



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA EN LA DIABETES MELLITUS Y EL SÍNDROME METABÓLICO

T E S I S

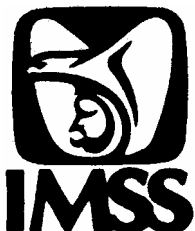
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL MEDINA VEGA

ASESOR:

DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
JOSE HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN
MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ABRAHAM MAJLUF CRUZ
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN
TROMBOSIS, HEMOSTASIA Y ATEROGENESIS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No 1 "GABRIEL MANCERA"

DEDICATORIAS

A MIS PADRES por su apoyo, cariño y comprensión

A Erika, por enseñarme el significado de la palabra amor

A La Nena y Toño, por su compañía en las buenas y en las malas

A Victoria, por su cariño

A MIS PROFESORES por enseñarme el verdadero sentido de la medicina.

A MIS AMIGOS Karina, Alex y José Luis

Al Dr. Abraham Majluf por hacer posible la elaboración de este trabajo

A Bochil.

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
La enfermedad aterotrombótica en los trastornos del metabolismo de los carbohidratos.....	3
Fisiología de la plaqueta.....	4
Activación plaquetaria	5
Agonistas plaquetarios y sus receptores.....	6
Receptores de ADP.....	7
Receptores de epinefrina.....	7
Agregometría plaquetaria.....	7
Plaquetas y Diabetes mellitus.....	8
Interacción plaqueta endotelio.....	9
Efectos de la insulina sobre las plaquetas.....	10
El síndrome metabólico.....	12
Definición y diagnóstico.....	12
Epidemiología y prevalencia.....	14
Componentes y etiología del Síndrome metabólico.....	14
Obesidad.....	15
Dislipidemia aterogénica.....	16
Hipertensión Arterial Sistémica.....	16
Resistencia a la insulina.....	16
Estado protrombótico.....	17
Síndrome de plaqueta pegajosa.....	18
Historia.....	18

Prevalencia del síndrome de plaqueta pegajosa.....	18
Patogénia y diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa.....	19
Clasificación del síndrome de plaqueta pegajosa.....	20
Justificación.....	22
Planteamiento del problema.....	23
Hipótesis.....	24
Objetivos generales.....	25
Metodología.....	26
Procedimiento.....	27
Análisis estadístico.....	27
Tamaño de muestra.....	27
Consideraciones éticas.....	28
Cronograma de Actividades.....	29
Resultados.....	30
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	45
Anexos.....	51

RESUMEN

TITULO: Hiperagregabilidad plaquetaria en la Diabetes mellitus y Síndrome metabólico

AUTORES: Dr. Miguel Angel Medina Vega residente del cuarto año en la especialidad de Medicina Interna en UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI, Asesor: Dr. Abraham Majluf Cruz, Jefe de la Unidad de Investigación en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional No 1 “Gabriel Mancera”

INTRODUCCION: El SPP es una entidad recientemente descrita, caracterizada por hiperagregabilidad plaquetaria en presencia de ADP, EPI o ambos. Esta alteración hace que las plaquetas hiperagregan y sean pegajosas. Aunque su etiología se desconoce se sugiere que es una alteración congénita; se piensa que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria, principalmente, los receptores a ADP y EPI. Aunque su prevalencia no se conoce con certeza, algunas publicaciones documentan que el SPP tiene una incidencia similar a la resistencia a la proteína C activada; esto significa que el SPP es una causa muy común de trombofilia. Se ha reconocido que en estados proinflamatorios, como la DM2 y el SM, existe un patrón de factores procoagulantes que promueven el aumento en la generación intravascular de trombina y al mismo tiempo existe una actividad fibrinolítica disminuida. El SPP es uno de los factores de riesgo fuertemente asociado a los eventos trombóticos en pacientes dismetabólicos.

OBJETIVO: Conocer la prevalencia del SPP en pacientes mexicanos con SM, DM2 o DM2 con historia de aterotrombosis y compararla con la de sujetos mexicanos sanos.

METODOS: Se realizó un estudio observacional, transversal, mediante el reclutamiento de pacientes, bajo consentimiento informado, para formar cuatro grupos, (Síndrome metabólico, Diabetes mellitus tipo 2 y Diabetes mellitus tipo 2 con antecedentes de evento trombotico), se compararon con el grupo de sujetos sanos, por medio de la T de Student,

para encontrar diferencias en cuanto los porcentajes de agregabilidad plaquetaria. El estudio funcional plaquetario se realizó con agregometría de acuerdo al método descrito por Mammen. Se obtuvo una muestra de sangre en ayuno; luego de obtener la muestra se liberó el torniquete y se desecharon los primeros 5mL. Posteriormente, se aspiraron 18mL de sangre en una jeringa de 20mL que contenía 2mL de citrato de sodio al 3.8%. Se centrifugó la muestra de inmediato por 10min a 100g a temperatura ambiente para obtener el PRP. La mitad de este plasma se volvió a centrifugar a 2,000g por 20min a temperatura ambiente para obtener el PPP. El PRP se diluyó con PPP para obtener una cuenta plaquetaria de $200 \times 10^9/L$. La agregación se indujo con tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μM) y tres de EPI (11, 1.1 u 0.55 μM).

RESULTADOS: De una cohorte de 99 pacientes, se formaron cuatro grupos, 25 para el grupo de los controles, 25 para el grupo de síndrome metabólico, 25 pacientes para el grupo de Diabetes mellitus y 24 para el grupo de Diabetes mellitus y trombosis, con un total de 42 hombres y 57 mujeres, las características de los pacientes en cada grupo eran similares, se obtuvieron los promedios de agregabilidad plaquetaria de cada grupo y se calculó la significancia estadística, encontrando una $p < 0.05$ entre el grupo control y el grupo de pacientes con Síndrome metabólico, Diabetes mellitus y Diabetes mellitus con antecedentes de evento trombotico.

CONCLUSIONES: Nuestros resultados sugieren que el SPP tiene una incidencia no despreciable en pacientes con DM2 y SM, aunque debe reconocerse que en los pacientes dismetabólicos pueden existir otros factores de riesgo asociados que contribuyen a la alta incidencia de eventos trombóticos, tales como el estrés oxidativo, daño endotelial, disminución en la síntesis vascular de PGI₂ y disminución en la síntesis y liberación de ON, entre otros.

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad aterotrombótica en los trastornos del metabolismo de los carbohidratos. La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales problemas de salud pública, tanto en nuestro país, como en el resto del mundo. La prevalencia de DM en México se ha incrementado de forma persistente, desde 1993 la prevalencia informada era de 7.2% entre los 20 y 69 años de edad aunque sólo 70% de los pacientes estaba diagnosticado (1). En 2002, la DM ocupó el primer lugar como causa de muerte en México: 54,828 defunciones (12% del total), con una tasa de 53.21/100,00 habitantes. En este mismo año, la DM ocupó el tercer lugar como causa de morbilidad hospitalaria, sólo por abajo del parto único espontáneo y el aborto (2).

Las complicaciones vasculares ateroscleróticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad del paciente diabético. La enfermedad macrovascular, que incluye a la enfermedad arterial coronaria (EAC), la enfermedad vascular cerebral isquémica (EVCI) y la enfermedad arterial periférica (EAP), inicia en los diabéticos a edades más tempranas en comparación con los pacientes no diabéticos; estos problemas aumentan entre 2 y 4 veces en la DM (3). La EAC es una complicación importante y es la principal causa de muerte prematura en los pacientes diabéticos ya que, aproximadamente, 75% de ellos fallecen de infarto agudo de miocardio (IAM) o por infarto cerebral. Los factores de riesgo clásicos (dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad) no explican totalmente el aumento de aterosclerosis en la DM. Por esto, recientemente se han descrito los “nuevos factores de riesgo aterotrombótico” y entre ellos se cuenta al daño endotelial, al estado protrombótico y a la disfunción plaquetaria, especialmente, a la hiperagregabilidad plaquetaria y al recién descrito “síndrome de plaquetas pegajosas” (SPP) (4).

Además del aumento en el riesgo de coronariopatía, los diabéticos tienen un peor pronóstico en la evolución clínica de sus complicaciones. Por ejemplo, el paciente con DM

tipo 2 (DM2) que sufre un IAM tiene más complicaciones hospitalarias y mayor riesgo de recurrencia de eventos isquémicos en comparación con el no diabético. En un estudio, la incidencia de IAM recurrente a 7 años fue 45% en los pacientes diabéticos contra 19% en los no diabéticos (5). La EAP está presente en 8% de pacientes diabéticos al momento del diagnóstico pero hasta en 45% de pacientes con DM2 de 30 años de evolución. La presencia de EAP sintomática es un marcador de enfermedad aterotrombótica sistémica, incluyendo la isquemia coronaria y la EVCI (6).

Tanto la aterosclerosis como la trombosis contribuyen significativamente para aumentar el riesgo aterotrombótico de la DM2. La mayoría de los eventos isquémicos coronarios y cerebrovasculares son precipitados por una oclusión vascular producida por disrupción de la placa aterosclerótica, adhesión y agregación plaquetarias y la trombosis intravascular resultante. Varios sistemas que mantienen la integridad y funcionalidad del vaso están alterados en la DM2, incluyendo la función endotelial, la función plaquetaria, la coagulación (hemostasia secundaria) y la fibrinólisis. Así, el balance hemostático se pierde y se favorece la trombosis (7). Por otra parte, las alteraciones del funcionamiento plaquetario y la hipercoagulabilidad aparecen no sólo en la DM2 sino también en el llamado síndrome metabólico. En este ambiente dismetabólico la hiperfunción plaquetaria tiene diversas vías patogénicas.

Fisiología de la plaqueta: Las plaquetas son pequeñas células anucleadas discoides que participan en la hemostasia. Su principal función es formar el tapón hemostático primario, además de que aportan la superficie y algunos factores de la coagulación de la hemostasia secundaria. Para realizar sus funciones, las plaquetas cambian de forma, se adhieren al subendotelio, secretan el contenido de sus organelos intracelulares y se agregan para formar un trombo en respuesta al estímulo generado en el endotelio o el vaso dañado. Los

agentes que propician la activación plaquetaria o agonistas plaquetarios incluyen a la trombina, colágena y epinefrina (EPI) (exógenos); al ADP que es secretado desde los gránulos plaquetarios; y al tromboxano A₂ (TxA₂) sintetizado por la propia plaqueta durante la activación (9).

Activación plaquetaria. La P-selectina migra desde la membrana de los gránulos- α a la membrana plasmática, la GPIIb-IIIa en la membrana sufre un cambio conformacional que expone el sitio de unión al fibrinógeno, la unión de trombospondina a la GPIV aumenta y la trombina bloquea el sitio de unión del FvW en la GPIb-IX (10). La activación es muy compleja; comienza en la superficie celular mediante la interacción de un agonista con su receptor y prosigue con la transducción de la señal hasta la expresión de las distintas funciones plaquetarias. Para que la interacción proteína-receptor tenga lugar, y se desencadene la formación de segundos mensajeros necesarios para la activación y respuesta final de las plaquetas, se requieren otras proteínas, llamadas genéricamente proteínas G algunas de las cuales regulan la concentración intracelular de AMPc lo que estimula o inhibe a la adenilciclase. Las proteínas G también están implicadas en la regulación de los canales de calcio y potasio, la hidrólisis de la fosfatidilcolina y la activación de las fosfolipasas A2 y C. En las plaquetas, los agonistas producen activación al estimular vías que forman moléculas activas o segundos mensajeros. Dos de estas vías se inician con la hidrólisis enzimática de fosfolípidos de la membrana y tienen un papel central en la activación: la vía de los fosfoinositoles o de la fosfolipasa C y la vía del ácido araquidónico (AA) o de la fosfolipasa A2. El AA es el ácido graso poliinsaturado más abundante; su metabolismo requiere de la fosfolipasa A2. En las plaquetas, el AA puede ser oxidado por la ciclooxigenasa (CO), dando los prostanoides prostaciclina (PGI₂) y TxA₂. En las plaquetas, por acción de la tromboxano-sintetasa (TS) se produce mayoritariamente TxA₂ y en el endotelio por acción de la protaciclina-sintetasa, se forma PGI₂. El TxA₂ es un agonista

plaquetario potente y estimula la contracción muscular vascular y respiratoria. Puede unirse a su receptor plaquetario específico y activar a la plaqueta. La CO es inactivada irreversiblemente por la aspirina.

