

INTERACCIONES EN EL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO E HIPOGLUCEMIANTE

JULIO O. BONO¹, FEDERICO LIBERMAN¹, JUAN P. RICARTE BRATTI^{1, 2}¹Unidad Coronaria, Sanatorio Allende Nueva Córdoba, ²Cátedra de Farmacología General, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Resumen Esta revisión consiste en una puesta al día del tratamiento antiplaquetario y la interacción que presenta con los hipoglucemiantes orales en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. Resumimos los principales mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el aumento del riesgo cardiovascular en este grupo, los efectos de la combinación entre los hipoglucemiantes orales, sus efectos antitrombóticos y su interacción con los antiplaquetarios y, por último, los trabajos que estudiaron los beneficios de los antiplaquetarios en pacientes diabéticos en diferentes escenarios de la cardiopatía isquémica. Los variados mecanismos de acción implican una mejora del control de la glucemia, del aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, reducción del estrés oxidativo y, para ciertas moléculas, una inhibición directa de la activación y de la agregación plaquetaria.

Palabras clave: agentes antiplaquetarios, enfermedad coronaria, antidiabéticos, drogas hipoglucemiantes

Abstract *Interactions in antithrombotic and hypoglycemic therapy.* This review is an update on antiplatelet therapy and its interaction with oral hypoglycemic agents in diabetic patients with ischemic heart disease. We summarize the main pathophysiological mechanisms that intervene in diabetic patients and that increase the ischemic risk, the effects of the combination of oral hypoglycemic agents, their antithrombotic effects and their interaction with antiplatelet, and finally the studies that demonstrated the benefits of antiplatelet in diabetic patients in different scenarios of ischemic heart disease. The different mechanisms of action involve improved glycemic control, increased bioavailability of nitric oxide, reduced oxidative stress and, for certain molecules, direct inhibition of platelet activation and aggregation.

Key words: antiplatelet agents, coronary artery disease, antidiabetic drugs, hypoglycemic drugs

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El paciente diabético con cardiopatía isquémica representa un escenario frecuente y complejo. Los agentes antidiabéticos reducen los mediadores inflamatorios, mejoran la función endotelial y la fibrinólisis en pacientes con cardiopatía isquémica. Se deben considerar las múltiples interacciones entre los fármacos utilizados en este grupo de enfermos.

Contribución del artículo

- El motivo de esta revisión es la actualización de la integración e interacción del tratamiento antitrombótico e hipoglucemiante, describir los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes que incrementan el riesgo isquémico y destacar los principales trabajos realizados sobre el tema en los últimos años.

La asociación entre diabetes mellitus (DM) y enfermedad coronaria es frecuente, siendo además la hiperglucemia un predictor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo (SCA). La liberación de catecolaminas mediada por la inflamación, que se produce en el SCA debido al estrés isquémico, genera glucogenólisis con el consecuente aumento de la glucemia. El vínculo entre la hiperglucemia y el pronóstico en pacientes con SCA es multifactorial. La hiperglucemia ejerce efectos perjudiciales sobre la función ventricular izquierda y plaquetaria y, además, activa otros mecanismos a distancia que contribuyen a la lesión celular y tisular, como el aumento del estrés oxidativo y el empeoramiento de la función endotelial¹.

La insulina es el agente de elección para el control de la glucemia en el SCA y la conversión de la terapia intravenosa a la subcutánea ocurre comúnmente cuando se resuelve la fase aguda. Los pacientes diabéticos, luego de un SCA, con síndromes coronarios crónicos (SCC) y/o post implante de *stent* (post ATC) necesitan de antiagregantes plaquetarios; que podrán o no estar asociados a un anticoagulante oral directo o antivitaminas K en ciertos casos².

Recibido: 24-VI-2022

Aceptado: 29-VIII-2022

Dirección postal: Federico Liberman, Ramón y Cajal 5836, 5000 Córdoba, Argentina

e-mail: libermanfederico@gmail.com

Asimismo, la DM deberá ser tratada con insulina o con antidiabéticos orales, para lo cual es esencial determinar si hay interacción entre estas drogas con los antitrombóticos. Por último, debemos conocer cuál antiplaquetario aportará mayores beneficios con un margen de seguridad aceptable, para lo que se analiza el balance entre el número necesario para tratar (NNT) frente al número necesario para hacer daño (NND)³⁻⁵.

El objetivo de la presente revisión fue actualizar este tópico, ya que los pacientes diabéticos continúan participando de un escenario especial y frecuente dentro de la cardiopatía isquémica y, sin embargo, cuando revisamos la literatura no es frecuente encontrar la cuidadosa integración de los tratamientos antitrombótico e hipoglucemiante. Hay numerosas publicaciones acerca de los primeros pero no así de los segundos y menos aún, de ambos en una sola revisión. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada de artículos publicados en los últimos 20 años en PubMed, Cochrane y Medline, utilizando las palabras clave: diabetes, agentes antiplaquetarios, síndrome coronario, drogas hipoglucemiantes y antidiabéticos.

