



REVISIÓN

Hemostatic tests in patients with type 2 diabetes mellitus

Pruebas hemostáticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Nathaly Beleén Freire Sánchez¹  , Daniela Alexandra Rosero Freire¹  

¹Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Ambato, Ecuador.

Citar como: Freire Sánchez NB, Rosero Freire DA. Hemostatic tests in patients with type 2 diabetes mellitus. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024; 4:981. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024981>

Enviado: 14-01-2024

Revisado: 22-03-2024

Aceptado: 19-05-2024

Publicado: 20-05-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Introduction: type 2 Diabetes Mellitus (DM2), or non-insulin-dependent, is a chronic disease characterized by insulin resistance or reduced insulin levels, which in turn contribute to high glucose levels. This condition, together with the associated chronic inflammation, generates several complications, one of them is an imbalance in the hemostatic system.

Objective: to identify laboratory hemostatic tests and their clinical usefulness in patients with type 2 Diabetes Mellitus.

Methods: a bibliographic review was carried out in various databases of interest, including articles published in the last 5 years, in addition to those articles published before 2019 that limited relevant information on the topic.

Development: original articles that analyzed hemostatic tests in patients with DM2 were reviewed and it was established that the main tests that are altered are TTP, MPV, fibrinogen, PAI-1, VWF and DD, since they have presented consistent results in different research.

Conclusions: it is necessary to perform hemostatic tests in patients with DM2, since it has been seen that untreated patients may present thrombotic disorders that, in the long term, can generate cardiovascular alterations.

Keywords: Diabetes Mellitus 2; Blood Coagulation; Blood Coagulation Factors; Hemostatic Alterations.

RESUMEN

Introducción: la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) o no insulino-dependiente, es una enfermedad crónica caracterizada por la resistencia a la insulina o niveles reducidos de la misma, que a su vez contribuyen a niveles elevados de glucosa. Esta condición junto con la inflamación crónica asociada, genera varias complicaciones, una de ellas es el desequilibrio en el sistema hemostático.

Objetivo: identificar pruebas hemostáticas de laboratorio y su utilidad clínica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos de interés, incluyendo artículos publicados en los últimos 5 años, además de aquellos artículos publicados antes del año 2019 que acotaron información relevante del tema.

Desarrollo: se revisaron artículos originales que analizaban pruebas hemostáticas en pacientes con DM2 y se pudo establecer que los principales exámenes que se ven alterados son el TTP, VPM, fibrinógeno, PAI-1, FvW y DD, ya que han presentado resultados consistentes en diferentes investigaciones.

Conclusiones: es necesario realizar pruebas hemostáticas en pacientes con DM2, ya que en aquellos pacientes no tratados se ha visto que pueden presentar trastornos tromboticos que, a largo plazo, pueden generar alteraciones a nivel cardiovascular.

Palabras clave: Diabetes Mellitus 2; Coagulación Sanguínea; Factores de la Coagulación Sanguínea;

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica caracterizada por la elevación de glucosa en sangre como resultado de la resistencia a la insulina o la deficiencia de la misma.⁽¹⁾ Se encuentra asociada con un alto grado de mortalidad ya que es el tipo más común de Diabetes Mellitus, abarcando del 90 % al 95 % de todos los casos de diabetes identificados.^(1,2)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se estima que, en las Américas, alrededor de 62 millones de personas padecen DM2.⁽³⁾ Esta cifra ha incrementado en las últimas décadas, sobre todo en aquellos países en vías de desarrollo.⁽³⁾ Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en Ecuador la DM2 se encuentra en el tercer puesto de mortalidad en general. De acuerdo al informe oficial del estudio ENSANUT realizada en el país, esta enfermedad ha presentado una prevalencia de 2,8 % en mujeres y de 2,7 % en hombres, en una población de 15916 personas entre los 10 a los 59 años.⁽⁴⁾

La población con DM2 presenta hiperglicemia por una deficiencia o resistencia a la insulina.⁽¹⁾ A su vez, esto puede causar diferentes modificaciones en la biotransformación de carbohidratos, lípidos y proteínas, y a largo plazo, daño en distintos órganos como el corazón, riñones, nervios, ojos y vasos sanguíneos.^(1,2) Esto contribuye al desarrollo de complicaciones como retinopatía diabética, riesgo de enfermedad crónica renal y neuropatía diabética.⁽¹⁾ Además, se presentan problemas de tipo cardiovascular y trombóticos, debido a que la exposición de altos niveles de glucosa en los vasos sanguíneos genera inflamación, consecuentemente daño tisular y con ello incrementa la probabilidad de formación de coágulos sanguíneos.⁽⁵⁾ En relación a lo expuesto, se ha visto que los diabéticos tienen una probabilidad de fallecer a causa de un problema cardiovascular de 2 a 4 veces más que los pacientes no diabéticos.⁽⁶⁾

