MODIFICACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA DIABETES MELLITUS DEL ADULTO

Alberto Barrantes[*,☆] Orlando Gei[**], German Sáenz [☆]*
Jorge Fonseca[☆☆], Karl Schosinski [☆]

Resumen

El estudio hemostático de 53 pacientes diabéticos en tratamiento ha demostrado un estado protrombótico en estos pacientes. Se demostró un aumento significativo de los factores VII, VIII, X y XII, así como del fibrinógeno inmunológico. Por otra parte, la adhesividad plaquetaria estuvo aumentada en 25 de 50 pacientes, sin encontrarse diferencia significativa entre tratamiento, sexo o presencia o no de microangiopatía. A su vez, se encontró un promedio de AT-III superior al normal y con significancia estadística.

Es necesario tener en cuenta que en vista de la heterogeneidad clínica, bioquímica y metabólica de la diabetes, se debe ser cuidadoso y no aplicar los resultados encontrados en un número pequeño de pacientes a la población diabética general. [*Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(2):87—96*].

Introducción

La causa más importante de muerte en los pacientes con *Diabetes mellitus* es la enfermedad vascular y sus complicaciones clínicas conocidas. Ha sido demostrado que la arterioesclerosis generalizada en diabéticos posee una evolución más rápida que en individuos no diabéticos. Por otra parte, una fonna relativamente específica de enfermedad microvascular procede, en función de la duración de la diabetes insulino-dependiente (5).

Recientemente, las teorías de la patogénesis de la arteriosclerosis le dan un papel muy importante a las plaquetas en los estadios tempranos del problema vascular (22). El daño endotelial es seguido por adhesión de las plaquetas al endotelio alterado, y por agregación plaquetaria local, para formarse en última instancia el trombo blanco. Se produce liberación de factores plaquetarios y se lleva a cabo una agregación irreversible. Este trombo crece por la adhesión de las plaquetas del torrente sanguíneo a las previamente agregadas y a su vez la fibrina participa en el crecimiento y desarrollo de un Complejo, con formación de capas de fibrina (10).

Hay un interés creciente en el estudio de las modificaciones de los mecanismos hemostáticos y su relación con la patogénesis de los desórdenes vasculares en no diabéticos, y por supuesto tales modificaciones pueden ser de especial importancia para determinar el aumento de riesgo de enfermedad macro y microvascular en diabéticos (17). Por lo tanto, la evidencia de una tendencia trombótica aumentada en diabéticos puede tener implicaciones etiológicas, preventivas y terapéuticas (14). A su vez, los hallazgos en un grupo de alto riesgo como son los diabéticos, pueden ser relevantes no sólo para ellos, sino para la patogénesis de la enfermedad arterial en general.

Nos proponemos en el presente trabajo valorar los parámetros hemostáticos en pacientes diabéticos adultos, relacionando estos hallazgos con el tipo de tratamiento, sexo, edad, evolución y presencia o no de microangiopatía.

* Laboratorio de Hematología. Hospital Calderón Guardia.
** Servicio de Endocrinología. Hospital México.
☆☆ Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica.
☆☆ Laboratorio de Inmunología. Hospital México.

Materiales y Métodos

Se tomó una muestra al azar de 53 pacientes diabéticos adultos del Servicio de Endocrinología del Hospital México, 26 en tratamiento con insulina, 23 en tratamiento con hipoglicemiantes orales y 4 sólo con dieta.

Se tomó a cada uno de los pacientes -en ayunas y previo reposo mínino de 30 minutos-una muestra de sangre anticoagulada con citrato de sodio 3,13 por ciento en una relación 9:1.

Se les efectuó los siguientes exámenes rutinarios: recuento de plaquetas (2), tiempo de protrombina (18), tiempo de tromboplastina parcial (19), normotest y thrombotest (Nyegaard & Co.).

Asimismo se cuantificaron los siguientes factores bioquímicos de la coagulación: fibrinógeno(4), factores II(12), V(1), VII (1), VIII (23), IX(23), X(11), XI (1) y XII (1).

El fibrinógeno inmunológico se cuantificó con inmunoplatos de la casa Behringwerke AG (Marbur, Alemania). También se midió la antitrombina III y el plasminógeno por métodos colorimétricos; el AT-Prest y el Plasmi-Prest de la casa Stago (Cedex, Francia).