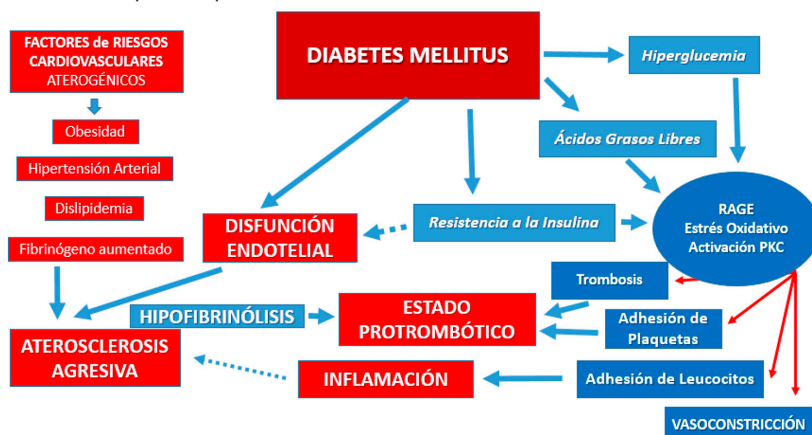
Mecanismos fisiopatológicos involucrados en el paciente diabético con cardiopatía isquémica

El paciente con DM tiene alto riesgo isquémico por su aterosclerosis agresiva en todos los territorios vasculares, sumado al estado protrombótico y de hipercoagulabilidad, cuyos mecanismos subyacentes son complejos y multifactoriales e incluyen disfunción plaquetaria y endotelial, inhibición plaquetaria farmacológica sub-óptima, estrés oxidativo, coagulación anormal y la combinación de todos estos. La mayor carga aterogénica se debe a aterosclerosis

acelerada y a otras comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y niveles aumentados de fibrinógeno plasmático, entre otros, lo que potencia la aterogenicidad. Los pacientes diabéticos, al tener disfunción endotelial, sufren fallas en los mecanismos homeostáticos para evitar la aterosclerosis, los cuales dependen principalmente del endotelio. Este es un órgano donde se sintetizan sustancias bioactivas como el óxido nítrico (ON) que es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas vasculares, de la adhesión de leucocitos y de la adhesión y agregación plaquetaria^{1,6}.

Por otro lado, la hiperglucemia inhibe la actividad de la enzima endotelial sintetasa del ON, reduciendo la producción del mismo. La disfunción endotelial se asocia a resistencia a la insulina, hiperglucemia y a la liberación excesiva de ácidos grasos libres. Esto genera un círculo vicioso, que inhibe la producción de prostaciclina, potente vasodilatador y antiagregante plaquetario. La inflamación es otro factor importante que interviene en la aterosclerosis y se correlaciona fuertemente con la diabetes y la resistencia a la insulina⁷. La resistencia a la insulina, otra característica de la DM, produce en el músculo esquelético la disminución de la disposición de la glucosa, el uso de ácidos grasos libres y la hipersensibilidad compensatoria. El estado protrombótico y procoagulante se debe a alteraciones en las plaquetas, que son más grandes y se agregan agresivamente. Con las fuerzas de cizallamiento aumentadas, inducidas por la adhesión y agregación plaquetaria, aumenta la síntesis de tromboxano y un alto porcentaje de plaquetas circulantes pasan a estado activo. Las anomalías en la función plaquetaria pueden exacerbar la progresión de aterosclerosis, y ser la consecuencia de la ruptura de placa. Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados se resumen en la Figura 1.

Fig. 1.- Mecanismos fisiopatológicos complejos involucrados en diabetes mellitus y en cardiopatía isquémica



RAGE: Receptor para los compuestos de glicosilación avanzada; PKC: Proteína cinasa C

La diabetes genera un alto riesgo isquémico gracias a una aterosclerosis acelerada, debido a varias causas, entre ellas, el mayor número de FRCV, y a su vez padece de un estado protrombótico y procoagulante debido a la presencia de cuatro pilares: disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, hiperreactividad plaquetaria e hipofibrinólisis^{8,9}. Esta combinación lleva a un alto riesgo trombótico y a acelerar una aterosclerosis agresiva, característica de estos pacientes. Por los motivos señalados, consideramos que son pacientes especiales que requieren de un manejo particular tanto de los antitrombóticos como de los hipoglucemiantes.