Dada la recurrencia de la formación de trombos y su relevancia en pacientes con DM2, es necesario analizar diversas pruebas de laboratorio para evaluar los procesos hemostáticos, ya que ofrecen datos cruciales sobre la función plaquetaria, coagulación sanguínea y fibrinólisis, aspectos clave en la salud vascular. Hacer un seguimiento regular de estos marcadores de coagulación es muy útil para evaluar si los tratamientos están siendo efectivos y así prevenir complicaciones en la salud vascular de pacientes con DM2. El objetivo final de este análisis es identificar las pruebas de laboratorio que tienen mayor importancia clínica para detectar o prevenir problemas de coagulación en esta población vulnerable.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica con ayuda de diversas bases de datos como Pubmed, Scielo, ELSEVIER, Google académico e información epidemiológica obtenida de la OPS e INEC. Se utilizaron términos clave como Diabetes Mellitus 2, coagulación sanguínea, factores de la coagulación sanguínea y alteraciones hemostáticas.

Se incluyeron artículos en español o inglés publicados en los últimos 5 años, además de aquellos artículos publicados antes del año 2019 que acotaron información relevante del tema. Por otro lado, se descartaron artículos que no fueron accesibles en su totalidad, ni relevantes para el tema de estudio. Además, se descartaron artículos que relacionaban otros tipos de diabetes con las pruebas hemostáticas o aquellos realizados en animales.

DESARROLLO

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno de carácter metabólico con hiperglicemia como resultado de la resistencia a la insulina en tejidos de la periferia o un déficit en la secreción de la misma.^(1,5) La DM se debe a una combinación compleja de diversos factores, incluyendo elementos ambientales, genéticos y epigenéticos. Más de 100 genes se han asociado con la DM2, en su mayoría relacionados a la secreción de insulina y funcionalidad de células β , pero en menor cantidad con resistencia a la insulina. A pesar de ello, solo se han detectado cerca del 10 % de los factores genéticos que contribuyen al desarrollo de la DM2.⁽⁷⁾

La epigenética es otro factor influyente en la enfermedad. Modificaciones como la metilación del ADN, alteración o cambios en histonas y el silenciamiento génico por parte de ARN, se encuentran involucrados en el proceso. Estas modificaciones pueden verse influenciadas por factores ambientales como la alimentación, estrés o exposición a toxinas.⁽⁷⁾

Dentro de los factores ambientales, se encuentra la obesidad, cuyo estado puede generar una lipo-inflamación y consecuentemente una menor sensibilidad a la insulina. El tabaquismo es otro factor, asociado con estrés oxidativo e inflamación, además del desarrollo de resistencia a la insulina por metilación de genes asociados como sustratos para el receptor de insulina (IRS1), GRB10 el cual regula a IRS1, ENPP1 que ayudan en regular

la acción de la insulina, PIK3R1, entre otros.^(5,7)

Criterios de diagnóstico

El ADA (Asociación Americana de la Diabetes) ha establecido criterios de diagnóstico para diabetes, los cuales se conforman según los siguientes puntos:

- Glucosa en ayunas (al menos 8 horas) igual o mayor a 126mg/dL.
- Prueba oral de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 gramos a las 2 horas, igual o mayor a 200 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada (A1C) mayor o igual a 6,5 %.
- Paciente con glucosa mayor o igual a 200 mg/dL en cualquier momento del día o que padezca de síntomas comunes de hiperglicemia tales como polifagia, poliuria o polidipsia.

Si la persona padece cualquiera de estos criterios, es considerado como diagnóstico de diabetes.^(7,8)

Complicaciones

La DM2 puede provocar complicaciones agudas o crónicas. La acción farmacológica, consumo excesivo de alimentos y la deshidratación contribuyen a la precipitación de complicaciones agudas, que pueden ser episodios o crisis hiperglicémicas, en las que se incluyen un estado hiperosmolar, cetoacidosis diabética o un estado mixto. Sin embargo, también puede darse una hipoglicemia.^(1,7)