Para el estudio de la adhesividad plaquetaria se tomaron *5* ml de sangre con una jeringa descartable de plástico y se filtraron a temperatura ambiente y a velocidad constante por medio de una bomba de Infusión (Semmelweiss, Milán) a través de una columna de plástico (Adeplat T, Semmelweiss, Milán). Después de descartar el primer mililitro, el segundo fue recolectado en un tubo plástico con EDTA. El porcentaje de adhesividad expresado es el porcentaje de reducción del número de plaquetas en el segundo ml de sangre, con respecto al valor inicial de plaquetas. El rango en el grupo control fue de 3-35 por ciento, con un valor medio de 19 y una desviación estándar de 8.

El grupo control consistió de 25 individuos normales no portadores de *Diabetes mellitus,* a los cuales se les tomó una muestra de sangre en condiciones iguales a las del grupo en estudio.

Los estudios estadísticos se llevaron a cabo de acuerdo con la t de student (24).

Resultados

En el Cuadro 1 se presentan los resultados de las pruebas rutinarias de coagulación, mostrándose un aumento estadísticamente significativo ($p<0,001$) en el porcentaje del tiempo de protrombina, en el normotest y en el thrombotest, y disminución en los valores del tiempo de tromboplastina parcial y plaquetas con respecto al grupo control.

El Cuadro 2 muestra los resultados de los factores de la coagulación, destacándose aumentos significativos en los factores VII, VIII, X y XII y a su vez disminución significativa de los factores V y XI.

El Cuadro 3 presenta los resultados de la cuantificación de fibrinógeno biológico e inmunológico, la antitrombina III y el plasminógeno, destacándose como dato importante un aumento significativo en los niveles de fibrinógeno inmunológico.

El Cuadro 4 muestra los resultados de la adhesividad plaquetaria en el total de los pacientes y su valor con respecto a tratamiento, sexo y presencia o no de microangiopatía. No se encontró diferencia significativa de la adhesividad plaquetaria entre cada uno de los parámetros estudiados, pero sí del total de los pacientes con respecto al grupo control.

El Cuadro *5* muestra la distribución del fibrinógeno biológico e inmunológico y los factores VII y VIII de acuerdo con el tratamiento, el sexo y la presencia o no de microangiopatía.

CUADRO 1

PRUEBAS RUTINARIAS DE COAGULACION EN 53 PACIENTES DIABETICOS ADULTOS EN TRATAMIENTO Y SU RELACION CON EL GRUPO CONTROL

Prueba	Control normal X±D.E.	Diabéticos X±D.E.	p
Tiempo de tromboplastina parcial (segundos)	44 ± 3,5	42 ± 5,2	<0,05
Tiempo de protrombina (segundos)	85 ± 7,5	106 ± 9,6	<0,001
Normotest (segundos)	100 ± 15	111 ± 20,1	<0,001
Thrombotest (segundos)	100 ± 15	109 ± 16,2	<0,001
Plaquetas(x $10^3/mm^3$)	300 ± 75	255 ± 67,3	<0,02

Además, se encontró que el fibrinógeno no sufría cambios importantes con relación a la edad o a la evolución de la enfermedad; en cambio el factor VIII, aumentaba significativamente después de los 50 años de edad y después de los 10 años de evolución de la enfermedad.

Por otra parte, no se demostró diferencia estadísticamente significativa de los otros factores de la coagulación estudiados con relación a los parámetros de edad, evolución de la enfermedad, tratamiento, sexo y presencia o no de microangiopatía.

Se encontró en la población estudiada que 21 de los hombres tenían microangiopatía contra 15 de las 24 mujeres. A su vez, 22 de los 26 pacientes en tratamiento con insulina tenían microangiopatía contra 12 de los 23 en tratamiento con hipoglicemientes orales.

Relacionando microangiopatía con evolución de la enfermedad, se encontró que de los 42 pacientes con menos de 10 años de evolución sólo 24 tenían microangiopatía, en cambio de los 11 con más de 10 años de evolución 10 la presentaban.