Tabla 1. Agonistas plaquetarios y sus receptores (11).

Agonista plaquetario	Familia	Receptor	CD	AA	Cr.	Función
Colágena	Integrinas	GP1a/IIa ($\alpha_2\beta_1$)	Ia: CD49b IIa: CD29	1152 778	5 10	Adhesión
	Misceláneo	GP IV	CD36	471	7	Adhesión (+ TSP)
	Inmunoglobulina	GP VI		316	?	Activación
Trombina	Unido a prot. G	PAR-1 PAR-4		425 385	5 19	Activación Activación
	GP ricas en leucinas	GP Ib/IX	Ib/IX: CD42 Ib α : CD42b Ib β : CD42c IX: CD42a	610 181 160	1 22 3	Adhesión*
Epinefrina	Unido a prot. G	Recept. α_2 adrenérgico		450	10	Activación
ADP	Unido a prot. G	P2X P2Y		373	3	Activación

CD: cluster of differentiation; AA: número de aminoácidos; Cr: cromosoma; TSP: trombospondina; GP: glucoproteína; ADP: adenosin-difosfato. * En situaciones de flujo alto.

Agonistas plaquetarios y sus receptores. La colágena y la trombina son los agonistas más potentes in vivo. El ADP, la serotonina, el factor activador plaquetarios (PAF), el TxA2 y los endoperóxidos de prostaglandinas son los agonistas más importantes. Los receptores que actúan sobre prostaglandinas (Pgl, PgE o PgD), ejercen una regulación negativa,

activando la adenilciclase y, en consecuencia, aumentando el AMPc. Los agonistas fuertes como el colágeno y la trombina aumentan la concentración de calcio citosólico libre y producen secreción y agregación, lo que indica que sus receptores están acoplados principalmente a las fosfolipasas A2 y C, prioritariamente a la segunda. Los agonistas débiles (ADP, PAF) están más ligados a la fosfolipasa A2 y a la formación de TxA2 (Tabla 1).

Receptores para ADP. El ADP se une a la plaqueta por 3 tipos de receptores purinérgicos. En la transducción por ADP intervienen la inhibición de la adenilciclase, el aumento de la entrada de calcio y su movilización vía FLC. Las dos familias de receptores a ADP son **P2X** y **P2Y**. Contribuyen a la agregación inducida por colágena liberando ATP de los gránulos densos (13). El ADP regula la función plaquetaria activando a P2Y1 y P2Y12. El primero inicia el cambio de forma y la agregación movilizando calcio de almacenes internos; el segundo, junto a la inhibición de la adenilciclase, es esencial para la agregación completa y estabilización (14). Un área terapéutica que tiene como “blanco” al sistema de receptores P2 es inhibir la trombosis con ticlopidina y clopidogrel que irreversiblemente inhiben al receptor P2Y1 (15,16).

Receptores para EPI. Son los llamados receptores α 2-adrenérgicos. La EPI es el único agonista que produce agregación pero no cambio de forma. Inhibe la adenilciclase y la formación de AMPc y activa a la fosfolipasa A2, lo que aumenta el pH citosólico. Este efecto se relaciona con una acción sinérgica para otros estímulos, por ejemplo, potenciando las concentraciones subumbrales de otros agonistas (17).

Agregometría plaquetaria. Se usa desde hace 3 décadas para estudiar la función plaquetaria. La respuesta a un agonista pasa por 4 etapas sucesivas: cambio de forma, agregación, movilización y oxidación de AA y secreción del contenido granular. Que esta secuencia se complete depende del estímulo y la integridad plaquetaria. La agregometría

explora la capacidad de las plaquetas de interacción entre ellas después estimularlas y/o activarlas adecuadamente. Puede realizarse midiendo la diferencia de densidad óptica (transmitancia) entre un plasma rico en plaquetas (PRP) y un plasma pobre en plaquetas (PPP) (método turbidimétrico de Born). Otro método, es realizar el estudio en sangre total mediante impedancia eléctrica. Los agonistas utilizados son ADP, EPI, colágena, ristocetina, AA, ionóforo de calcio A23187, trombina, endoperóxidos cíclicos y PAF. La respuesta al ADP y EPI es concentración-dependiente. Al añadir ADP aumenta inicialmente la densidad óptica por el cambio de forma de las plaquetas. A concentraciones intermedias (0.5-2 M) se observa una primera curva seguida de otra irreversible por liberación del contenido granulares (ADP, calcio, serotonina). Con concentraciones altas de ADP las dos curvas se traslapan y aparece agregación irreversible. La EPI también produce una curva bifásica pero la respuesta es lábil y variable de un individuo a otro. En ocasiones, el PRP normal no responde. La aspirina sólo inhibe la segunda onda de agregación y la EPI conserva su capacidad de inducir expresión de GPIIb-IIIa (8).

Plaquetas y DM. La patogénesis aterotrombótica de la DM2 tiene varios mecanismos: hiperfunción plaquetaria, hipergeneración intravascular de trombina y baja actividad fibrinolítica. El fibrinógeno aumenta en la DM2 (18) lo que contribuye a la agregación. La fibrinólisis disminuye en la DM2 (19) por aumento del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) que inhibe la fibrinólisis. En la DM2, el PAI-1 correlaciona con el índice de masa corporal (IMC), con la insulina plasmática en ayuno y con los triglicéridos (TG) en obesos no diabéticos (19). El PAI-1 disminuye y la fibrinólisis mejora si la resistencia a la insulina (RI) y la hiperinsulinemia mejoran bajando el peso. En la DM2 el aumento del PAI-1 aparece por la RI lo que explica también porqué las complicaciones vasculares son más frecuentes en diabéticos obesos que en no obesos (10,20).

Las plaquetas son importantes en la aterosclerosis. Existen alteraciones hemostática como hipersensibilidad plaquetaria a agonistas e hiposensibilidad a antiagregantes; ambos efectos contribuyen a la aterosclerosis por hiperactividad plaquetaria en la lesión endotelial. Por lo tanto, la disfunción plaquetaria (hiperagregabilidad y RI) más la baja producción endotelial de PGI₂ y ON magnifican la respuesta aterosclerótica y elevan el riesgo de EAC en la DM2 (10). En la DM2 aumentan algunos marcadores de activación plaquetaria útiles para evaluar el daño vascular (21) y ocurren alteraciones en todos los reguladores plaquetarios; además, existen diferencias entre DM1 y DM2 (22-32) (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias de la función plaquetaria en la diabetes (10).

Respuesta Plaquetaria	RI	DM1	DM2
Actividad antiagregante de la insulina	D		D
Actividad antiagregante del ON	D		D
Actividad antiagregante de la PGI ₂	D	D	
Respuesta del GMPc al ON	D	D	D
Actividad de la sintetasa de ON		D	D
Unión a PGI ₂		SC	SC
Hidrólisis del PI inducida por trombina		D	A
Síntesis de tromboxano		A	A
Sensibilidad del receptor a tromboxano		A	
Captación de ácido araquidónico		A	
Agregación en respuesta a LDL		A	
Liberación de PAI-1			A

RI: resistencia a la insulina, DM1: diabetes mellitus tipo 1, DM2: diabetes mellitus tipo 2.

D= disminuida, A= aumentada, SC= sin cambio. ON: oxido nítrico, PGI₂= prostaciclina, PI: fosfoinositol, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

Interacción plaqueta-endotelio: En modelos de diabetes (33) se ha reportado disminución en la síntesis vascular de PGI₂ y disminución en la síntesis y liberación de ON; el control

metabólico con insulina o trasplante de islotes pancreáticos regresa la síntesis vascular de PGI₂ a los niveles normales. La concentración de sintetasa de ON en plaquetas de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 es menor a la mitad de la cantidad presente en plaquetas de no diabéticos (7). Por otra parte, se ha demostrado que las plaquetas de pacientes con enfermedad vascular secundaria a DM tienen una sensibilidad (respuesta) disminuida a PGI₂ (34) y al ON (35). Para explicar la sensibilidad disminuida a PGI₂ y ON se han propuesto un variedad de mecanismos. El número de receptores de PGI₂ es normal, tanto en DM1 como en DM2; pero la actividad del receptor de PGI₂ podría estar disminuida, por disminución en el nivel y malfuncionamiento de la proteína-Gi, que correlaciona con una disminución en la estimulación de adenilato-ciclasa en respuesta a la activación del receptor de PGI₂ por la PGE₁ (36). La DM afecta la actividad y expresión de las proteínas G.

El endotelio contribuye a la activación plaquetaria en la DM por la liberación y aumento de actividad del factor von Willebrand (FvW) (37); el aumento en la liberación de FvW en la DM es un marcador de daño endotelial. En diabetes experimental se ha demostrado que la insulina puede disminuir los niveles de FvW, lo que podría explicar el efecto benéfico que tiene la insulina al reducir la actividad plaquetaria (38).

Efectos de la insulina sobre las plaquetas: La hipótesis que la hiperagregabilidad de las plaquetas es distinta en la DM tipo 1 y en la DM tipo 2, ha motivado el estudio del papel patogénico de la resistencia a la insulina (RI) en esta disfunción. Las plaquetas son blancos de la acción de la insulina porque mantienen un receptor de la insulina funcional, capaz de unirse a la insulina y autofosforilar (58). Se ha propuesto que la insulina disminuye la respuesta plaquetaria a los agonistas ADP, colágena, trombina, ácido araquidónico y factor activador de las plaquetas (PAF) (59). Una explicación de esta acción es que la insulina disminuye (down-regulation) el número de receptores α 2-adrenérgicos en la plaqueta (60).

Porque la epinefrina potencializa los efectos de otros agentes agregantes y estimula la inhibición de adenilato-ciclasa mediada por Gi, queda claro que la insulina al modificar la acción de la epinefrina podría disminuir o atenuar la respuesta plaquetaria a los otros agentes (8,10).

Tabla 4. Efectos de la insulina: (10)

Sistema Celular	Efectos
Eritrocitos	Cambios en la permeabilidad (viscosidad) de la membrana. Aumenta sensibilidad de receptores de PGE1 y PGI2.
Monocitos	Aumenta la unión de PGE2. Incrementa la respuesta inmune.
Plaquetas	Estimula la acción antiagregante del receptor para PGE1 y PGI2. Sensibiliza a las plaquetas a los efectos antiagregantes de PGI2 y ON. Disminuye y bloquea los efectos agregantes de ADP, colágena, trombina y epinefrina.
Endotelio	Estimula producción de PGI2 y ON. Inhibe la producción de PAI-1

PGE1: prostaglandina E; PGI2: prostaciclina; ON: óxido nítrico; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno

Udvary (61) reportó disminución en el número y función del receptor plaquetario a insulina en pacientes con DM2, lo que sugiere que la sensibilidad disminuida a la insulina podría explicar la hiperagregabilidad plaquetaria que se observa en DM2. Otras investigaciones han demostrado que la falta de respuesta plaquetaria a PGI2 en la enfermedad coronaria se normaliza por cantidades fisiológicas de insulina tanto in vitro como in vivo (62,63). El efecto de la insulina fue incrementar el número de sitios de unión a la PGI2 en las plaquetas, lo cual aumenta la respuesta del AMPc a la PGI2 (64). En otros estudios, Bono y

cols. (36) reportan los efectos de la insulina sobre las plaquetas de pacientes obesos con resistencia a la insulina comparados con controles sanos y delgados; la insulina alteró la inhibición de la agregación plaquetaria en respuesta a agentes proagregantes en obesos, lo que no sucedió con los controles delgados. En la DM existe resistencia a las acciones inhibitorias de la insulina y de la prostaciclina (PGI₂), lo que contribuye a la hiperagregación plaquetaria y la aterosclerosis.

La vitamina E y la troglitazona tienen efectos antiagregantes plaquetarios vía la supresión de la señalización en las plaquetas que llevaría a la activación del PI inducida por trombina; además se ha reportado que dosis diarias de 200 a 400mg como monoterapia o combinada con insulina disminuyó significativamente los niveles de PAI-1 (65,66).

EL SÍNDROME METABOLICO.