Por otro lado, la persistencia de la hiperglicemia contribuye a un daño paulatino y fallo en la función de órganos. Estas pueden ser de tipo vascular y no vascular.⁽⁹⁾ Las complicaciones microvasculares afectan a vasos sanguíneos pequeños, cuyos vasos irrigan a los nervios, riñones y ojos. Es por ello que estas complicaciones pueden ser de tipo oftalmológico como cataratas o glaucoma, pero es más frecuente la retinopatía como uno de los causantes de ceguera.⁽⁹⁾ Además, puede ocasionarse nefropatía diabética o neuropatía diabética.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, los vasos de mediano y gran calibre se ven afectados por daño arterioesclerótico, lo que conlleva a incrementar la probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular, coronopatías o una enfermedad vascular periférica. Se conoce que la principal causa de mortalidad en diabéticos son aquellas complicaciones macrovasculares, mientras que, las microvasculares son responsables de agravar la calidad de vida.^(7,9)

Hemostasia

La hemostasia o coagulación es un proceso fisiológico que permite detener o prevenir hemorragias frente a la lesión de vasos sanguíneos. Este proceso se divide en 3 etapas denominadas como hemostasia primaria, hemostasia secundaria y fibrinólisis.⁽¹⁰⁾ La hemostasia primaria es iniciada tras el daño endotelial o por la activación del endotelio sin lesión física, consecuentemente, en el subendotelio quedan expuestas fibras de colágeno a las cuales se adhieren las plaquetas a través de la glucoproteína Ib (GpIb) y con la intervención del factor Von Willebrand (FvW).⁽¹¹⁾ En la plaqueta se da la activación de enzimas como Fosfolipasa A2, Fosfolipasa C y ciclase, que contribuyen al movimiento de calcio intracelular lo que conlleva a que la plaqueta experimente cambios en su morfología. Además, de sus gránulos son liberados tromboxano A2, calcio, serotonina y ADP, este último contribuyendo a la expresión de las glucoproteínas IIb/IIIa, las cuales actúan como receptores del fibrinógeno y permiten la agregación plaquetaria. Con este proceso, se da lugar al tampón hemostático primario.^(10,11)

Tras la formación del tampón hemostático primario, la secuencia continúa para dar lugar al trombo de fibrina o tampón hemostático secundario. El proceso para la activación de la cascada hemostática puede iniciar a través de dos vías que convergen en una vía común; mediante la vía extrínseca y otra intrínseca.⁽¹⁰⁾ Estas vías requieren de factores de coagulación para dar lugar a la hemostasia, los cuales son creados principalmente en el hígado.⁽¹¹⁾ La vía extrínseca necesita de una proteína que no se encuentra en la sangre, sino que, está situada en la membrana celular del tejido subendotelial. Este es el Factor III, el cual inicia la cascada de coagulación al activar el Factor VII, seguido por la colaboración con cofactores como el factor V, fosfolípidos, calcio y aniones, para activar el Factor X y concluir el proceso en la vía común.^(10,11)

En cuanto a la vía intrínseca, requiere de componentes que circulan en el torrente sanguíneo. Inicia tras la exposición del subendotelio con factores de contacto como son el Factor XI, XII y cimógeno de alto peso molecular (CAPM). Tras la absorción y activación del FXII, este escinde a precalicreína en calicreína, activa al FXI con ayuda de CAPM y a su vez, escinde al FIX con el calcio como cofactor. Finalmente, se activa al Factor X mediante el FVIII, cuyo componente converge en la vía común.^(10,11)

De este modo, la vía común inicia con el factor X activado (Xa), producto de cualquiera de las 2 vías anteriormente mencionadas. Mediante el Factor Xa y Va, se forma el complejo protrombinasa para poder escindir al FII a trombina, la cual actúa sobre el fibrinógeno con el objetivo de formar monómeros de fibrina.

⁽¹⁰⁾ En ese momento, el FXIII ayuda a estabilizar los polímeros de fibrina creando el tampón de fibrina o tampón hemostático secundario limitado al sitio de lesión. Este proceso normalmente tiene un control fisiológico para

evitar exacerbación de los factores de coagulación y está mediado por el flujo sanguíneo, depuración hepática, inhibidores bioquímicos e inhibición por retroalimentación positiva o negativa.^(10,11)

Finalmente, el sistema fibrinolítico se activa como respuesta a la cascada de coagulación. Esto implica a la conversión del plasminógeno en plasmina, enzima crucial en la degradación de la fibrina, así como en la degradación de otros factores como el FV, VIII y XII. La fibrinólisis requiere la intervención de activadores intrínsecos y extrínsecos del plasminógeno como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y activador del plasminógeno tipo uroquinasa (u-PA), no obstante, también requiere de un control fibrinolítico en el que incluye moléculas como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1, 2 o 3) el inhibidor de la fibrinólisis activado de trombina (TAFI), α 2-antiplasmina y α 2-macroglobulina.⁽¹⁰⁾ Este proceso genera productos de degradación de la fibrina (PDF), siendo el Dímero D (DD) uno de los más destacados, indicando la formación de trombos y a su vez, la degradación de los mismos.^(10,11)