Discusión

Se ha visto que la arterioesclerosis en la población diabética tiende a ocurrir en una edad más temprana y con mayor severidad que en la población no diabética (15). A su vez, se ha postulado que los desórdenes de la hemostasia juegan un papel importante en la microangiopatía diabética, causando oclusión microembólica de los capilares (17).

Los severos cambios metabólicos que se dan en la diabetes parecen influenciar la coagulación y la función plaquetaria, pudiendo representar las complicaciones subclínicas una causa o un efecto de los cambios en la hemostasia (16).

Comparando los resultados de la adhesividad plaquetaria, el fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX y X de pacientes diabéticos con el grupo control, son compatibles con la hipótesis de que los desórdenes de la hemostasia favorecen una tendencia aumentada

CUADRO 2

NIVEL DE LOS FACTORES DE LA COAGULACION EN 53 PACIENTES DIABETICOS ADULTOS EN TRATAMIENTO Y SU RELACION CON EL GRUPO CONTROL

	PORCENTAJE DE FACTOR							
	II	V	VII	VIII (X ± D.E.)	IX	X	XI	XII
Diabéticos	96 ± 14	76 ± 23	106 ± 12	134 ± 38	102 ± 14	100 ± 10	75 ± 30	108 ± 30
Grupo control	90 ± 7,5	90 ± 7,5	90 ± 7,5	100 ± 25	95 ± 17,5	90 ± 17,5	100 ± 10	95 ± 17,5
p	> 0,1	< 0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,02

CUADRO 3

VALORES DE FIBRINOGENO BIOLOGICO E INMUNOLOGICO, ANTITROMBINA III Y PLASMINOGENO EN 53 DIABETICOS ADULTOS EN TRATAMIENTO Y SU RELACION CON EL GRUPO CONTROL

	FIBRINOGENO (mg/dl)		AT-III (porcentaje)	PLASMINOGENO (porcentaje)
	Biológico	Inmunológico		
Diabéticos (X±D.E.)	298±71	390±113	104±12,5	98±10,3
Grupo control (X±D.E.)	290± 6,0	300± 50	100± 10	100± 10
p	>0,01	<0,001	>0,05	>0,05

a la trombosis, que está asociada con las complicaciones vasculares de la diabetes. En este sentido, Gensini *et al* (16), sugieren que las concentraciones aumentadas de factor VIII y fibrinógeno pueden indicar la existencia de una condición hipercoagulable en pacientes con diabetes, sobre todo en aquellos con complicaciones vasculares, aunque la relación del fibrinógeno aumentado con la presencia o desarrollo de enfermedad vascular es poco clara (9).

La adhesividad plaquetaria aumentada en la diabetes mellitus, se ha reportado más aparente en pacientes que requieren insulina y que tienen complicaciones vasculares (5), dato que no coincide con nuestros resultados, pues no encontramos diferencia en relación con el tratamiento, sexo o presencia o no de microangiopatía. La adhesividad plaquetaria aumentada en la Diabetes mellitus es debida probablemente a muchos factores, y está relacionada indudablemente al complejo del factor VIII así como a niveles aumentados de fibrinógeno (5). Colectivamente, estas observaciones sugieren que la aumentada adhesividad plaquetaria, mediada tal vez por incremento en la actividad del factor von Willebrand, puede ser importante en la enfermedad vascular del diabético (6). No se puede afirmar si esta anormalidad plaquetaria precede o es consecuencia de la enfermedad vascular (6), y a su vez, se debe reconocer que el fenómeno in vitro de la adhesividad plaquetaria puede no reflejar el comportamiento plaquetario *in vivo* (8).

El fibrinógeno es un cofactor importante de la función plaquetaria y su presencia es necesaria para un proceso normal de la adhesividad y la agregación (20). Ferguson (13), ha demostrado una vida media plasmática baja del fibrinógeno en la Diabetes mellitus, aún en sujetos sin microangiopatía clínicamente manifiesta, concluyendo que se debe a un consumo acelerado *in vivo*.

Se encontró, en este estudio, que el nivel plasmático de algunos de los factores de la coagulación estaban aumentados en térmjnos estadísticos, demostrándose además una zona de sobreposición con aquellos de la población control, limitando este hecho la posible utilización clínica de tales parámetros en pacientes individuales (21).