Efectos antitrombóticos de los hipoglucemiantes

El beneficio potencial sobre las plaquetas está relacionado con la normalización de la glucemia, pero pueden estar involucrados otros mecanismos directos adicionales tanto antitrombóticos como antiinflamatorios. Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que la modulación de la activación plaquetaria por los fármacos antidiabéticos puede mitigar el riesgo de eventos trombóticos y contribuir a la protección cardiovascular (Fig. 2).

El alivio de la disfunción de la coagulación está mediado por la mejora de la resistencia a la insulina y de la función endotelial, la disminución de la reacción inflamatoria y el estrés oxidativo¹⁰ (Fig. 3).

Actualmente se produce un nuevo cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes, ya que son conocidos los beneficios cardiovasculares asociados con los nuevos fármacos antidiabéticos como car-

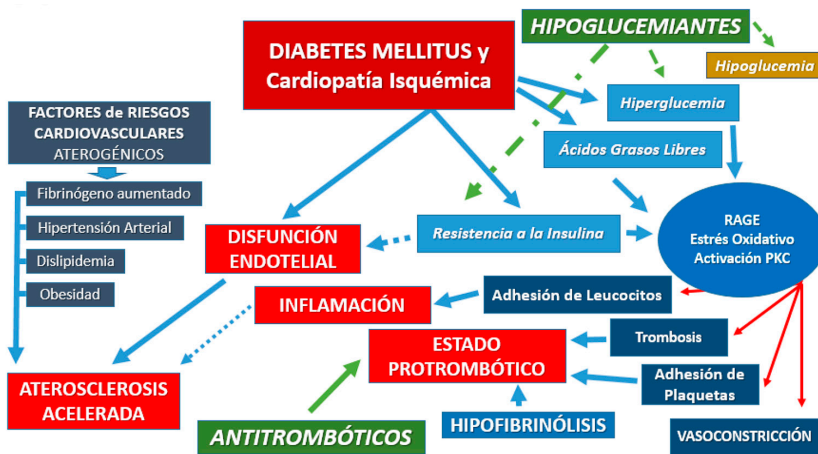
dioprotectores. El impacto de los hipoglucemiantes “antiguos y nuevos” sobre la función plaquetaria aún no se ha aclarado por completo. En lo que se refiere a este tópico describiremos brevemente los principales hallazgos de los distintos grupos de drogas hipoglucemiantes.

Biguanidas (metformina)

Gargiulo y col. demostraron una reducción de la producción del anión superóxido plaquetario (O₂⁻) en pacientes tratados con metformina en comparación con glibenclamida o dieta¹¹. Formoso y col. observaron que el tratamiento con metformina, pero no con gliclazida, se asoció con una disminución significativa en la excreción urinaria de 11-dehidro-TXB2 (11-dhTXB2), que es un marcador confiable para cuantificar la activación plaquetaria *in vivo*¹². Dolasik y col. informaron una disminución del volumen plaquetario medio en diabéticos tratados con metformina¹³. Por el contrario, Collier y col. no encontraron diferencias sobre la función plaquetaria entre metformina y gliclazida cuando el control glucémico fue óptimo, lo que sugiere que el beneficio de la metformina sobre la reactividad plaquetaria no sería un efecto de clase, sino que estaría relacionado con la optimización del control glucémico¹⁴.

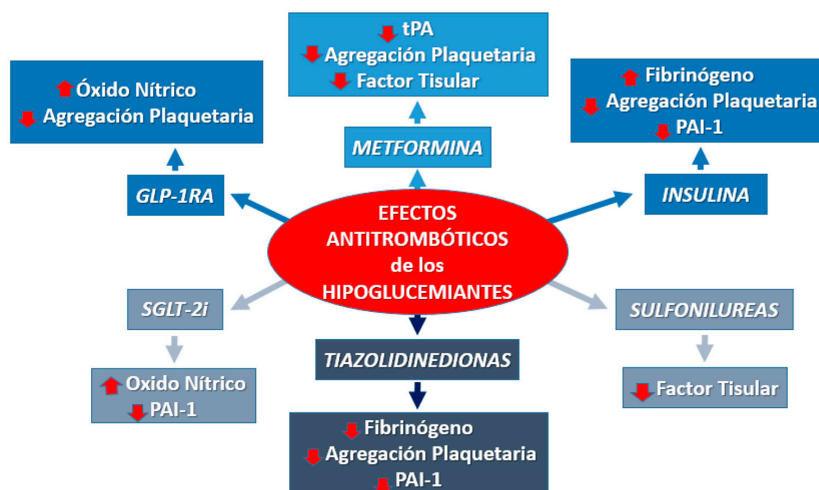
Asimismo, la metformina reduce la actividad de factores de coagulación y plaquetas y previene la formación de coágulos resistentes a la fibrinólisis^{15,16}. La atenuación de la función de la coagulación es por una mejora de la sensibilidad a la insulina y una normalización de la función endotelial¹⁷. Además, reduce directamente la expresión y actividad del Factor Tisular(FT) en pacientes con hiper-