El nuevo modelo de coagulación celular está basado en el mismo principio, conformado por una fase de iniciación, amplificación y propagación.⁽¹¹⁾ En la primera fase la lesión en el endotelio conlleva a la adherencia plaquetaria, a través de GpIb- FvW-colágeno. Se forma la tenasa extrínseca a través de la unión del FIII y el FVIIa, para luego activar al FX y al FIX.⁽¹⁰⁾ El complejo protrombinasa es formado mediante el FXa y el FVa, para dar lugar a pequeñas cantidades de trombina. En la segunda fase, la trombina producida ayuda en la activación de plaquetas, del FXI, del FV para incrementar la actividad protrombinasa y del FVIII, cofactor del FXa.^(10,11) Durante esta fase, se da inicio a la acción de los sistemas anticoagulantes. Finalmente, en la propagación el FXIa de las plaquetas activa al FIX, que a través del FVIIIa, escinde al FX. El FXa se une al FVa y al calcio para formar un complejo protrombinasa, el cual acelera la conversión de trombina. Este factor contribuye a la producción de fibrina y escinde al FXIII para estabilizar la formación de coágulo.⁽¹¹⁾

Hemostasia y DM2

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los niveles elevados de glucosa en sangre desencadenan una serie de respuestas en las células endoteliales, pues, aumentan la producción de moléculas de adhesión como CD31, CD63, ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular-1) y VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares-1), además, liberan citoquinas proinflamatorias (IL-6), quimiocinas y factores asociados a la coagulación, como PAI-1 (Inhibidor del activador del plasminógeno), tromboxano A2 y factor tisular.^(5,12) La activación de la proteína cinasa C (PCK) en el endotelio vascular promueve la inflamación, la angiogénesis, el crecimiento celular y la apoptosis, lo que contribuye a la progresión de la lesión aterosclerótica y la disfunción endotelial, creando un entorno propicio para la formación de coágulos.⁽⁵⁾

Por otro lado, la hiperactividad plaquetaria también es estimulada, pues, la hiperglicemia genera un desequilibrio homeostático de calcio debido a la actividad de las moléculas reactivas de oxígeno (EROs) que promueven la liberación de agentes proagregantes, reduce la acción de agentes antiagregantes y estimula la activación de vías de señalización.^(5,13) La glicación de las proteínas presentes en la superficie de las plaquetas es uno de los primeros eventos que conducen a una mayor actividad plaquetaria, ya que aumenta la adherencia de las proteínas al afectar la flexibilidad de la membrana.⁽⁷⁾ Consecuentemente, la exposición a niveles elevados de osmolaridad activa la expresión de GpIIb/IIIa y P-selectina en las plaquetas.⁽¹²⁾ Además, este ambiente hiperglicémico contribuye a la activación de la proteína cinasa C (PKC), que a su vez promueve la transducción de la señal plaquetaria.⁽¹³⁾

Es importante destacar que la resistencia a la insulina es un posible mecanismo subyacente, dado que esta hormona normalmente se une a los receptores de insulina en la superficie plaquetaria para activar diversas vías de señalización de la célula, como la vía de fosforilación de tirosina y la vía inhibidora de la proteína G.⁽⁷⁾ Esta última conlleva a una mayor producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y a una menor liberación de calcio intracelular dentro de las plaquetas.⁽¹²⁾ Como resultado, se inhibe la agregación plaquetaria, lo que en individuos sanos ayuda a mantener la homeostasis y prevenir la formación de trombos. No obstante, en pacientes con resistencia a la insulina, este mecanismo puede estar alterado, lo que resulta en una respuesta plaquetaria anómala y posiblemente a un mayor riesgo de formación de coágulos.⁽¹²⁾

Por otra parte, existe una mayor generación de FIII a través de la vía inflamatoria del factor nuclear NF- κ B y una mayor estimulación de ciertos factores de la coagulación en el hígado, esto como resultado de la hiperglicemia y las altas cantidades de EROs.^(12,13) Además, el estado inflamatorio de la DM2 estimula una mayor producción de fibrinógeno hepático y por consiguiente la formación de fibrina, generando una mayor resistencia en los trombos formados.^(12,14) Este proceso provoca una menor producción de plasmina gracias a la inhibición de la t-PA, lo que conlleva a un estado protrombótico e inflamatorio.⁽¹²⁾