CUADRO 4

ADHESIVIDAD PLAQUETARÍA EN RELACION CON TRATAMIENTO, SEXO Y PRESENCIA O NO DE MICROANGIOPATIA EN 53 PACIENTES DIABETICOS ADULTOS EN TRATAMIENTO

	Grupo control	Total de pacientes	Tratamiento		Sexo		Microangiopatía	
			Insulina	H.O.	Masculino	Femenino	Si	No
X (porcentaje)	19	38,6	40,2	38,2	40,6	35,2	37,3	41
D.E.	8	14,2	14,2	14,7	13,7	15,6	13,6	16,3
n	25	50	25	21	29	21	33	16
Anormales		25/50	13/25	11/21	16/29	8/21	15/33	10/17
p			> 0,1		> 0,1		> 0,1	

H.O.: hipoglicemiantes orales.
Anormales: anormales sobre total estudiado.

CUADRO 5

RELACION DEL FIBRINOGENO Y FACTORES VII Y VIII CON TRATAMIENTO, SEXO Y PRESENCIA O NO DE MICROANGIOPATIA EN 53 DIABETICOS ADULTOS EN TRATAMIENTO

	FIBRINOGENO (mg/dl)		FACTOR VII	FACTOR VIII
	Biológico	Inmunológico	(porcentaje)	(porcentaje)
	X ± D.E. (n)		X ± D.E. (n)	X ± D.E. (n)
TRATAMIENTO:				
Insulina	311 ± 84,8 (26)	404 ± 138 (21)	106 ± 14,5 (26)	136 ± 42,5 (25)
H.O.	287 ± 50,1 (23)	372 ± 78 (19)	104 ± 9,6 (23)	136 ± 35,8 (23)
SEXO:				
Masculino	300 ± 83,6 (29)	391 ± 131,5 (23)	103 ± 15,3 (29)	134 ± 39,2 (28)
Femenino	303 ± 54,2 (24)	385 ± 91,6 (21)	108 ± 6,2 (24)	131 ± 39,2 (24)
MICRO-ANGIOPATIA:				
Presente	301 ± 81,1 (36)	403 ± 125,3 (32)	105 ± 12,7 (36)	138 ± 38,9 (36)
Ausente	302 ± 45,7 (17)	349 ± 58 (12)	106 ± 11,2 (17)	124 ± 38,3 (16)

H.O.: hipoglicemiantes orales.

Los valores de antitrombina III encontrados en el grupo estudiado, están ligeramente aumentados, aunque no con significancia estadística con relación al grupo control; reflejando posiblemente una respuesta protectora como contrarregulación al exceso de producción de trombina o factor X (7). Se ha visto que pacientes sin deficiencia congéníta de antitrombina III, que tienen episodios clínicos de enfermedad isquémica cardiáca o riesgo de desarrollo de la enfermedad, presentan valores aumentados de esta proteína, concluyéndose que pueda deberse a una respuesta protectora (14).

A pesar de que virtualmente cada segmento del esquema de la coagulación puede ser afectado en la *Diabetes mellitus,* con base en los hallazgos sugestivos de laboratorio, no es posible construir un esquema cohesivo en el cual la diabetes pueda contribuir al estado de hipercoagulabilidad. De hecho, no es posible tener la certeza de que tal estado existe usando técnicas *in vitro* (3).

La tendencia trombótlica aumentada puede jugar un papel importante en las complicaciones vasculares de la diabetes, y deben tenerse en cuenta estos cambios del sistema hemostático en el aborde terapéutico y para el control integral de la diabetes (16). Pero, es necesario afirmar que se necesitan estudios que nos demuestren si la corrección de las anormalidades hemostáticas por terapéutica, control diabético o ambos, puede disminuir la incidencia de enfermedad macro y microangiopática en el diabético (14).

Por último, es importante tener en cuenta, que en vista de la heterogeneidad clínica, bioquímica y metabólica de la diabetes, se debe ser cuidadoso y no aplicar los resultados encontrados en un número pequeño de pacientes a la población diabética general (8).