Fig. 2.- Racionalidad fisiopatológica de la interacción de los antitrombóticos e hipoglucemiantes



RAGE: receptor para los compuestos de glicosilación avanzada; PKC: proteína cinasa C

Fig. 3.– Efectos antitrombóticos de los hipoglucemiantes



tPA: activador tisular de plasminógeno; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1;GLP-1RA:agonistas del receptor de péptido similar a glucagón tipo 1

glucemia crónica y glucemia mal controlada, mediada por la supresión de la inflamación endotelial¹⁸.

En cuanto a la interacción de la metformina con drogas antiplaquetarias, lo publicado es escaso y controvertido. Goncalves y col. demostraron que el uso de metformina con aspirina estuvo asociado con una menor activación plaquetaria ya que un mayor porcentaje de pacientes con metformina y aspirina presentó una reducción del 11-dhTXB2 superior al 75% en comparación con los que solo tomaron aspirina (52 vs. 20%, p 0.027)¹⁹. Por el contrario, recientemente Verdoia y col. no observaron ninguna asociación entre el uso de metformina y reducción de la reactividad plaquetaria en diabéticos tipo 2 post ATC¹⁶.

Sulfonilureas

Konya y col. mostraron que en pacientes que cambiaron glibenclamida por gliclazida, redujeron la agregación plaquetaria inducida por serotonina²⁰. Harmsze y col. investigaron el impacto del uso concomitante de sulfonilureas y clopidogrel sobre la función plaquetaria en diabéticos tratados con doble antiagregación plaquetaria (DAP) por ATC²¹. Las sulfonilureas disminuirían la inhibición plaquetaria por clopidogrel, ya que incrementan 2.2 veces la reactividad plaquetaria. Estos hallazgos probablemente se deban a la competencia por la isoenzima CYP2C9 entre las sulfonilureas y el clopidogrel. No se han encontrado interacciones farmacológicas debidas a la competencia por CYP2C9 entre sulfonilureas y prasugrel.

La glibenclamida inhibió la expresión de FT de forma dependiente de la dosis, lo que produciría un efecto anticoagulante²².

Por el contrario, Krentz y col. demostraron que el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas parece potenciarse si se administra con aspirina; de hecho, se ha demostrado que los salicatos mejoran la acción de las sulfonilureas al aumentar la secreción de insulina²³. Además, la aspirina también puede desplazar a las sulfonilureas de su sitio de unión a proteínas, potenciando su acción.

Tiazolidinedionas

Este grupo genera distintos efectos sobre la función plaquetaria. La administración de pioglitazona en mujeres obesas logra reducir la excreción urinaria del metabolito TXB²⁴, mientras que, la rosiglitazona reduce la E-selectina²⁵ y los niveles de sCD40L y factor vWillebrand²⁶. Derosa y col., combinando rosiglitazona y pioglitazona con glimepirida, redujeron los niveles del PAI-1²⁷. Schondorfy col. realizaron un subanálisis del estudio PIOfix donde se comparó pioglitazona más metformina frente a metformina más glimepirida, demostrando una mejoría no significativa en los niveles del 11-dhTXB2 en el grupo pioglitazona²⁸.

Las tiazolidinedionas reducen los niveles de fibrinógeno y PAI-1, modulando así el equilibrio entre la generación de coágulos y la fibrinólisis²⁹. La rosiglitazona inhibe la actividad de agregación plaquetaria de manera dependiente de la dosis, mediada por una mayor sensibilidad a la insulina y una disminución de la reacción inflamatoria y el estrés oxidativo³⁰.

Con respecto a la interacción con antiagregantes plaquetarios, Mongan y col. investigaron el potencial efecto inhibitor plaquetario de la pioglitazona sola y en combinación con aspirina³¹. Observaron un efecto potenciador significativo sobre la inhibición plaqueta-

ría de la pioglitazona más aspirina, y el porcentaje de pacientes con resistencia a la aspirina, disminuyó del 63 al 28% después de la adición de pioglitazona. Además, la pioglitazona produjo una disminución significativa en la liberación de 11-dhTXB2. En cambio, Suryadevara y col. demostraron que pioglitazona no brindó ningún beneficio asociado a clopidogrel³². Por último, el clopidogrel inhibe la biotransformación de pioglitazona por el citocromo CYP2C8, potenciando sus efectos³³.