Asimismo, la DM2 estimula a la elevación de factores antifibrinolíticos como son el PAI y TAFI,^(7,15) cuyos componentes afectan a los factores fibrinolíticos, sin embargo, estos cambios están vinculados a los niveles de glucemia y podrían ser revertidos mediante un énfasis en el control glucémico.⁽¹⁵⁾

Pruebas de laboratorio

Tabla 1. Pruebas hemostásicas. Resultados de pruebas de coagulación realizadas en pacientes con DM2 en contraste con pacientes control

Pruebas hemostásicas				
Prueba	Pacientes control	Pacientes con DM2 no tratados	Pacientes con DM2 tratados	Cita
Recuento plaquetario (150 000-450 000/)	Normal	Normal	-	(13)
	Normal	Normal	Normal	(16)
	Normal	Normal	Normal	(17)
	Normal	Normal	-	(18)
VPM 7,5 a 10 fL	Normal	↑	-	(18)
	Normal	↑	-	(19)
	-	↑	-	(20)
TP 10-15 seg°	Normal	↓	Normal	(16)
	Normal	Normal	Normal	(17)
	Normal	↓	-	(21)
	Normal	↓	-	(22)
TTP 25-45 seg	Normal	↑	-	(23)
	Normal	↓	Normal	(16)
	Normal	↓	Normal	(17)
	Normal	↓	-	(21)
Fibrinógeno 2,0 a 4,0 g/L	Normal	↓	-	(23)
	Normal	↓	-	(24)
	Normal	↓	-	(24)
	Normal	↓	-	(24)
Fibrinógeno 2,0 a 4,0 g/L	Normal	↑	-	(21)
	Normal	↑	-	(22)
	Normal	↑	-	(23)
	Normal	↑	-	(24)
	Normal	↑	-	(25)
	Normal	↑	-	(26)
	Normal	↑	-	(27)
	Normal	↑	-	(14)
PAI-1 1 - 20 UI/ml	Normal	↑	-	(13)
	Normal	↑	Normal	(16)
	Normal	↑	-	(22)
	Normal	↑	Normal	(28)
	Normal	↑	-	(29)
	Normal	↑	-	(30)
TAFI 80 % - 120 %	Normal	↑	-	(15)
	Normal	Normal	-	(31)
	Normal	Normal	-	(31)
FVII 50 % - 200 %	Normal	↑	-	(23)
	Normal	↑	-	(29)
VIII 50 % y 150 %	Normal	↑	-	(23)
	Normal	↑	-	(14)
X y XII	Normal	↑	-	(23)
IX, XI	Normal	↑	-	(14)
FV y FXI	Normal	↓	-	(23)

FvW	Normal	↑	-	(13)
50 % a 160 %	Normal	↑	-	(30)
50 a 160 UI/dL.	Normal	Normal	-	(15)
	Normal	↑	-	(32)
DD	Normal	↑	-	(33)
	Normal	↑	-	(15)
<500 ng/mL	Normal	↑	-	(34)
	Normal	↑	-	(35)

Nota: VPM (Volumen plaquetario medio); TP (Tiempo de Protrombina); TTP (Tiempo de tromboplastina); PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1); TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado de trombina); FvW (factor Von Willebrand); DD (Dímero D).

En el presente artículo se han analizado diferentes pruebas de hemostasia en pacientes diabéticos, con el objetivo de identificar aquellas que se ven alteradas y tienen importancia para el seguimiento clínico del paciente diabético. En la hemostasia actúan varios componentes, tales como las plaquetas, siendo el pilar fundamental de este proceso ya que inician la cascada de coagulación. Sin embargo, en la tabla 1 muestra que su conteo absoluto no se ha visto alterado en investigaciones contrastadas entre pacientes con DM2 y pacientes control, de manera que, no se ha evidenciado una asociación entre la enfermedad y cambios en el recuento plaquetario, pese a ello, existen otras pruebas que ayudan a evaluar la funcionalidad de las plaquetas como es el VPM.

