el que se estudiara a pacientes con diagnóstico reciente de DM y al año se evaluara la función plaquetaria comparando a pacientes con control glucémico muy optimizado con HbA<sub>1c</sub> alrededor del 6%, en contraposición al grupo menos intensificado pero aun así bueno, y cuya HbA<sub>1c</sub> podría estar en un 7%, valor por otra parte aconsejado por bastantes guías de práctica clínica.

En cualquier caso, tanto en pacientes de reciente diagnóstico como en los de diagnóstico tardío, y en el contexto de un síndrome coronario agudo, el tratamiento individualizado, con un control metabólico bueno o el mejor posible para ese paciente concreto, incluida las vertientes glucémica y no glucémica, junto con la utilización de compuestos que ayuden a mejorar de manera efectiva la hiperreactividad plaquetaria, contribuirán indudablemente a mejorar el pronóstico vital de las personas con DM.

**CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Colwell JA, Halushka PV, Sarji K, Levine J, Sagel J, Nair RM. Altered platelet function in diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976;25(2 Suppl):826-31.
- Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med*. 1981;97:87-96.
- Sagel J, Colwell JA, Crook L, Laimins M. Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1975;82:733-8.
- Mandal S, Sarode R, Dash S, Dash RJ. Hyperaggregation of platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Pathol*. 1993;100:103-7.
- Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2010;33:1395-402.
- Tschoepe D, Rauch U, Schwippert B. Platelet-leukocyte-cross-talk in diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. 1997;29:631-5.
- Jokl R, Colwell JA. Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1997;5:1-15.
- Jokl R, Colwell JA. Clotting disorders in diabetes. En: Alberti KGM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H, editores. *International textbook of diabetes mellitus*. 2.<sup>a</sup> ed. Chichester: Wiley; 1997. p. 1543-57.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al; American Heart Association. American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30:162-72.
- Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:2134-41.
- 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.
- Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, Grau M, Sala J, Ramos R, et al. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:385-94.
- Demirtunc R, Duman D, Basar M, Bilgi M, Teomete M, Garip T. The relationship between glycemetic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2009;23:89-94.
- Ünüböl M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemetic control in patients with type II diabetes mellitus. *Platelets*. 2012;23:475-80.
- Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle A, et al. Efecto del tratamiento optimizado con insulina en la reactividad plaquetaria tras el alta de pacientes hiperglucémicos con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:22-7.
- Raz I, Riddle MC, Rosenstock J, Buse JB, Inzucchi SE, Home PD, et al. Personalized management of hyperglycemia in type 2 diabetes: reflections from a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2013;36:1779-88.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al; American Diabetes Association (ADA). European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff Jr DC, et al; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363:1410-8.
- Saremi A, Moritz TE, Anderson RJ, Abaira C, Duckworth WC, Reaven PD. Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Rates and determinants of coronary and abdominal aortic artery calcium progression in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Care*. 2010;33:2642-7.
- Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the "metabolic memory". *Vasc Pharmacol*. 2012;57:133-8.
- Puig-Domingo M. Should we use tools for the assessment of the risk of diabetes mellitus in Spain? *Med Clin (Barc)*. 2012;138:389-90.