Acarbosa

Aparentemente la acarbosa puede inducir una reducción en marcadores de estrés oxidativo y activación plaquetaria³⁴. La hiperglucemia postprandial parece ser quien inicia la cascada aterogénica y la reducción de aquella es la explicación de estos efectos. Además, un metaanálisis de acarbosa demostró la disminución en la tasa de infarto de miocardio y de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2³⁵.

No hemos encontrado trabajos acerca de la interacción entre esta droga y antiagregantes plaquetarios.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4i)

Hay varios fármacos en este grupo: alogliptina, linagliptina, vildagliptina, saxagliptina y sitagliptina. Gupta y col. demostraron que la sitagliptina inhibe la agregación plaquetaria en personas sanas y en diabéticos, debido a la disminución del calcio libre y de la fosforilación de la tirosina, efectos mediados por inhibición de la activación plaquetaria mediada por trombina³⁶.

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT-2)

Forman este grupo farmacológico: empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina.

No hay estudios diseñados hasta la fecha de estas drogas, específicamente para investigar la interacción entre iSGLT-2 con antiplaquetarios, los estudios realizados para investigar su relación con la actividad plaquetaria son preclínicos. Asimismo, la supuesta actividad procoagulante de los SGLT2 se podría deber a la reducción de la volemia; no existe un aumento en el tromboembolismo venoso con el uso de estas drogas³⁷.

Agonistas del receptor GLP 1

Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA) son un grupo de agentes hipoglucemiantes con efectos protectores cardiovasculares³⁸. Además del control de la glucosa, GLP-1 RA también ejerce efectos anticoagulantes al inhibir la inflamación y promover la síntesis de NO de las células endoteliales³⁹.

Barale y col, mostraron que liraglutide atenuó significativamente la agregación plaquetaria por inducir un aumento en el ON por estimulación de la producción de GMP cíclico y otros mecanismos⁴⁰. Asimismo, se observó una disminución significativa en la producción de ROS con metabolitos de GLP-1 circulantes y liraglutide. Cabe destacar que los metabolitos de GLP-1 y sus análogos demostraron actuar sobre la función plaquetaria independientemente de su receptor.

No hemos encontrados estudios realizados específicamente para hallar interacciones entre GLP-1 RA con drogas antiplaquetarias.

Insulina

Las indicaciones de insulina en diabetes tipo II incluyen enfermedad aguda o cirugía, embarazo, contraindicaciones o no lograr los objetivos de tratamiento con hipoglucemiantes orales⁴¹. La insulina tiene potentes efectos inhibidores en la hiperreactividad plaquetaria promoviendo la producción de ON entre otras acciones⁴². Ferreira y col. demostraron que este efecto parece estar disminuido en diabéticos tipo 2 porque las plaquetas de estos pacientes tienen menor sensibilidad a la insulina, con una mayor reactividad de las mismas y un mayor riesgo de eventos aterotrombóticos entre los tratados con insulina⁴³. Spectre y col. encontraron que la hiperinsulinemia postprandial estimula la vía del ADP y del tromboxano, causando hiperreactividad plaquetaria en pacientes con diabetes tipo II, comparado a la hiperglucemia postprandial⁴⁴. En pacientes con diabetes tipo 1, quienes son incapaces de secretar insulina, no se observa activación plaquetaria a pesar de presentar hiperglucemia marcada cuando no se administra insulina exógena; por esto es razonable que la activación plaquetaria posprandial se deba a la hiperinsulinemia y no a la hiperglucemia⁴⁵.

La insulina, paradójicamente a lo mencionado arriba, además, inhibiría la agregación plaquetaria al inducir la generación de AMPc y reducir los niveles de calcio⁴⁶. Por el contrario, en pacientes con DM tipo 2, el tratamiento con insulina se asoció con niveles más altos de fibrinógeno y PAI-1 debido a la resistencia a la insulina⁴⁷.

La hiperglucemia incrementa los niveles de factor von Willebrand, incrementando la activación plaquetaria inducida por el *shear stress*, lo que conduce a trombosis arterial⁴⁸. La hiperglucemia crónica se ha asociado con un aumento del doble de complejos trombina-antitrombina y de factor tisular soluble⁴⁹. Angiolillo y col. hallaron que la hiperglucemia se asocia a glicación no enzimática de las glicoproteínas de las plaquetas, a cambios en su conformación y alteraciones de la membrana de la estructura lipídica⁵⁰. La hipoglucemia también parece estar relacionada con la activación plaquetaria. Se demostró en hombres jóvenes que la hipoglucemia aguda empeora el balance fibrinolítico, aumentan la activación plaquetaria

y los biomarcadores de coagulación y reduce la función mediada por el ON⁵¹. GogitzideJoyy col. observaron que en los diabéticos tipo I los eventos hipoglucémicos producen activación de los mecanismos protrombóticos, proaterogénicos y proinflamatorios⁵².