El VPM es un biomarcador de la actividad plaquetaria, el cual según la tabla 1 se ha visto incrementado de manera significativa en pacientes diabéticos a diferencia de la población control. Este aumento podría deberse al daño del endotelio vascular causado por la hiperglicemia, desencadenando la activación de las plaquetas, mismas que liberan diversas sustancias como tromboxano A2 o ADP. Como resultado, el volumen de las plaquetas puede verse incrementado a causa de una mayor actividad, estimulada por el daño endotelial.^(18,19) Un estudio realizado en Japón, demostró que el VPM en pacientes diabéticos no controlados se ve incrementado, pues, tras 6 meses de tratamiento para la mejora de hiperglicemia, se observó una reducción significativa del mismo,⁽¹⁸⁾ además que se lo encontró estrechamente relacionado con el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares.^(18,19)

El TP es una prueba hemostásica que evalúa los factores que intervienen en la vía extrínseca y la vía común de la coagulación. Diferentes estudios analizaron esta prueba, sin embargo, como muestra la tabla 1, existió heterogeneidad entre resultados, ya que en ciertas investigaciones los valores mostraron una disminución,^(16,21,22) en otros los valores se encontraron dentro del rango referencial⁽¹⁷⁾ y en un caso diferente se mostraron elevados,⁽²³⁾ por lo tanto, su valor clínico en pacientes con DM2 es poco significativo. Es recomendable tomar en cuenta aspectos antes de analizar el TP, por ejemplo, la extensión temporal de la enfermedad, ya que, al estar en constante inflamación y producción de factores coagulativos, eventualmente, su producción se vuelve deficiente, lo que podría prologar los tiempos de TP.^(5,23) Además, el consumo de fármacos también puede influir, los hipoglucemiantes,⁽⁵⁾ pueden llegar a alterar la producción hepática de factores hemostáticos incrementando el tiempo de TP. Por otro lado, en el caso de los estudios que muestran que el TP se encuentra disminuido, existen datos que exponen que el FVII (iniciador de la vía extrínseca) se encuentra elevado en pacientes diabéticos,^(23,29) resultados que explicarían la razón de la disminución en los tiempos de TP. Como ya se mencionó, la DM2 contribuye a la activación plaquetaria y daño del endotelio, generando la exposición del Factor Tisular y consecuentemente, la activación del FVII. Cabe mencionar que, este factor posee un gran efecto de amplificación en el sistema coagulativo, contribuyendo a la formación de trombos.⁽²⁹⁾

El TTP es una prueba que permite evaluar la vía intrínseca y común de la coagulación. En la tabla 1 se muestran resultados obtenidos de estudios, los cuales demuestran tiempos considerablemente acortados en pacientes con DM2 en contraste con los pacientes control. Tal como lo reportan investigaciones,^(14,23) el incremento de factores como el FVIII, IX, X, XI y XII están asociados a la disminución del TTP, dado que la posible activación de los factores de contacto (FXI, FXII, precalicreína y CAPM) por el endotelio lesionado, se traduce en un ambiente protrombótico.⁽²⁴⁾

Por otra parte, un componente que influye en agregación plaquetaria y la reología sanguínea es el fibrinógeno.^(13,21) De acuerdo a la tabla 1, niveles elevados han sido encontrados en pacientes diabéticos a diferencia de los controles, posiblemente por el incremento en la producción de factores proagregantes y disminución de factores antiagregantes a través de una estimulación hepática por la hiperglicemia.⁽¹⁴⁾ Es por ello que, se ha considerado al fibrinógeno como un biomarcador proinflamatorio, que, a su vez, contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares.^(21,24)

Según investigaciones expuestas en la tabla 1, el PAI-1 tuvo niveles mucho mayores en pacientes con DM2

a diferencia de los pacientes sanos. Su incremento podría estar asociado con la estimulación de citoquinas inflamatorias (TNF- α , IL-1), pues conviene mencionar que la resistencia a la insulina e hiperglicemia contribuyen a un estado inflamatorio y por tanto, puede verse aumentada la producción de citocinas y mayor expresión de PAI-1. ^(15,28) El PAI-1 junto con TAFI, pueden contribuir a una fibrinólisis deficiente, ya que inhiben directamente los activadores del plasminógeno y reducen los lugares de unión del tPA (activador tisular del plasminógeno)/ plasminógeno. ⁽¹⁵⁾ Los resultados de investigaciones han sido controversiales, pues, si bien algunos demuestran relación entre el TAFI y la diabetes, otros demuestran que la hiperglicemia y resistencia a la insulina, no afectan en el mismo. ^(15,16,31)

Además, se ha documentado un incremento en los niveles del FvW en diabéticos a diferencia de pacientes control, tal como se muestra en la Tabla 1. Esta molécula es expresada a través de las células endoteliales lesionadas y puede llegar a estimular la actividad plaquetaria, aportando un entorno procoagulante. ^(15,30)