La relación entre varias alteraciones metabólicas y la enfermedad cardiovascular ha sido descrita por diferentes investigadores durante varios años, por ejemplo, la asociación de obesidad o sobrepeso con un perfil metabólico alterado se documentaron desde hace 50 años. Se han utilizado diferentes nombres para referirse al síndrome metabólico: “el cuarteto de la muerte”, “síndrome de Raven” y “síndrome X” (67), “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome cardiometabólico”. El síndrome metabólico (SM), es un grupo de factores de riesgo o el principal factor de riesgo que promueve aterosclerosis y precede a la trombosis, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus; a través de la unión de alteraciones metabólicas independientes (68).

Definición y diagnóstico. Para definir el SM se han utilizado criterios arbitrarios, tanto en los elementos que los constituyen como en la terminología. Existe varias propuestas de diagnóstico: por el Colegio Americano de Endocrinología (ACE), el Grupo Europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR), la Organización Mundial de la salud (OMS)

(68), el Programa Nacional de Educación en Colesterol-Panel de tratamiento del adulto (NCEP-ATPIII) (69) y la Asociación Americana de Cardiología. Los criterios de diagnóstico más utilizados actualmente en la literatura son los de la OMS y las guías del ATP-III.

Los componentes principales del SM incluyen: obesidad (particularmente obesidad central), dislipidemia (hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL), hipertensión y resistencia a la insulina; recientemente, a estos cuatro criterios se ha agregado el estado protrombótico. (10,69).

Tabla 6. Definición de síndrome metabólico: (70)

Factor de riesgo	OMS *	NCEP-ATPIII **
Obesidad	IMC > 30 Kg/m ² y /o índice cintura-cadera >0.90 (hombres) y >0.85 (mujeres)	Circunferencia de cintura > 102 cm (hombres) y > 88 cm (mujeres)
Presión arterial (TA)	>140/>90 mmHg, o Tx antihipertensivo	= > 130/ = >85 mmHg, o Tx antihipertensivo
Glucosa en ayuno. (DM2 o TGA)	No utilizada para el Dx	= > 110 mg/dl
Triglicéridos	= > 150 mg/dL	= > 150 mg/dL
HDL colesterol	< 35 mg/dL (hombres) < 39 mg/dL (mujeres)	< 40 mg/dL (hombres) < 50 mg/dL (mujeres)
Microalbuminuria	Excreción urinaria de albúmina > 20 µg/min	No utilizada para el Dx

OMS: Organización Mundial de la Salud; NCEP-ATPIII: Panel de tratamiento del adulto; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TGA: tolerancia a la glucosa alterada; IMC: índice de masa corporal; HDL: lipoproteínas de alta densidad.

* *Criterios de diagnóstico (OMS):* En presencia de DM2 o TGA, se requieren dos factores de riesgo. Sí la tolerancia a la glucosa es normal, se deben demostrar al menos tres factores de riesgo.

** *Criterios de diagnóstico (NCEP-ATPIII):* Se requieren al menos tres factores de riesgo.

De los criterios de diagnóstico referidos, la definición de la OMS y del EGIR requiere a la intolerancia a la glucosa o la resistencia a la insulina (RI) como componentes esenciales, para la definición del NCEP-ATPIII esto no es necesario. Por su parte, el ACE reconoce que una definición precisa del SM no es posible, arguye que la obesidad no debería incluirse como criterio del síndrome (como fue el caso de la definición original de Raven), porque la obesidad es una causa de y no una consecuencia de resistencia a la insulina. Finalmente, no hay acuerdo si los pacientes diabéticos deberían ser incluidos en la definición del SM. (71).

No ha sido establecido cual de los diversas definiciones del síndrome es el mejor predictor de diabetes y enfermedad cardiovascular

Epidemiología y prevalencia. La prevalencia del SM varía dependiendo de la definición usada y la población estudiada (grupo étnico y edad). Aproximadamente 47 millones de estadounidenses—1 de 4 adultos (24%)—tienen el SM, este dato incluye de 10 a 15 millones de pacientes con DM tipo 2; esta incidencia es comparable a la incidencia de hipertensión arterial (72). Utilizando los criterios diagnósticos del NCEP-ATP-III, la prevalencia de SM varió del 16% en hombres negros a 37% en mujeres hispanas; la prevalencia en mujeres afroamericanas es aproximadamente 57% más alta que los afroamericanos, y las mujeres hispanas tienen una prevalencia que es aproximadamente 26% más alta que la vista en sus contrapartes varones. El SM se incrementa con la edad, por ejemplo, la prevalencia en viejos llega a ser del 50% (72).

Publicaciones recientes muestran que cerca del 30% de los adolescentes con sobrepeso en los Estados Unidos, cumplen con los criterios diagnósticos del SM (73).

Componentes y etiología del SM. Los componentes primarios (obesidad, dislipidemia, HTAS, RI y estado protrombótico) están relacionados, involucran múltiples sistemas fisiológicos y exhiben una etiología multifactorial compleja. Los factores que contribuyen a

la presencia del SM son: genéticos, obesidad, inactividad física y edad avanzada (10). La dieta y el ejercicio pueden retrasar o prevenir el desarrollo de aterosclerosis y el paso a DM2 (74,75,76).

Obesidad. Un IMC elevado es un riesgo para SM y un IMC $>30\text{Kg/m}^2$ es diagnóstico de obesidad. Adultos obesos tienen 50-100% de riesgo de muerte prematura vs. adultos con IMC entre 20-25. Incluso aumentos de peso moderados (5-10Kg) elevan el riesgo de muerte entre los 30 y 64 años. La obesidad promueve RI y aumenta la insulina circulante (Figura 2). La obesidad problemática es la central ya que individuos delgados con obesidad central pueden tener SM (77-79). La grasa visceral tiene una lipólisis alta y aumenta el flujo de ácidos grasos libres al hígado elevando la RI y la producción de partículas ricas en TG. La grasa visceral es más resistente al efecto supresor de insulina que la subcutánea.

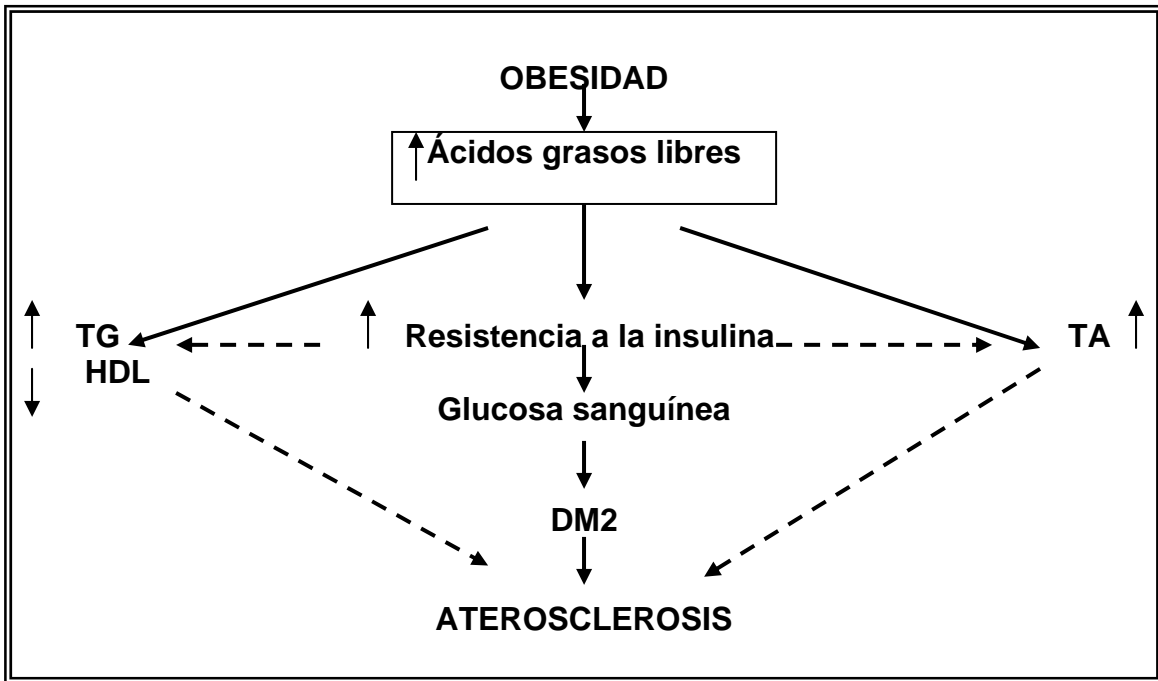


Figura 3. Síndrome metabólico: el papel de la obesidad (80).

AGL: ácidos grasos libres; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TA: presión arterial; DM: diabetes mellitus.

Dislipidemia aterogénica. Se caracteriza por aumento de TG y de partículas pequeñas y densas de LDL y disminución de colesterol HDL (81). Esta tríada caracteriza a la RI y a la DM2 y parece independiente del aumento de colesterol LDL. La mayoría de pacientes con RI tienen este fenotipo aún sin ser diabéticos y puede preceder a la DM2 por muchos años. La dislipidemia aterogénica y la RI son condiciones metabólicas relacionadas. En la RI aumentan los AGL liberados por adipositos lo que eleva la síntesis hepática de VLDL ricas en TG y aumentando las HDL enriquecidas por TG y las LDL. El aumento de TG en estas partículas cambia su metabolismo. Las HDL-ricas en TG son hidrolizadas más rápidamente y la HDL disminuye; las LDL-ricas en TG son susceptibles de lipólisis posterior lo que aumenta la formación de partículas de LDL pequeñas y densas (70). La dislipidemia resultante es muy aterogénica y contribuye en parte a explicar el riesgo aterogénico y enfermedad cardiovascular observados en la RI.

Hipertensión Arterial Sistémica. Factor de riesgo bien conocido para enfermedad macrovascular. Ocurre en casi 30% de los pacientes con SM. La RI está directamente implicada en su aparición. Otras alteraciones vasculares pueden afectar la señal vascular (a través de mediadores como el ON) y la función endotelial. Además, la hiperinsulinemia puede aumentar la actividad del sistema nervioso autónomo y retención de sodio. Es posible que al tratar exitosamente la RI disminuya la TA (70).

Resistencia a la insulina (RI). La definición de RI considerando solo la insuficiencia de la insulina para regular la utilización de la glucosa no explica los efectos de la acción defectuosa de la insulina. Una definición mejor es considera un estado metabólico en el cual la respuesta tisular a la insulina es menor a la esperada para la insulina disponible (10). Esta respuesta tisular implica al gasto metabólico y todas las acciones de la insulina como los efectos sobre el endotelio y las plaquetas. La insulina controla la captación,

utilización y almacenamiento de nutrientes celulares. Sus acciones anabólicas incluyen la utilización y almacenamiento intracelular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos; inhibe procesos catabólicos como la degradación de glucógeno, grasa y proteínas. En la RI se requieren mayores cantidades de insulina para inducir una respuesta biológica normal. Aunque está presente en casi todos los casos de DM2 existe en más individuos que aún no tienen hiperglucemia pero sí SM (en riesgo de DM2). Antes del desarrollo completo de DM2, los pacientes hipersecretan insulina para mantener la glucosa normal (82). En los diabéticos en algún momento ocurre insuficiencia de la célula beta, la insulina cae y la glucosa se eleva; es hasta entonces cuando se diagnostica la prediabetes. Si el paciente con RI tiene glucosa sanguínea normal la insulina en ayuno está elevada. Así, la RI es comúnmente el último componente del SM diagnosticado en la práctica clínica aunque es la condición subyacente del propio SM (70). En la práctica clínica RI puede usualmente ser inferida por la presencia de obesidad abdominal o por las siguientes características: glucosa en ayuno de 111-125mg/dL; curva de tolerancia a la glucosa alterada (glucosa 2h post-carga oral de 140-199mg/dL); DM2 (glucosa en ayuno = o > de 126mg/dL); hipertrigliceridemia (TG >175mg/dL); hipocolesterol HDL (HDL <45mg/dL); hiperuricemia o gota; historia familiar de DM2 o EAC.

Estado protrombótico. Es el componente del SM más reciente. Sujetos con SM exhiben un patrón coagulogénico que promueve la trombosis o retarda la trombolisis (10). Además, la RI genera cambios en la coagulación que llevan a trombosis e inflamación. El estado protrombótico se caracteriza por: activación endotelial; oxidación de LDL; disfunción plaquetaria; aumento del TxA₂ y FvW; activación de los factores VII, II, VIII, IX, FX y fibrinógeno; y aumento del PAI-1 (10,43,81,83) el cual se asociado con hiperinsulinemia e hiposensibilidad a la insulina. Así el aumento de PAI-1 puede ser el puente entre RI y EAC (10). Dos factores cruciales en la patogénesis de la aterotrombosis, fibrinógeno y PAI-1 se

relacionan al nivel de insulina circulante lo que apoya que el fibrinógeno sea un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (10).

SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS (SPP).

Historia. El síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) es una nueva entidad clínica inicialmente reportada en 1983 por los doctores Holliday y Mammen (85) en la 9ª Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación Cerebral, describieron un síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo denominaron el “síndrome de la plaqueta pegajosa” (*sticky platelet syndrome*). En 1986, los doctores Rubenfire y Mammen presentaron un estudio realizado en 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales, encontrando en ellos hiperagregabilidad plaquetaria en pruebas realizadas con ADP y epinefrina (86) Después de los reportes de los doctores Mammen (87) y Bick (88) se consideró al SPP como una entidad clínica definida. El SPP es heredado con un patrón autosómico dominante y está asociado con eventos trombóticos tanto arteriales como venosos.

Prevalencia del SPP. No se conoce con certeza, existen pocas publicaciones sobre la prevalencia, aunque se supone que es frecuente (89). Desde hace algún tiempo, se viene considerando que el SPP tiene una incidencia similar a la resistencia a la proteína C activada (factor V Leiden); esto significa que el SPP es una causa muy común de trombofilia.

Bick reportó en un estudio de 153 pacientes adultos con cuadros trombóticos, que el SPP fué el responsable del 23% de las trombosis arteriales inexplicables y de 14% de las trombosis venosas en las que no es posible identificar una causa; así el 26% de las trombosis cerebrovasculares, el 33% de los eventos de isquemia cerebral transitoria, el 19% de las trombosis coronarias agudas, el 50% de las trombosis vasculares retinianas, el

12% de las trombosis arteriales periféricas y el 16% del síndrome de abortos recurrentes, correspondieron al síndrome de plaquetas pegajosas (88).

En un reporte de Mammen (90) de 195 sujetos alemanes con trombosis arteriales o venosas, se identificó el SPP, heredado con un patrón autosómico dominante, en 28% de los casos; el 32% de los pacientes con SPP coexistían con alguna otra condición trombofílica.

En México, Ruiz Argüelles (91) ha reportado que en individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria, 60% tienen SPP asociado o no a otras condiciones trombofílica, el SPP puede ser la condición heredada más frecuente de trombofilia en la República Mexicana; hasta el 80% de los pacientes con SPP pueden tener otra alteración trombofílica hereditaria, siendo la más frecuente de ellas, la mutación 677 del gen de la enzima MTHFR (92). Existen reportes de asociación de SPP con resistencia a la proteína C activada (RCPa) y con la deficiencia de proteína S (93).

En 30% de pacientes jóvenes con infartos arteriales cerebrales y en 60% de infartos cerebrales venosos la causa de trombofilia identificada fue el SPP (94).

Patogenia y diagnóstico del SPP. Las anormalidades que hacen que las plaquetas se hiperagregan y sean pegajosas no se conoce, aunque se sugiere que es una alteración congénita; se piensa que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria, principalmente, los receptores a ADP y epinefrina. La microscopía electrónica de las plaquetas de los pacientes con SPP no muestra alteraciones morfológicas, pero sí una tendencia mayor de hacer grumos. No se han encontrado diferencias de los niveles de β -tromboglobulina y factor 4 plaquetario entre pacientes con SPP y los controles sanos. Es posible que la liberación *in vivo* de adrenalina (¿por estrés?) provoque hiperagregación plaquetaria, con la consiguiente trombosis de pequeños vasos (87,88,89).

Se ha relacionado la hiperagregación plaquetaria con los ciclos circadianos, encontrando un predominio de aparición en horas de la mañana (95).

Otras patologías descritas que cursan con hiperagregabilidad plaquetaria—y en algunos casos con SPP—son: DM, síndrome nefrótico, fibrosis quística y anorexia nerviosa (91).

El *diagnóstico* de SPP se hace al demostrar aumento de la agregación plaquetaria en plasma rico en plaquetas (PRP) empleando ADP y EPI, mediante pruebas de agregometría.

Aunque se sabe que la agregometría se ha diseñado especialmente para la demostración de los defectos en la agregación y no para valorar la respuesta plaquetaria aumentada.

Hasta la fecha se han descrito *tres variantes* del SPP (tipos I, II y III) de acuerdo a los resultados de las pruebas de agregación plaquetaria (88,90,96):

Tabla 7. Clasificación del síndrome de plaquetas pegajosas.

Tipo I: Hiperagregabilidad plaquetaria con ADP y epinefrina

Tipo II: Hiperagregabilidad plaquetaria solo con epinefrina

Tipo III: Hiperagregabilidad plaquetaria solo con ADP

La agregación plaquetaria se induce por tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μM), y por tres concentraciones de epinefrina (11, 1.1 y 0.55 μM), (concentración final en cada tubo de plasma rico en plaquetas). Los valores anormales para la agregación plaquetaria con las tres concentraciones de ADP, casi siempre están por encima de 55, 36 y 12% respectivamente; en tanto, para las tres concentraciones de epinefrina están por encima de 80, 27 y 20% también respectivamente para cada concentración (89).

Por otra parte, Weber y colaboradores en un estudio reciente (97), exploraron otras vías de activación plaquetaria, por ejemplo, el receptor de trombina activado por péptido 6 (TRAP-

6); en este estudio valoraron 34 pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) inexplicado y encontraron aumento estadísticamente significativo en la agregación plaquetaria utilizando colágena y TRAP-6 como agregantes en los pacientes con TEV comparados con los controles. A diferencia de estudios previos, estos autores, no reportaron aumento en la agregación plaquetaria cuando se utilizaron ADP o EPI como agregantes plaquetarios.

En el diagnóstico del SPP es importante descartar que se trate de un artificio de laboratorio, los argumentos que lo descartan son los siguientes (89):

- a. Los pacientes en quienes se hacen las pruebas más de una vez muestran la misma alteración, aún utilizando distintos agregómetros.
- b. Las alteraciones desaparecen cuando el paciente ingiere aspirina y reaparecen cuando la suspende.
- c. Se ha observado un patrón de herencia autosómico dominante.
- d. La alteración ha sido encontrada por diferentes investigadores en distintos países.

El SPP se debe sospechar en pacientes que estando bajo anticoagulación oral presentan recurrencias del evento trombótico; además por lo general en estos pacientes existen antecedentes familiares de trombosis. Conviene tener presente para el diagnóstico de SPP, que el tiempo de sangrado será normal y las pruebas de FP4 y beta-tromboglobulina son siempre negativas. En resumen los criterios de

Diagnóstico confirmado:

1. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria con dos concentraciones de un reactivo, o:
2. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria con una concentración de ambos reactivos, o:
3. Historia de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria con una concentración de un solo reactivo, sí al repetir la prueba se confirma el mismo resultado.

JUSTIFICACIÓN.

Con las consideraciones señaladas líneas arriba, esta propuesta de investigación pretendió contribuir al conocimiento del funcionamiento plaquetario en la DM2 y en el SM, con la finalidad de fundamentar una propuesta terapéutica para estos pacientes. Dada la frecuencia y la magnitud de la epidemia metabólica que representa la DM2, todo trabajo de investigación básica, clínica o epidemiológica que aporte información relevante, tendrá un impacto muy importante en la salud pública y contribuirá a disminuir la morbi-mortalidad asociada a la propia DM2.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las plaquetas de pacientes diabéticos presentan diversas alteraciones en sus mecanismos de acción y contribuyen a la patogénesis de la aterosclerosis y de la enfermedad vascular que caracterizan la historia natural de la DM2. Una de las alteraciones principales en la DM2 es la hiperagregación plaquetaria, que tiene distintos mecanismos patogénicos.

Las preguntas de investigación fueron:

1. ¿El SPP es más prevalente en la población con SM, DM2 o DM2 e historia de aterotrombosis que en la población sana en México?

HIPÓTESIS.

Existe un aumento en la prevalencia del SPP en pacientes con SM, DM2 o DM2 e historia de aterotrombosis en comparación con los controles sanos mexicanos.

HIPÓTESIS ALTERNA. El SPP no es más prevalente en el SM, la DM2 o la DM2 con historia de aterotrombosis que en los controles sanos en México.

OBJETIVOS GENERALES.

1. Conocer la prevalencia del SPP en pacientes mexicanos con SM, DM2 o DM2 con historia de aterotrombosis y compararla con la de sujetos mexicanos sanos.

METODOLOGÍA.

Grupos de estudio.

- Grupo 1: 25 pacientes con DM2.
- Grupo 2: 25 pacientes con DM2 con historia de aterotrombosis.
- Grupo 3: 25 pacientes con SM.
- Grupo 4: 25 sujetos sanos, donadores voluntarios del banco de sangre.

Todos los grupos fueron apareados por edad y sexo; 50% hombres y 50% mujeres.

Criterios de no inclusión.

Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes en tratamiento con aspirina, anticoagulantes orales o heparina a cualquier dosis, o al menos que la administración del fármaco se suspendiera 14 días antes de la toma de la muestra.
- Pacientes con diagnóstico de DM1.
- Embarazadas.

Lugar del estudio.

- Captación de pacientes: Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del CMN SXXI.
- Realización de pruebas de laboratorio: Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Hospital General Regional No 1. "Gabriel Mancera".

Procedimiento.

El estudio funcional plaquetario se realizó con agregometría de acuerdo al método descrito por Mammen (87). Se obtuvo una muestra de sangre en ayuno; luego de obtener la muestra se liberó el torniquete y se desecharon los primeros 5mL. Posteriormente, se aspiraron 18mL de sangre en una jeringa de 20mL que contenía 2mL de citrato de sodio al 3.8%. Se centrifugó la muestra de inmediato por 10min a 100g a temperatura ambiente para obtener el PRP. La mitad de este plasma se volvió a centrifugar a 2,000g por 20min a temperatura ambiente para obtener el PPP. El PRP se diluyó con PPP para obtener una cuenta plaquetaria de $200 \times 10^9/L$. La agregación se indujo con tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μM) y tres de EPI (11, 1.1 u 0.55 μM).

La agregación máxima se expresó en porcentaje de 100% de la transmisión de la luz, calibrada para cada muestra. Debido a que las plaquetas deben mantener su metabolismo activo, las pruebas de agregación se hicieron dentro de las 2h siguientes a la extracción de la sangre.

Análisis estadístico.

Los datos cuantitativos se expresarán como promedio; datos cualitativos se expresarán como número de sujetos y porcentajes. Comparaciones entre los grupos de estudios se realizarán utilizando la T de Student. La significancia estadística se establece por $P < 0.05$.

Tamaño de la muestra.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó utilizando la formula para comparar dos o más proporciones con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[(Z\alpha\sqrt{(2\pi c(1-\pi c))} - Z\beta\sqrt{(\pi t(1-\pi t) + \pi c(1-\pi c))}) / (\pi t - \pi c)]^2}{\text{donde:}}$$

$Z\alpha$: es el valor de Z de dos colas relacionado con la hipótesis nula.

$Z\beta$: es el valor de Z de la cola inferior, relacionado con la hipótesis alterna

πc : es la proporción en el grupo control

πt : es la proporción el grupo de tratamiento

$Z\beta$: -1.28

Consideraciones éticas.

Todos los participantes en el estudio recibieron información amplia y suficiente acerca de la investigación. Todos, sin excepción, debieron firmar una carta de consentimiento informado. El proyecto fue sometido a la aprobación de los Comités de Ética e Investigación de los Hospitales de Especialidades del CMN SXII y del Hospital General Regional No 1. "Gabriel Mancera".

Se siguieron las leyes y normas tanto nacionales como internacionales para investigación clínica y aplicada en humanos: así como la Declaración de Helsinki Revisada y el Código de Nuremberg.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Marzo 2006 – Agosto 2006	Caracterización demográfica de los cuatro grupos de estudio. Toma de muestras sanguíneas de estudios básicos: BH, química sanguínea, perfil de lípidos, fibrinógeno, proteína C reactiva, hemoglobina glicosilada, etc.
Septiembre 2006- Enero 2007	Continúa recolección de pacientes. Realización de agregometrías plaquetarias con ADP y epinefrina.
Febrero 2007-Agosto 2007	Continúa realización de estudios especiales referidos en el apartado anterior
Septiembre 07	Análisis estadístico de los datos obtenidos. Conclusiones del trabajo de investigación. Escritura del informe final del trabajo de investigación.
Octubre 2007	Escritura de la Tesis de Grado.