Los efectos de los antidiabéticos sobre la función plaquetaria y las interacciones entre estos fármacos y los antiplaquetarios se resumen en la Tabla 1.

Antiagregantes plaquetarios en diabéticos

Antiplaquetarios en prevención primaria

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda una evaluación individualizada para la indicación de aspirina en pacientes diabéticos como prevención primaria y no su uso indiscriminado. Sugieren considerar el uso de aspirina en pacientes mayores de 50 años con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor (antecedentes familiares de enfermedad aterosclerótica prematura, HTA, dislipidemia, tabaquismo o enfermedad

renal crónica o albuminuria) que no se encuentren en riesgo elevado de sangrado⁵³.

Un metaanálisis de 12 ensayos controlados aleatorizados (ECA) que incluyó 34227 diabéticos sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, en el que se comparó el uso de aspirina con placebo durante alrededor de 5 años, demostró que la aspirina reduce significativamente un 11% el riesgo de MACE (combinación de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y ACV), en comparación con el placebo [HR 0.89 (0.83-0.95)] con un NNT de 95⁵⁴.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) indican que aquellos con DM y con uno o más órganos comprometidos o 3 o más factores de riesgo mayores, o cualquier factor de riesgo y más de 10 años de duración de la enfermedad sin daño orgánico, debe ser considerado para prevención primaria con aspirina, en ausencia de contraindicaciones, pero no se recomienda el uso rutinario de aspirina para todas las personas con DM⁵⁵.

A pesar de estas recomendaciones, no hay pleno consenso en prevención primaria en estos pacientes⁵⁶.

TABLA 1.— Efectos de antidiabéticos sobre la función plaquetaria e interacción con antiplaquetarios

Antidiabético	Efectos directos sobre la función plaquetaria	Interacción farmacológica con antiplaquetarios
Biguanidas: metformina	↓ los niveles del 11-dhTXB2, del anión superóxido plaquetario, ↓ de la activación plaquetaria por ADP y ↓ del volumen plaquetario	Evidencia escasa y controvertida
Sulfonilureas	↓ la agregación plaquetaria inducida por serotonina, aunque ↑ la reactividad plaquetaria cuando se utiliza clopidogrel	Competencia por la isoenzima CYP2C9 con clopidogrel.
Tiazolidinedionas	↓ niveles del 11-dhTXB2, la E-selectina y los niveles de sCD40L y factor vW	Potencia la inhibición plaquetaria de AAS. Clopidogrel inhibe la biotransformación de pioglitazona y potencia sus efectos
Acarbosa	↓ estrés oxidativo y la activación plaquetaria	Sin evidencia
i DPP4	Inhibición de la agregación plaquetaria por disminución del calcio intraplaquetario.	Sin evidencia
iSGLT2	Potencial efecto procoagulante por reducción de la volemia.	Sin evidencia
Agonistas del receptor GLP-1	↓ la agregación plaquetaria por ↑ del ON y otros mecanismos, ↓ de la producción de ROS	Sin evidencia
Insulina	Hiperinsulinemia postprandial estimula el ADP y TxA2, incrementando la reactividad plaquetaria; ↑ niveles de factor vW; ↑ complejos trombina-antitrombina y factor tisular soluble	Sin interacciones de relevancia

Antiplaquetarios en prevención secundaria

El rol del tratamiento antitrombótico después de un evento isquémico cardiovascular está bien establecido y la prevención secundaria supera con creces al riesgo de sangrado. La prevención secundaria puede realizarse con aspirina o con clopidogrel en monoterapia, teniendo en cuenta con el último las interacciones mencionadas con el citocromo p450. La segunda opción es la doble antiagregación plaquetaria y otra opción es la combinación de los anticoagulantes con uno o dos antiagregantes en pacientes que requieren un tratamiento anticoagulante por tener una válvula mecánica o fibrilación auricular crónica. Por último, es posible agregar rivaroxabán a la DAP en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado.

Tratamiento antiplaquetario en monoterapia

La aspirina disminuye significativamente del riesgo trombotico en comparación a placebo⁵⁷. Se han efectuado trabajos comparando aspirina con un inhibidor P2Y12. El estudio CAPRIE, aleatorizado, con 3866 pacientes y 20% con DM, demostró, comparado a aspirina sola, que por cada 1000 pacientes tratados con clopidogrel, se evitaron 21 eventos vasculares, que aumentó a 38 entre los diabéticos tratados con insulina⁵⁸. La diferencia no fue significativa para pacientes sin DM⁵⁹.