Como resultado de la formación de trombos, se produce el Dímero D, un péptido que circula en sangre y subproducto de la degradación de la red de fibrina. Es por ello que, niveles altos de DD pueden estar relacionados con un incremento en la generación de fibrina, así se ha visto en estudios realizados en pacientes con DM2 a diferencia de los controles. ^(15,34,35) Cabe mencionar que, investigadores han encontrado que los niveles de DD van en incremento según la edad del paciente y se le atribuye el mal pronóstico de diversas enfermedades. ^(34,35)

CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo expuesto, se ha podido evidenciar que los exámenes hemostáticos más importantes a tomar en cuenta en pacientes con DM2 son el TTP, VPM, fibrinógeno, PAI-1, FvW y DD, ya que han presentado resultados consistentes, en diferentes investigaciones. El desbalance en los sistemas de coagulación y fibrinólisis puede generar hipercoagulabilidad y provocar trastornos más graves como enfermedades cardiovasculares, las que, a su vez, pueden causar efectos catastróficos a largo plazo, incluida la muerte. ^(22,24) Por ello, es recomendable la evaluación del perfil hemostático en el seguimiento de pacientes con DM2 para poder tomar acciones preventivas, limitando el riesgo de resultados adversos. Además, se podrían incluir ajustes en el estilo de vida, un control adecuado de la glicemia, control de la presión arterial y colesterol y, en determinadas situaciones, tratamientos antitrombóticos. ⁽⁸⁾ La detección y las intervenciones tempranas pueden ser fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la morbimortalidad asociada a la DM2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Datos breves sobre la diabetes | Basics | Spanish | Diabetes | CDC [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 16]; Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/spanish/basics/quick-facts.html>
- Heredia M, Gallegos E, Heredia M, Gallegos E. Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y sus determinantes. *Enfermería Global* 2022;21(65):179-202.
- Organización Panamericana de la Salud. Diabetes - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 16]; Available from: <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
- Freire W, Luzuriaga M, Belmont P, Mendieta M, Jaramillo K, Romero N, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Tomo I. 2014.
- Pérez J, Gallego N, Velarde C, Franco L, Valencia A. Efecto de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo y sus implicaciones en el tratamiento antiagregante plaquetario. *Iatreia* 2019;32(2):113-25.
- Burgos R, Joaquim C, Puiggrós Llop C, Chicharro Serrano L, Burgos Peláez R. Diabetes mellitus tipo 2 crónica. *Nutrición Hospitalaria* 2010;3(1):35-45.
- Fernández CIJ, Fernández CIJ, Pereira YAM, Chang ASO, Olmedo SIG, Gaete MCA. Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura. *Nova* 2022;20(38):65-103.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(1).
- Sánchez J, Sánchez N. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. *Revista Finlay* 2022;12(2):168-76.
- Rodríguez S, Guzmán S, Barreno S, Rubio B, Nava A. Hemostasia y factores asociados a tendencia trombotica. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 2019;66(4):227-33.