RESULTADOS

Se reclutaron un total de 99 pacientes, 25 para el grupo de los controles, 25 para el grupo de síndrome metabólico, 25 pacientes para el grupo de Diabetes mellitus y 24 para el grupo de Diabetes mellitus y trombosis, con un total de 42 hombres y 57 mujeres, las características de los pacientes eran similares para los cuatro grupos. (Grafica 1).

Para el grupo de los controles, participaron 12 hombres, entre edades comprendidas entre los 18 y 58 años, con edad promedio de 38.9 años y 13 mujeres, con edades comprendidas entre los 19 y 61 años, con edad promedio de 37 años, con edad promedio tanto hombres como para mujeres de 37.9 años. Se realizaron cuatro determinaciones durante la agregometría plaquetaria para el grupo control con epinefrina, el valor basal fue de 79 % para los hombres, 81.3% para las mujeres y 80.2% global, 62% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 47.3% para las mujeres y 54.4% global, 26.9% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 15.7% para las mujeres y 21.1% global, 11.5 % a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 9.1% para el grupo de las mujeres y 10.2% global. Para las concentraciones con ADP fueron las siguientes el valor basal fue de 85% para los hombres, 9.1% para las mujeres y 85.7% global, 67.6% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 71.6% para las mujeres y 69.7% global, 42.9% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 39.9% para las mujeres y 41.3% global, 7.0% a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 9.3% para el grupo de las mujeres y 8.2% global.

Para el grupo de síndrome metabólico, participaron 11 hombres, entre edades comprendidas entre los 22 y 60 años, con edad promedio de 42.4 años y 14 mujeres, con edades comprendidas entre los 22 y 59 años, con edad promedio de 40.6 años, con edad promedio tanto hombres como para mujeres de 41.4 años, para el grupo de síndrome

Tabla 1. Promedio de valores de los cuatro grupos

	Total	Edad	Epinefrina %				ADP %			
			Basal	1 a 5	1 a 50	1 a 100	Basal	1 a 5	1 a 50	1 a 100
Controles										
Hombres	12	38.9	79	62	29.9	11.5	85	67.6	42.9	7
Mujeres	13	37	81.3	47.3	15.7	9.15	9.15	71.6	39.9	9.38
General	25	37.9	80.2	54.4	21.1	10.28	85.72	69.7	41.3	8.2
Síndrome Metabólico										
Hombres	11	42.4	88	58	35	9	79	42	25	2.4
Mujeres	14	40.6	84.6	84.6	31	7	79	47	27	11.5
General	25	41.4	86.22	86.2	33	8	79	45	26	7.5
Diabetes mellitus										
Hombre	12	39.2	74	37.2	25.17	7.4	70.6	47.2	38.2	6.5
Mujeres	13	37.6	84	49.3	34.3	5.3	72.1	49.3	35.7	4.8
General	25	38.4	79	43.5	29.9	6.3	71.4	48.3	36.9	5.6
Diabetes mellitus + Trombosis										
Hombres	7	31.1	84	46	21	5.8	73.7	42	28	7
Mujeres	17	31.2	84	40	21	9.3	78.5	47	33	14
General	24	31.2	84	42	21	8.3	77.1	45	31	12

Se realizó promedio de agregabilidad plaquetaria para los cuatro grupos, se realizaron cuatro determinaciones tanto para el grupo de la epinefrina como para el grupo del ADP, las gráficas que se muestran a continuación son en base a los promedios calculados.

Tabla 2. Tabla de valores de p, comparando los cuatro grupos contra el control y contra el resto de los grupos.

	Epinefrina %				ADP %			
	Basal	1 a 5	1 a 50	1 a 100	Basal	1 a 5	1 a 50	1 a 100
Control vs Síndrome metabólico								
Hombres	0.0156	0.5653	0.2046	0.697	0.0565	0.0004	0.007	0.0578
Mujeres	0.4454	0.1145	0.0008	0.6707	0.0365	0.0002	0.0601	0.7155
General	0.0363	0.3494	0.0047	0.5431	0.0042	0	0.001	0.8277
Control vs Diabetes mellitus								
Hombres	0.4762	0.0034	0.7997	0.2605	0.0007	0.0028	0.4861	0.8187
Mujeres	0.553	0.8214	0.003	0.0778	0	0.0005	0.5251	0.0657
General	0.8356	0.0701	0.0512	0.0503	0	0	0.3354	0.1284
Control vs DM + Trombosis								
Hombres	0.2858	0.0253	0.303	0.1415	0.0074	0.0003	0.0834	0.9216
Mujeres	0.5945	0.3281	0.11	0.9476	0.0049	0.0001	0.2827	0.3725
General	0.2521	0.0163	0.9336	0.4489	0.0001	0	0.0477	0.3247
Síndrome metabólico vs DM								
Hombres	0.0489	0.0131	0.1916	0.8028	0.022	0.4687	0.0039	0.0222
Mujeres	0.9455	0.1735	0.6425	0.66	0.0296	0.5803	0.074	0.2513
General	0.0917	0.0072	0.5348	0.6274	0.0012	0.2322	0.001	0.5684
Síndrome metabólico vs DM + Trombosis								
Hombres	0.2963	0.0868	0.035	0.6143	0.1474	0.9127	0.553	0.002
Mujeres	0.7843	0.0067	0.0271	0.6756	0.7569	0.9288	0.2859	0.7587
General	0.3475	0.0006	0.0018	0.9384	0.3476	0.9047	0.1587	0.3516
DM vs DM + Trombosis								
Hombres	0.1751	0.2782	0.4567	0.5596	0.4332	0.148	0.1688	0.8304
Mujeres	0.8802	0.2177	0.0284	0.2053	0.0211	0.5154	0.5192	0.0658
General	0.2902	0.7597	0.0325	0.3849	0.0121	0.2968	0.1569	0.0735

metabólico con epinefrina, el valor basal fue de 88% para los hombres, 84.6% para las mujeres y 86.2% global, 58% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 61% para las mujeres y 59.6% global, 35% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 31% para las mujeres y 33% global, 9 % a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 7% para el grupo de las mujeres y 8% global. Para las concentraciones con ADP se obtuvieron los siguientes resultados: el valor basal fue de 79% para los hombres, 79% para las mujeres y 79% global, 42% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 47% para las mujeres y 45%

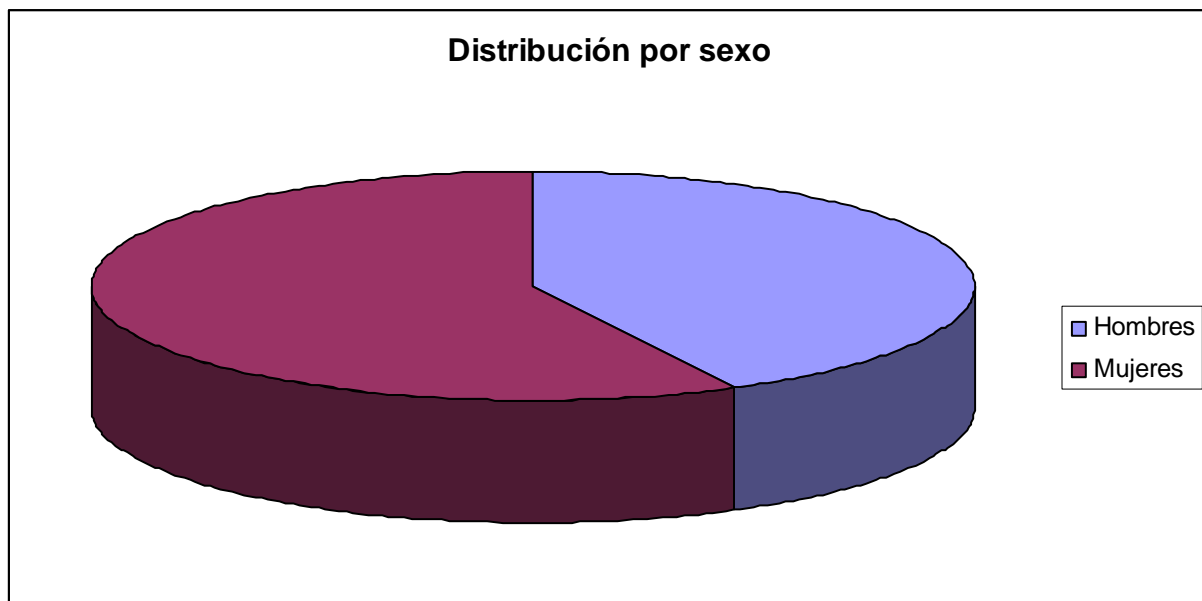
global, 25% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 27% para las mujeres y 26% global, 2.4% a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 11.5% para el grupo de las mujeres y 7.5% global.

Para el grupo de Diabetes mellitus, participaron 12 hombres, entre edades comprendidas entre los 26 y 56 años, con edad promedio de 39.2 años y 13 mujeres, con edades comprendidas entre los 22 y 48 años, con edad promedio de 37.6 años, con edad promedio tanto hombres como para mujeres de 38.4 años, para el grupo de Diabetes mellitus con epinefrina, el valor basal fue de 74% para los hombres, 84% para las mujeres y 79% global, 37.2% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 49.3% para las mujeres y 43.5% global, 25.1% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 34.3% para las mujeres y 29.9% global, 7.4 % a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 5.3% para el grupo de las mujeres y 6.3% global. Para las concentraciones con ADP se obtuvieron los siguientes resultados: el valor basal fue de 70.6% para los hombres, 72.1% para las mujeres y 71.4% global, 47.2% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 49.3% para las mujeres y 48.3% global, 38.25% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 35.7% para las mujeres y 36.9% global, 6.5% a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 4.8% para el grupo de las mujeres y 5.6% global.

Para el grupo de Diabetes mellitus y Trombosis, participaron 7 hombres, entre edades comprendidas entre los 20 y 58 años, con edad promedio de 31.1 años y 17 mujeres, con edades comprendidas entre los 19 y 50 años, con edad promedio de 31.2 años, con edad promedio tanto hombres como para mujeres de 31.2 años, para el grupo de Diabetes mellitus y Trombosis con epinefrina, el valor basal fue de 84% para los hombres, 84% para las mujeres y 84% global, 46% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 40% para las mujeres y 42% global, 21% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 21% para las mujeres y 21% global, 5.8 % a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 9.3% para el

grupo de las mujeres y 8.3% global. Para las concentraciones con ADP se obtuvieron los siguientes resultados: el valor basal fue de 73.71% para los hombres, 78.5% para las mujeres y 77.1% global, 42% a la concentración 1 a 5 para los hombres, 47% para las mujeres y 45% global, 28% a la concentración 1 a 50 para los hombres, 33% para las mujeres y 31% global, 7% a la concentración de 1 a 100 para los hombres, 14% para el grupo de las mujeres y 12% global.

Grafica 1. Porcentaje de distribución por sexo

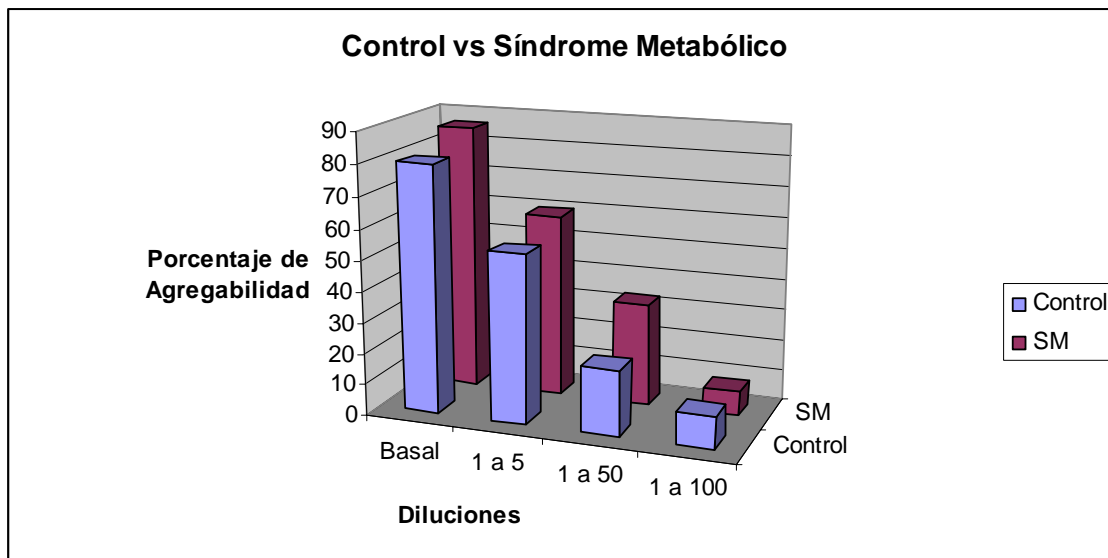


Se aplicó la prueba de T de Student comparando los controles contra los tres grupos encontrando los siguientes resultados. (Tabla 2).