Chiarito y col. realizaron un metaanálisis de nueve ECA (n = 42.108) donde compararon inhibidores del P2Y12 (IP2Y12) con aspirina en prevención secundaria. Concluyeron que el beneficio clínico de la monoterapia con IP2Y12 es discutible, debido al NNT elevado para prevenir un IM y a la ausencia de un impacto significativo sobre la mortalidad⁶⁰.

Conclusiones

El escenario del paciente diabético bajo tratamiento antiplaquetario asociado a hipoglucemiantes es complejo. El uso de antitrombóticos en prevención primaria con aspirina para diabéticos sin antecedentes de enfermedad coronaria se puede considerar si el riesgo de evento isquémico es elevado de acuerdo a lo recomendado por la ADA⁵³. Mientras, la administración de antitrombóticos en prevención secundaria depende del escenario clínico. La elección del inhibidor P2Y12 y la duración de la DAP debe ser individualizada considerando el riesgo isquémico/hemorrágico en cada caso. Asimismo, seleccionar los casos específicos de pacientes diabéticos en los cuales el alto riesgo de eventos isquémicos justifique la asociación de DAP con dosis bajas de rivaroxaban sin incrementar significativamente el riesgo de sangrado.

Los efectos antiplaquetarios de los hipoglucemiantes orales son múltiples. La metformina merma la actividad de factores de coagulación y plaquetas y previene la formación de coágulos resistentes a la fibrinólisis, normalizando la función endotelial por supresión de su inflamación. Las tiazolidinedionas disminuyen los niveles de fibrinógeno y PAI-1, equilibrando la producción de coágulos y la fibrinólisis, y, al sensibilizar a la insulina, inhiben la actividad plaquetaria, la inflamación y el estrés oxidativo. Las sulfonilureas disminuyen la agregación plaquetaria mediada por serotonina y tendrían un efecto potencial anticoagulante. La insulina inhibe la agregación plaquetaria por aumento del AMPcy del ON pero la hiperinsulinemia con resistencia a la insulina en DM tipo 2 produce elevación del fibrinógeno y del PAI-1. Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RA aumentan la sensibilidad de las plaquetas hacia el ON y disminuyen la producción de ROS.

En síntesis, las interacciones en el tratamiento antitrombótico e hipoglucemiante son múltiples y complejas. Debido a una función plaquetaria alterada, la eficacia de los fármacos antitrombóticos puede verse afectada en comparación con los no diabéticos. Asimismo, se deben considerar los efectos antiplaquetarios mediante diversos mecanismos de los hipoglucemiantes. Su conocimiento resulta esencial en el manejo de los pacientes con diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, cada vez más frecuentes en la práctica diaria.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J* 2009; 73: 411-8.
2. Nicolas J, Razuk V, Giustino G, Mehran R. Current state-of-the-art antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetic patients with coronary artery disease. *Future Cardiol* 2021; 173: 521-34.
3. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791-800.
4. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1309-20.
5. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 1169-80.
6. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological association between diabetes mellitus and endothelial dysfunction. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10: 1306.
7. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1055-9.