Bibliografía

1. Biggs, R. *Coagulación sanguínea, hemostasia y trombosis.* Ed. Jims, Barcelona, 1975; 561-563.

2. Brecher, Cronkrite, E.P. Morphology and enumeration of human blood platelets. *J. Appl. Physiol.* 1950; 3:365-368.

3. Brozovic, M. Physiological mechanism in coagulation and fibrinolysis. *Br. Med. Bull.* 1977; 33:231-239.

4. Claus, A. Gerinnungs physiologische schnell Method zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haemat.* 1957; 17:137- 241.

5. Colwell, J.A., Halushka, P.V., Sarji, K.E., Sagel, J. Platelet function and *Diabetes Mellitus. Medical Cli. N.A.* 1978; 62:753-766.

6. Colwell, J.A., Halushka, P.V., Sarji, K.E., Lopes-Virella, M.F., Sagel, J. Vascular disease in diabetes. Pathophysiological mechanism and therapy. *Arch. Intern. Med.* 1979: 139:225-230.

7. Colwell, J. A., Lopes-Virella, M., Halushka, P.V. Pathogenesis of atherosclerosis in *Diabetes mellitus. Diabetes Care.* 1981; 4:121-133.

8. Colwell, J.A., Nair, R.M.G., Halushka, P.V., Rogers, C., Whetsell, A., Sagel. J. Platelet adhesion and aggregation in *Diabetes mellitus. Metabolism.* 1978; 28:394-400.

9. Coller, B.S., Frank, R.N., Milton, R.C., Grainick, H.R. Plasma cofactor of platelet function: correlation with diabetid retinopathy and hemoglobin A_{1a-c}. Studies in diabetic patients and normal persons. *Ann, Intern. Med.* 1978; 88:311-316.

10. Chandler, A.B. In the platelet (ed. K.M. Brinkhous, R.W. Shermer, M.K. Mostafi). The William and Wilkins Co., Baltimore, 1971; 310.

11. Denson, K.W.E. The specific assay of Prower-Stuart factor and factor VII. *Act.Haemat.* 1961; 25:105-107.

12. Denson, K.W.E., Borret, R., Biggs, R. The specific assay of prothrombin using taipan snake venon. *Brit. J. Haemat.* 1971; 21:219-222.

13. Ferguson, J.C., Mackay, N., Philip. J.A.D., Summer, D.J. Determination of platelet and fibrinogen half-life with (^{75}Se)-Selenio-methionine, studies in normal and in diabetic subjects. *Clin. Sc. Mol. Med.* 1975; 49:115-118.

14. Fuller, J.H., Keen, H., Harret, R.J., Omer, T., Meade, T.W., Chakrabarti, R., North, W.R.S., Stirling, Y. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Brit. Med. J.* 1979; 2:964-969.

15. Ganda, O.P. Pathogenesis of macrovascular disease in the human diabetic. *Diabetes.* 1980; 29:931- 942.

16. Gensini, G.R., Abbate, R., Farilla, S., Neri, G. Changes of platelet function and blood clotting in *Diabetes mellitus. Thrombs. Haemostas.* 1979; 42:983-993.

17. McMillan, D. Deterioration of the microcirculation in diabetes. *Diabetes* 1975; 24:949-957.

18. Poller, L. The Bristish Comparative Thromboplastin. Association of Clinical Pathologist, Broadsheet No. 71; 1970.

19. Poller, L., Thomson, J.M. The partial thromboplastin (cephalin) time test. *J. Clin. Pathol.* 1972; 1038- 1044.

20. Porta, M. Alterazioni emocoagulative e della finzione endoteliale nelle microangiopatia diabetica. *Min. Endocrinol.* 1979; 4:133-144.

21. Porta, M., Cagliero, E. Attuali orientamenti in tema di emocoagulazione nel diabete. G. *Ital. Diabetología.* 1981; 1:21-28.

22. Ross, R., Glomset, J.A. The pathogenesis of athersclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1976; 295:369-381.

23. Ruggeri, Z.M., Capitanio, A. I test di laboratorio per lo studio delle anomalie congenite e acquisite della coagulazione. *IN: Alterazioni congenite delle coagulazione: metodi di studio* (ed. P.M. Mannucci, S. Gorini) Piccin Editore, Padova 1974; 110.

24. Smart, J.V. Elementos de estadística médica Ed. Marín, Barcelona 1972; 115.