Para el ensayo con epinefrina, comparando el grupo control contra el grupo de pacientes con síndrome metabólico (Grafica 2), se presentó una diferencia basal del 6.02%, con una significancia estadística de 0.03, a la dilución 1 a 5 del 5.28%, con una significancia

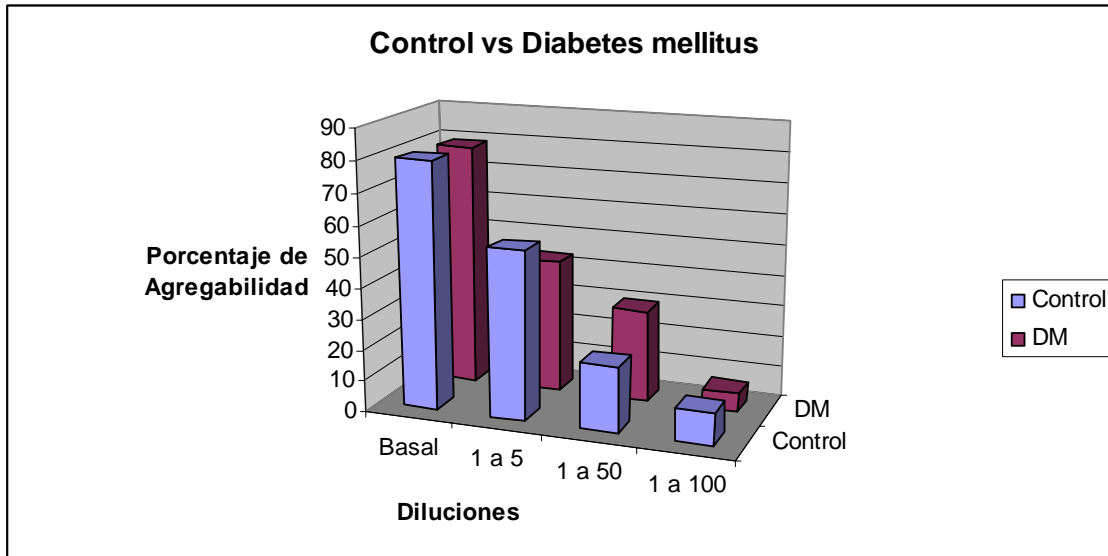
estadística de $p = 0.34$, a la dilución 1 a 50 del 11.88%, con una significancia estadística de $p = 0$, y a la dilución 1 a 100 del 2.28%, con una significancia estadística de $p = 0.54$.

Grafica 2.



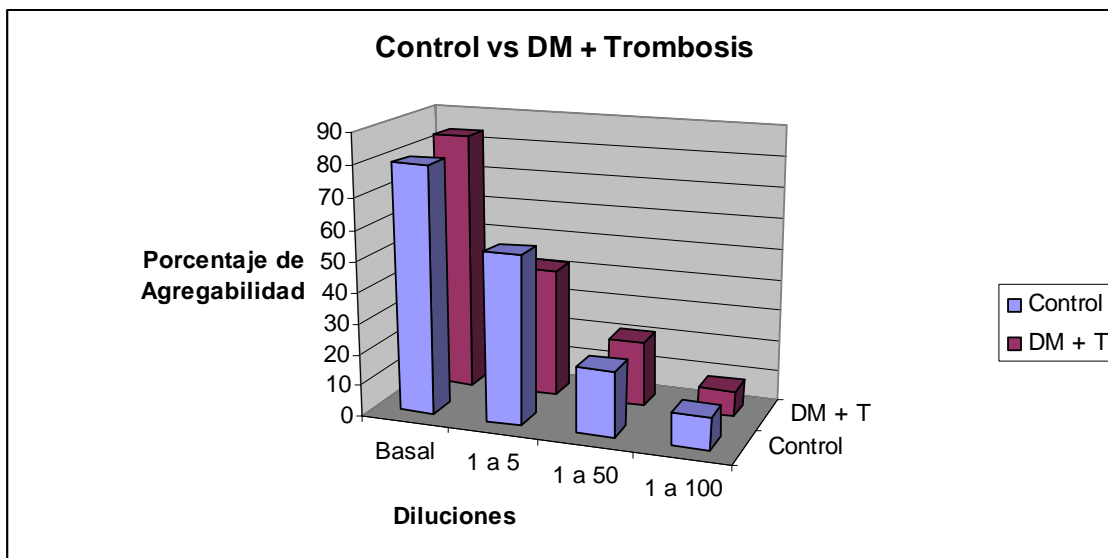
Comparando el grupo control contra el grupo con Diabetes mellitus (Grafica 3), se presento una diferencia basal del 1.2% con una significancia estadística de $p = 0.83$, a la dilución 1 a 5 del 10.9% con una significancia estadística de $p = 0.07$, a la dilución 1 a 50 del 8.84%, con una significancia estadística de $p = 0.05$, y a la dilución 1 a 100 del 3.95%, con una significancia estadística de $p = 0.05$. Comparando el grupo control contra el grupo de pacientes con Diabetes mellitus y trombosis (Grafica 4), se presento una diferencia basal del 3.8%, con una significancia estadística de $p = 0.25$, a la dilución

Grafica 3



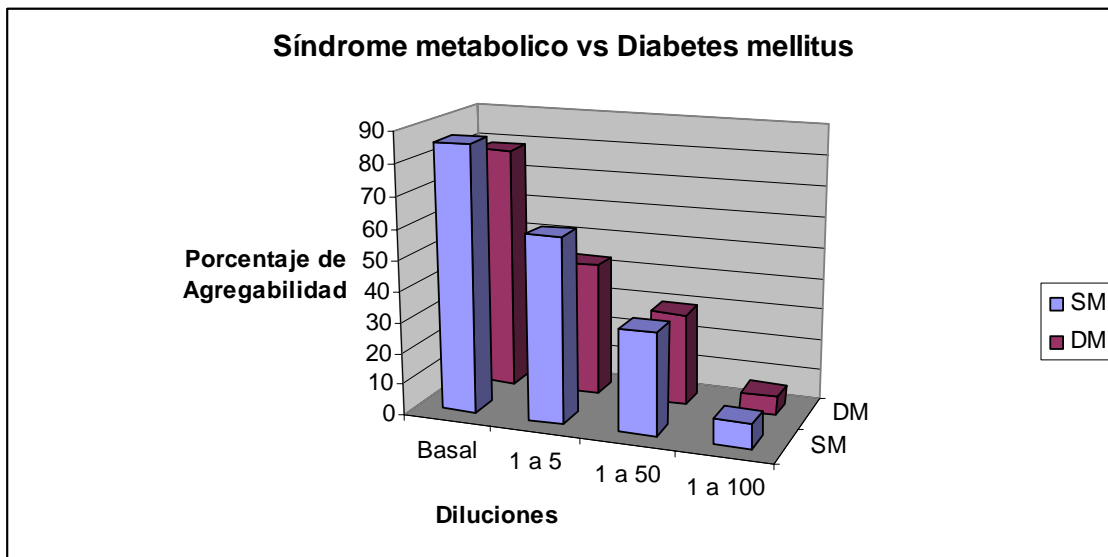
1 a 5 del 12.4%, con una significancia estadística de $p = 0.01$, a la dilución 1 a 50 del 0.12%, con una significancia estadística de $p = 0.93$, y a la dilución 1 a 100 del 1.95%, con una significancia estadística de $p = 0.44$.

Grafica 4



Comparando el grupo de pacientes con Síndrome metabólico contra el grupo de pacientes con diabetes mellitus (Grafica 5), se presento una diferencia basal del 7.22%, con una significancia estadística de $p = 0.09$, a la dilución 1 a 5 del 16.18%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 50 del 3.04%, con una significancia estadística de $p = 0.53$, y a la dilución 1 a 100 del 1.67% con una significancia estadística de $p = 0.62$.

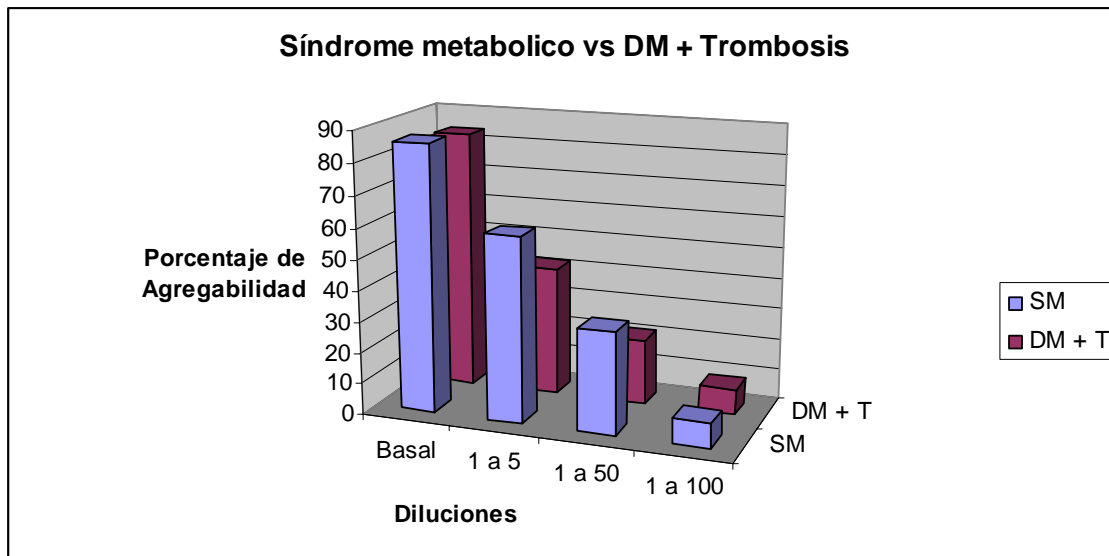
Grafica 5



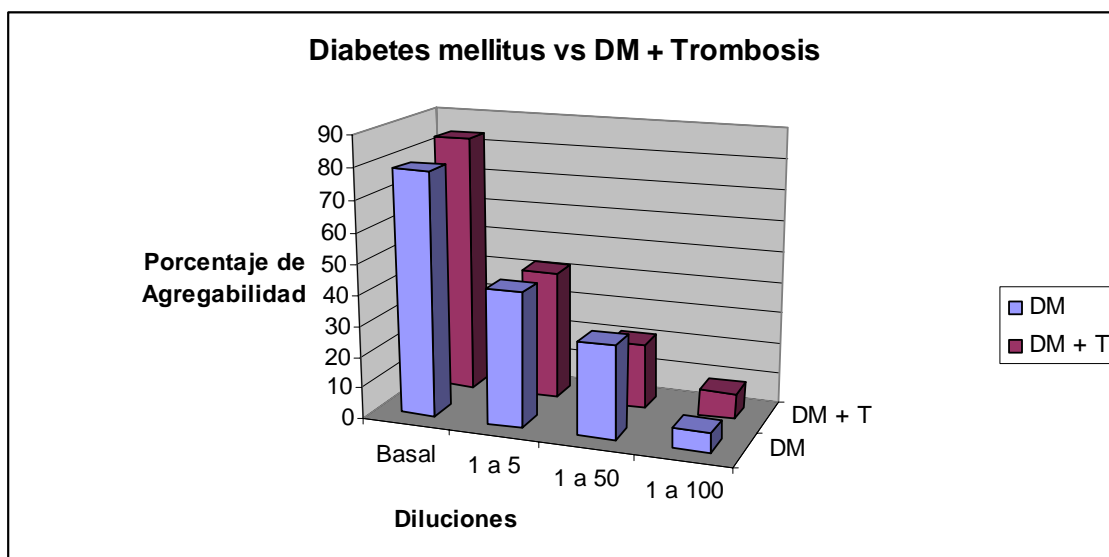
Comparando el grupo de pacientes con síndrome metabólico contra pacientes con diabetes mellitus y trombosis (Grafica 6), se presento una diferencia basal del 2.22%, con una significancia estadística de $p = 0.34$, a la dilución 1 a 5 del 17.68%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 50 del 12%, con una significancia estadística de $p = 0$, y a la dilución 1 a 100 del 0.33%, con una significancia estadística de $p = 0.93$. Comparando el grupo de pacientes con Diabetes mellitus contra el grupo de pacientes con Diabetes mellitus y trombosis (Grafica 7), se presento una diferencia basal del 5%, con una significancia estadística de $p = 0.29$, a la dilución 1 a 5 del 1.5%, con una significancia

estadística de $p = 0.75$, a la dilución 1 a 50 del 8.96%, con una significancia estadística de $p = 0.03$, y a la dilución 1 a 100 del 2%, con una significancia estadística de $p = 0.38$.