8. Ajjan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J* 2021; 42: 2235-59.
9. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for atherosclerotic cardiovascular disease risk mitigation in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Circulation* 2020; 142: 2172-88.
10. Nusca A, Tuccinardi D, Pieralice S, et al. Platelet effects of anti-diabetic therapies: New Perspectives in the management of patients with diabetes and cardiovascular disease. *Front Pharmacol* 2021; 12: 670155.
11. Gargiulo P, Caccese D, Pignatelli P, et al. Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 156-9.
12. Formoso G, De Filippis EA, Michetti N, et al. Decreased in vivo oxidative stress and decreased platelet activation following metformin treatment in newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 231-7.
13. Dolasik I, Sener SY, Celebi K, Aydın ZM, Korkmaz U, Canturk Z. The effect of metformin on mean platelet volume in diabetic patients. *Platelets* 2013; 24: 118-21.
14. Collier A, Watson HH, Patrick AW, Ludlam CA, Clarke BF. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Metab* 1989; 15: 420-5.
15. Goldberg RB, Temprosa MG, Mather KJ, et al. Lifestyle and metformin interventions have a durable effect to lower CRP and tPA levels in the diabetes prevention program except in those who develop diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 2253-60.
16. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Use of metformin and platelet reactivity in diabetic patients treated with dual antiplatelet therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2021; 129: 43-9.
17. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Broncel M, Sikora J. Sulfenamides and sulfonamide derivatives of metformin - A New option to improve endothelial function and plasma haemostasis. *Sci Rep* 2019; 9: 6573.
18. Witkowski M, Friebe J, Tabaraie T, et al. Metformin is associated with reduced tissue factor procoagulant activity in patients with poorly controlled diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2021; 35: 809-13.
19. Gonçalves LH, Silva MV, Duarte RC, et al. Acetylsalicylic acid therapy: influence of metformin use and other variables on urinary 11-dehydrothromboxane B2 levels. *Clin Chim Acta* 2014; 429: 76-8.
20. Konya H, Hasegawa Y, Hamaguchi T, et al. Effects of gliclazide on platelet aggregation and the plasminogen activator inhibitor type 1 level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 1294-9.
21. Harmsze AM, Van Werkum JW, Moral F, et al. Sulfonylureas and on-clopidogrel platelet reactivity in type 2 diabetes mellitus patients. *Platelets* 2011; 22: 98-102.
22. Henriksson CE, Hellum M, Haug KB, et al. Anticoagulant effects of an antidiabetic drug on monocytes in vitro. *Thromb Res* 2011; 128: e100-6.
23. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994; 11: 223-41.
24. Basili S, Pacini G, Guagnano MT, et al. Insulin resistance as a determinant of platelet activation in obese women. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2531-8.
25. Hetzel J, Balletshofer B, Rittig K, et al. Rapid effects of rosiglitazone treatment on endothelial function and inflammatory biomarkers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1804-9.
26. Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1757-63.
27. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 5-13.
28. Schöndorf T, Musholt PB, Hohberg C, et al. The fixed combination of pioglitazone and metformin improves biomarkers of platelet function and chronic inflammation in type 2 diabetes patients: results from the PIOfix study. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 426-32.
29. Pal P, Kanaujiya JK, Lochab S, et al. Proteomic analysis of rosiglitazone and guggulsterone treated 3T3-L1 preadipocytes. *Mol Cell Biochem* 2013; 376: 81-93.
30. Khanolkar MP, Morris RH, Thomas AW, et al. Rosiglitazone produces a greater reduction in circulating platelet activity compared with gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus--an effect probably mediated by direct platelet PPARgamma activation. *Atherosclerosis* 2008; 197:718-24.
31. Mongan J, Mieszczyńska HZ, Smith BH, Messing SP, Phipps RP, Francis CW. Pioglitazone inhibits platelet function and potentiates the effects of aspirin: a prospective observation study. *Thromb Res* 2012; 129: 760-4.
32. Suryadevara S, Ueno M, Tello-Montoliu A, et al. Effects of pioglitazone on platelet P2Y12-mediated signalling in clopidogrel-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2012; 108: 930-6.
33. Itkonen MK, Tornio A, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Clopidogrel markedly increases plasma concentrations of CYP2C8 substrate pioglitazone. *Drug Metab Dispos* 2016; 44: 1364-71.
34. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 828-37.
35. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
36. Gupta AK, Verma AK, Kailashiya J, Singh SK, Kumar N. Sitagliptin: anti-platelet effect in diabetes and healthy volunteers. *Platelets* 2012; 23: 565-70.
37. Ueda P, Svanström H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ* 2018; 363: k4365.
38. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.
39. Simeone P, Liani R, Tripaldi R, et al. Thromboxane-dependent platelet activation in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes: Effects of liraglutide- or lifestyle changes-induced weight loss. *Nutrients* 2018; 10: 1872.
40. Barale C, Buracco S, Cavalot F, Frascaroli C, Guerrasio A, Russo I. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1115-28.
41. Association AD. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S98-S110.
42. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601-5.

43. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 417-22.
44. Spectre G, Östenson CG, Li N, Hjemdahl P. Postprandial platelet activation is related to postprandial plasma insulin rather than glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2380-4.
45. Spectre G, Stålesen R, Östenson CG, Hjemdahl P. Meal-induced platelet activation in diabetes mellitus type 1 or type 2 is related to postprandial insulin rather than glucose levels. *Thromb Res* 2016; 141: 93-7.
46. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 121.
47. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1851-6.
48. Gresele P, Marzotti S, Guglielmini G, et al. Hyperglycemia-induced platelet activation in type 2 diabetes is resistant to aspirin but not to a nitric oxide-donating agent. *Diabetes Care* 2010; 33: 1262-8.
49. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes* 2006; 55: 1807-12.
50. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, 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.
51. Joy NG, Tate DB, Younk LM, Davis SN. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. *Diabetes* 2015; 64: 2571-80.
52. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, Tate DB, Ertl AC, Davis SN. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33: 1529-35.
53. Committee ADAPP. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl 1): S144-S74.
54. Seidu S, Kunutsor SK, Sesso HD, et al. Aspirin has potential benefits for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes: updated literature-based and individual participant data meta-analyses of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18:70.
55. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323.
56. Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, et al. Guidelines for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: JACC guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1849-57.
57. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
58. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
59. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1800-6.
60. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y. *Lancet* 2020; 395: 1487-95.