11. Panizo E, Páramo J. Fisiología de la hemostasia. *Pediatría Integral* 2021;5.
12. Li X, Weber N, Cohn D, Hollmann M, Devries J, Hermanides J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *Journal of Clinical Medicine* 2021, Vol 10, Page 2419 2021;10(11):2419.
13. Palella E, Cimino R, Pullano S, Fiorillo A, Gulletta E, Brunetti A, et al. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 300 2020;17(1):300.
14. Van der Toorn F, de Mutsert R, Lijfering W, Rosendaal F, Van Hylckama A. Glucose metabolism affects coagulation factors: The NEO study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2019;17(11):1886-97.
15. O'Hara A, Pozin J, Darki A, Siddiqui F, Hoppensteadt D, Walenga J, et al. Glycemic Control and Plasma Levels of Pro-Inflammatory and Pro-Thrombotic Biomarkers in Diabetic Patients Presenting with Acute Pulmonary Embolism. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2023;29.
16. Selleh P, Anto E, Boadu W, Sackey B, Boateng L, Nkansah C, et al. Quality of glycemic control in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its association with markers of coagulation and inhibitors of fibrinolysis: A case-control study in the Upper West Region, Ghana. *Health Science Reports* 2023;6(6).
17. Ambelu Y, Shiferaw M, Abebe M, Enawgaw B. Prothrombin time, activated partial thromboplastin time and platelet counts of type II diabetes mellitus: a comparative study. *Journal of diabetes and metabolic disorders* 2018;17(2):117-21.
18. Inoue H, Saito M, Kouchi K, Asahara S ichiro, Nakamura F, Kido Y. Association between mean platelet volume in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and diabetic macrovascular complications in Japanese patients. *Journal of diabetes investigation* 2020;11(4):938-45.
19. Ulutas K, Dokuyucu R, Sefil F, Yengil E, Sumbul A, Rizaoglu H, et al. Evaluation of mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus and blood glucose regulation: a marker for atherosclerosis? *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2014;7(4):955.
20. Xu F, Qu S, Wang L, Qin Y. Mean platelet volume (MPV): new diagnostic indices for co-morbidity of tuberculosis and diabetes mellitus. *BMC Infectious Diseases* 2021;21(1).
21. Li Z, Qi C, Jia Z, Zhen R, Ren L, Jia Y, et al. The Correlation Between Estimated Glucose Disposal Rate and Coagulation Indexes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2022;15:2643.
22. Lena A, Raymondo S. Hemostasia y Trombosis Comunicación breve Evaluation about coagulation physiological inhibitors in type 2 diabetic patients *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2007;41(2):213-8.
23. Barrantes A, Gei O, Saenz G, Fonseca J, Schosinski K. Modificaciones De La Hemostasia En La Diabetes Mellitus Del Adulto. *Revista Costarricense de Ciencias Medicas* 2015;6(2):87-95.
24. Zhao Y, Zhang J, Zhang J, Wu J. Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values. *PLoS ONE* 2011;6(1):16470.
25. Wiczór R, Wiczór A, Kulwas A, Rość. Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease. *Medicina* 2019;55(7).
26. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2000;19(2):112-6.
27. Iqbal A, Greig M, Arshad M, Julian T, Ee Tan S, Elliott J. Higher admission activated partial thromboplastin time, neutrophil-lymphocyte ratio, serum sodium, and anticoagulant use predict in-hospital COVID-19 mortality

in people with Diabetes: Findings from Two University Hospitals in the U.K. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2021;178:108955.

28. Nkansah C, Addai O, Mensah K, Owusu M, Ephraim R, Adu P, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in poorly controlled vs well controlled Type-2 Diabetes Mellitus patients: A case-control study in a district hospital in Ghana. *PLoS ONE* 2021;16(4).

29. Li L, Shi Z, Ma L, Lu Y. Analysis of the correlation between plasma coagulation factor VII, PAI-1, and uric acid with insulin resistance and macrovascular complications in elderly patients with type 2 diabetes. *Annals of Palliative Medicine* 2021;10(1):66471-671.

30. Karasek D, Spurna J, Kubickova V, Krystynik O, Cibickova L, Schovanek J, et al. Association of pigment epithelium derived factor with von Willebrand factor and plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes. *Physiological research* 2019;68(3):409-18.

31. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Demir T, Yuksel F, Ozcan MA, et al. Soluble CD40 ligand, plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-1-antigen in normotensive type 2 diabetic subjects without diabetic complications. Effects of metformin and rosiglitazone. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2009;18(4):266-71.

32. Li F, Yuan L, Shao N, Yang X, Yang S, He L, et al. Changes and significance of vascular endothelial injury markers in patients with diabetes mellitus and pulmonary thromboembolism. *BMC Pulmonary Medicine* 2023;23(1).

33. Macarena N, Alvarado H, Andrea T, Ríos N. Actividad procoagulante del factor tisular plaquetario en pacientes con diabetes mellitus tipo II. 2015;

34. Cheng L, Fu Q, Zhou L, Fan Y, Liu F, Fan Y, et al. D-dimer as a predictor of cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders* 2022;22(1).

35. McBane R, Hardison R, Sobel B. Comparison of Levels of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Tissue Type Plasminogen Activator Antigen, Fibrinogen, and D-Dimer in Various Age Decades in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Stable Coronary Artery Disease (From the BARI 2d Trial). *The American journal of cardiology* 2010;105(1):17.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Nathaly Freire y Daniela Rosero.

Curación de datos: Daniela Rosero.

Análisis formal: Daniela Rosero.

Adquisición de fondos: Nathaly Freire.

Investigación: Nathaly Freire.

Metodología: Daniela Rosero.

Administración del proyecto: Daniela Rosero.

Recursos: Daniela Rosero.

Software: Nathaly Freire.

Supervisión: Daniela Rosero.

Validación: Daniela Rosero.

Visualización: Daniela Rosero.

Redacción - borrador original: Nathaly Freire.

Redacción - revisión y edición: Daniela Rosero.