Grafica 6

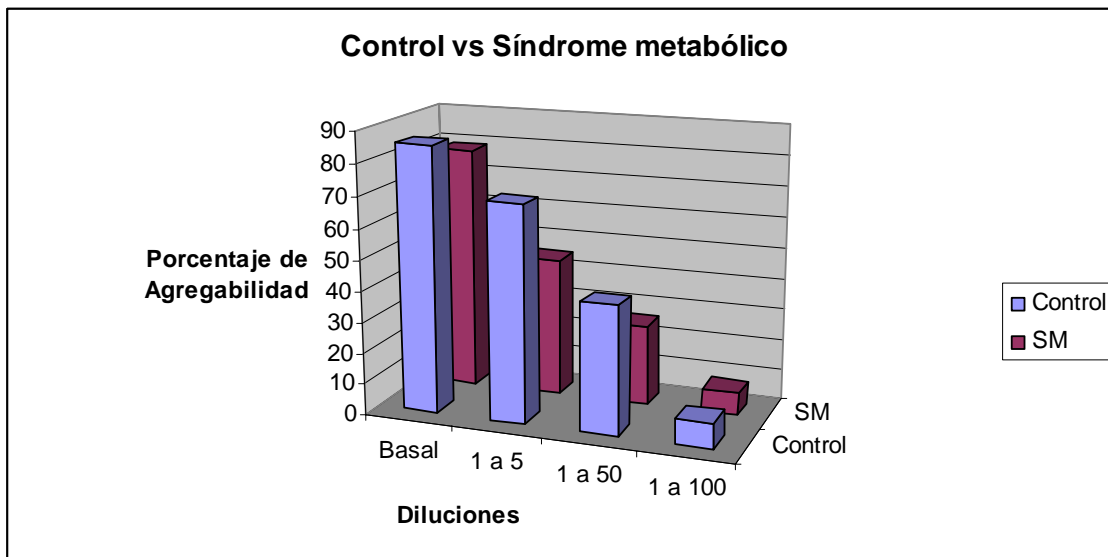


Grafica 7



Para el grupo de ADP comparando el grupo control contra el grupo de pacientes con síndrome metabólico (Grafica 8), se presento una diferencia basal del 6.72%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 5 del 24.76%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 50 del 15.36%, con una significancia estadística de $p = 0$, y a la dilución 1 a 100 del 0.75%, con una significancia estadística de $p = 0.82$.

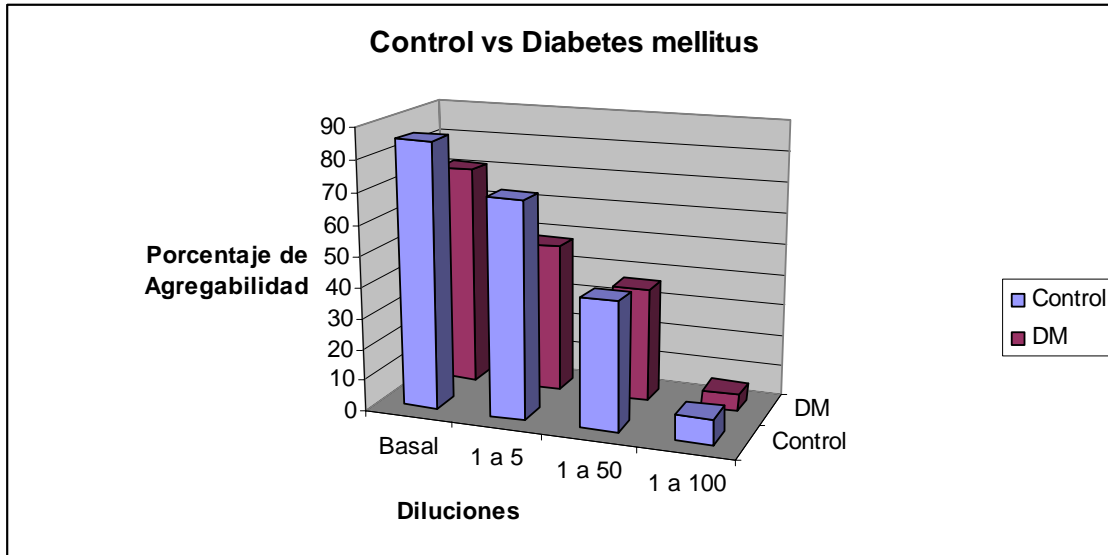
Grafica 8



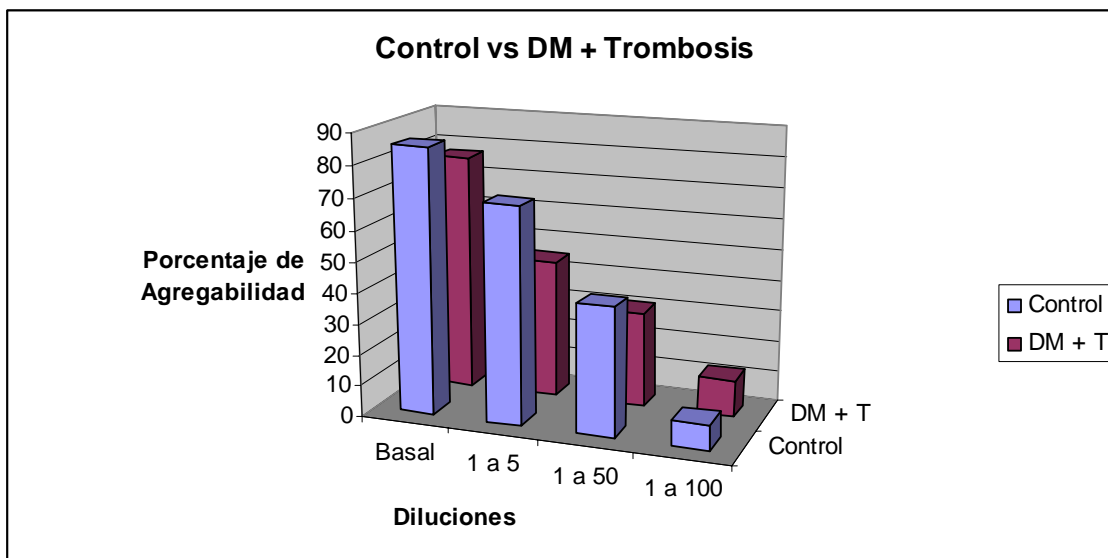
Comparando el grupo control contra el grupo con Diabetes mellitus (Grafica 9), se presento una diferencia basal del 14.28%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 5 del 21.46%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 50 del 4.4%, con una significancia estadística de $p = 0.33$, y a la dilución 1 a 100 del 2.64%, con una significancia estadística de $p = 0.12$. Comparando el grupo control contra el grupo de pacientes con Diabetes mellitus y trombosis (Grafica 10), se presento una diferencia basal del 8.59%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 5 del 24.76%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 50 del 10.36%, con una significancia

estadística de $p = 0.04$, y a la dilución 1 a 100 del 3.72%, con una significancia estadística de $p = 0.32$. Comparando el grupo de pacientes con Síndrome metabólico contra el grupo de pacientes con diabetes mellitus (Grafica

Grafica 9

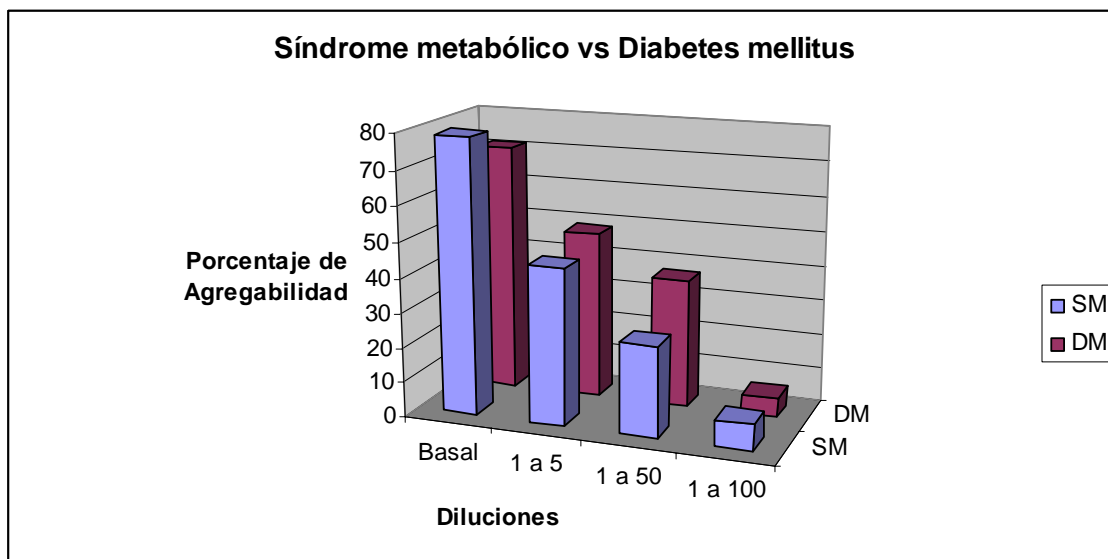


Grafica 10



11), se presento una diferencia basal del 7.56%, con una significancia estadística de $p = 0$, a la dilución 1 a 5 del 3.3%, con una significancia estadística de $p = 0.23$, a la dilución 1 a 50 del 10.96%, con una significancia estadística de $p = 0$, y a la dilución 1 a 100 del 1.89%, con una significancia estadística de $p = 0.56$. Comparando el grupo de pacientes con síndrome metabólico contra pacientes con diabetes mellitus y trombosis

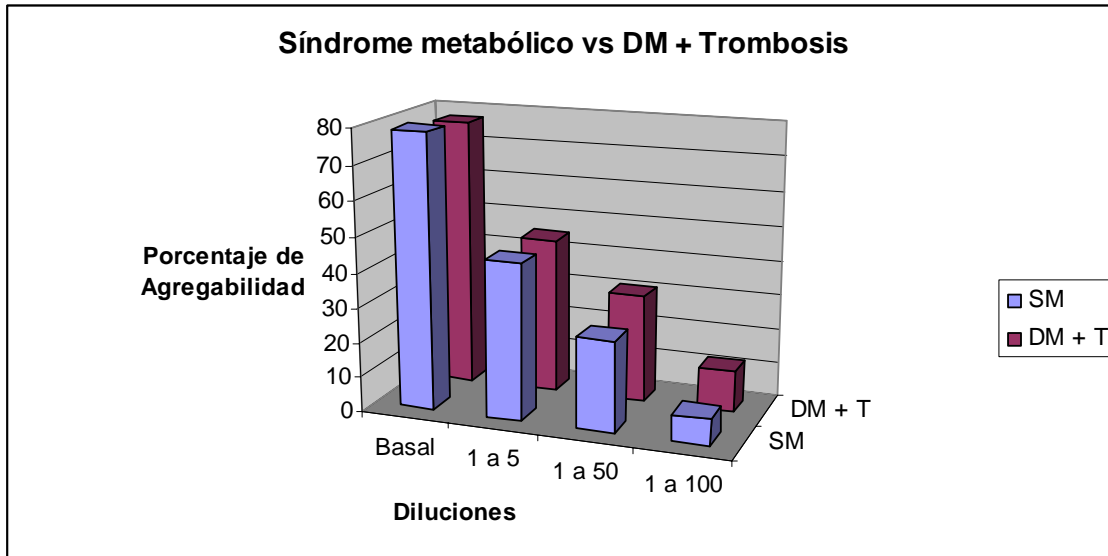
Grafica 11



(Grafica 12), se presento una diferencia basal del 1.87%, con una significancia estadística de $p = 0.34$, a la dilución 1 a 5 del 0%, con una significancia estadística de $p = 0.90$, a la dilución 1 a 50 del 5%, con una significancia estadística de $p = 0.15$, y a la dilución 1 a 100 del 4.47%, con una significancia estadística de $p = 0.35$.

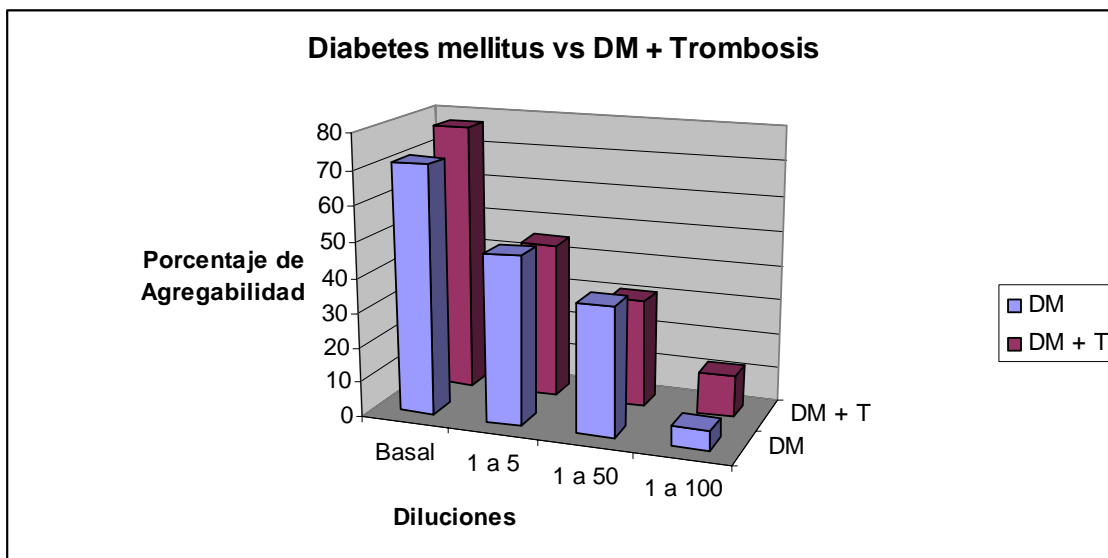
Comparando el grupo de pacientes con Diabetes mellitus contra el grupo de pacientes con Diabetes mellitus y trombosis (Grafica 13) se presento una diferencia basal del 5.69%, con una significancia estadística de $p = 0.01$, a la dilución 1 a 5 del 3.3%, con una significancia estadística

Grafica 12



de $p = 0.29$, a la dilución 1 a 50 del 5.96%, con una significancia estadística de $p = 0.15$ y a la dilución 1 a 100 del 6.36%, con una significancia estadística de $p = 0.07$.

Grafica 13



CONCLUSIONES.

El SPP es una entidad recientemente descrita, caracterizada por hiperagregabilidad plaquetaria en presencia de ADP, EPI o ambos. Esta alteración hace que las plaquetas hiperagreguen y sean pegajosas. Aunque su etiología se desconoce se sugiere que es una alteración congénita; se piensa que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria, principalmente, los receptores a ADP y EPI. Aunque su prevalencia no se conoce con certeza, algunas publicaciones documentan que el SPP tiene una incidencia similar a la resistencia a la proteína C activada; esto significa que el SPP es una causa muy común de trombofilia. Se ha reconocido que en estados proinflamatorios, como la DM2 y el SM, existe un patrón de factores procoagulantes que promueven el aumento en la generación intravascular de trombina y al mismo tiempo existe una actividad fibrinolítica disminuida. El SPP es uno de los factores de riesgo fuertemente asociado a los eventos trombóticos en pacientes dismetabólicos.

Nuestros resultados sugieren que el SPP tiene una incidencia no despreciable en pacientes con DM2 y SM, aunque debe reconocerse que en los pacientes dismetabólicos pueden existir otros factores de riesgo asociados que contribuyen a la alta incidencia de eventos trombóticos, tales como el estrés oxidativo, daño endotelial, disminución en la síntesis vascular de PGI₂ y disminución en la síntesis y liberación de ON, entre otros.

Es conocido que la función plaquetaria en la DM2 está aumentada; aunque es probable que la etiología de la hiperagregabilidad plaquetaria difiera en las dos principales formas de diabetes y en otras complicaciones vasculares. Queda por determinar el papel fisiopatológico que tiene la recientemente descrita vía del PI3-kinasa, que participa en la secreción y agregación plaquetaria y se encuentra alterada en la diabetes; la pregunta es si la alteración de la vía IP 3-kinasa, es causa o efecto de la tendencia subyacente de las plaquetas a la hiperagregación .

In vitro, las plaquetas exhiben un aumento en la sensibilidad a una variedad de agregantes (EPI, ADP, trombina y colágena). Lo que no está claro es si la hiperfunción plaquetaria es intrínseca a alteraciones de la plaqueta (SPP) o si, por el contrario, es consecuencia de factores circulantes (medio ambiente metabólico “tóxico”) que afectan la función de la plaqueta. En esta misma idea, es posible que exista disfunción plaquetaria aún antes del cuadro clínico de DM2, por ejemplo, en el SM.

Los resultados de nuestro estudio muestran que no existe diferencia en la respuesta plaquetaria entre los grupos de pacientes estudiados. De la misma manera, tampoco encontramos un incremento en la frecuencia del SPP asociado a alguno de estos grupos. Aunque todo apuntaba a que debían existir diferencias entre los grupos, esto no fue posible en el presente trabajo. Existen dos explicaciones para este hallazgo. En primer lugar, es posible considerar que, efectivamente, no existen diferencias en la función plaquetaria entre las patologías analizadas. Esta consideración, aunque aparentemente válida, choca con una gran cantidad de información publicada hasta ahora en relación a la presencia de hiperactividad plaquetaria al menos en la DM2. Quizá, la explicación más plausible para nuestros hallazgos sea el del tamaño de la muestra. Es muy factible que dado el bajo número de pacientes reclutado durante este estudio no hallamos tenido la suficiente capacidad para encontrar diferencias. Es muy factible que ante un aumento del tamaño de esta muestra se logren identificar diferencias tal y como lo sugiere la literatura.

En conclusión, aparentemente, no existen diferencias en términos de hiperactividad plaquetaria o de la frecuencia del SPP entre un grupo de controles sanos y tres estados mórbidos directamente relacionados con el metabolismo de los carbohidratos. Es factible que, en el futuro, mediante un agrandamiento del tamaño de la muestra, sea posible identificar diferencias significativas tal y como lo sugiere una buena cantidad de evidencias en la literatura.

BIBLIOGRAFIA.

1. Dirección General de Epidemiología, SSA. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. México: Dirección General de Epidemiología, SSA, 1993.
2. Sistema Nacional de Información en Salud, Secretaría de Salud, Anuario estadístico 2003.
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Múltiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
4. Zackova V. Therapeutic use of acetylsalicylic acid in diabetics. *Vnitr Lek* 2003;49(12):972-5.
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
6. Brand FN, Kannel WB, Evans J, Larson MG, Wolf PA: Glucose intolerance, physical signs of peripheral artery disease, and risk of cardiovascular events: the Framingham Study. *Am Heart J* 1998;136:919-927.
7. Colwell JA, Nesto EW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26 (july).
8. Pujol-Moix N. Trombocitopenias. (2ª ed.), Madrid: Editorial Harcourt, 2002.
9. Ashby B, Daniel JL, Smith JB: mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:1-26.
10. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL: Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-1485.
11. Beutler, Lichtman, Coller: *William's: Hematology*. (6a ed.), Mc Graw Hill, 2001
12. Di Virgilio F. New insights into P2X receptors. En Cattaneo M (chairman) *The platelet ADP receptors. Second International Meeting. Haematologica* 2002;87, suppl. 1 to 10.
13. Oury C, Kuijpers M, Zsomboki T: Increased platelet reactivity to collagen in transgenic mice overexpressing the P2X1 ion channel. En Cattaneo M, op. cit.
14. Mazzucato M, Cozzi MR, Pradella P: Crucial role of the ADP receptor P2Y1 in platelet adhesion and signaling under high flow. En Cattaneo M. op. cit.
15. Boyer JL: Perspective in the use of P2 agonists/antagonists in clinical medicine. En Cattaneo M. op. cit.
16. Colman RW. Surface mediated defense reactions. The plasma contact activation system. *J Clin Invest* 1984; 73:1249.
17. Brass LF: The molecular basis for platelet activation. En Hoffman R. *Hematology. Basic principles and practice* (3ª ed.), New York: Churchill Livingstone, 2000.
18. Banga JD, Sixma JJ: Diabetes mellitus, vascular disease and trombosis. *Clin Haematol* 1986;15:465-492.
19. Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, IEM M, Vague P: Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin-dependent diabetic patients: relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989;61:370-373.
20. Folsom AR, Qamhie HT, Wing RR, Jeffery RW, Stinson VL, Kuller LH, Wu KK: Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb* 1993;13:162-169.
21. Noumura S: Platelet activation marker. *Rinsho Byori* 2003;51(11):1096-101.

22. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004;18(3):173-176.
23. Watala C, Golanski J, Pluta J, Boncler M, Rozalski M, Luzak B: Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients acetylsalicylic acid (aspirin)-its relation to metabolic control. *Thromb Res* 2004;113(2):101-113.
24. Shouzu A, Noumura S, Omoto S, Hayakawa T: Effect of ticlopidina on monocyte-derived microparticles and activated platelet markers in diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004;10(2):167-173.
25. Tschoepe D, Menart B, Ferber P, Altmann C, Haude M, Haastert B, Roesen P: Genetic variation of the platelet-surface integrin GPIIb-IIIa (PIA1/A2-SNP) shows a high association with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46(7):984-989.
26. Jain SK, Krueger KS, McVie R, Jaramillo JJ, Palmer M: Relationship of blood thromboxane-B2 (TxxB2) with lipid peroxides and effect of vitamin E and placebo supplementation on TxB2 and lipid peroxide levels in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(9):1511-1516.
27. Iwase E, Tawata M, Aida K, Ozaki Y, Kume S, Satoh K: *Metabolism* 1998;47(6):699-705.
28. Ratzmann KP, Schimke E, Beitz A, Hildebrandt R. Thromboxane production and platelet aggregation in type 2 diabetes mellitus without vascular complications. *Klin Wochenschr* 1991;16(14):652-656.
29. Chen SY, Yu BJ, Liang YQ, Lin WD: Platelet aggregation, platelet camp levels and thromboxane synthesis in patients with diabetes mellitus. *Chin Med J* 1990;103(4):312-318.
30. Szenasi P, Toth L, Kammerer L, Romics L: Differences in platelet aggregation in various microangiopathy complications of diabetes mellitus. *Orv Hetil* 1989;130:617-620.
31. Fattah MA, Shaheen MH, Mahfouz MH: Disturbances of haemostasis in diabetes mellitus. *Dis Markers* 2003-2004;19(6):251-258.
32. Szenasi P, Toth L, Romics L, Kammerer L: Sex-and age-dependence of platelet aggregation in diabetes mellitus. *Acta Med Hung* 1988;45(1):115-125.
33. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB: Inactivation of endothelial-derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992;89:10-18.
34. Akai T, Naka K, Okuda K, Takemura T, Fujii S: Decreased sensitivity of platelets to prostacyclin in patients with diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1983;15:523-526.
35. Nolan RD, Platt KH, Loose PG: The resistance to nitric oxide inhibition of platelet aggregation is due to decreased phosphorylation of rap 1B in platelets of NIDDM compared with control subjects (Abstract). *Diabetes* 1994;43 (suppl.1):101A
36. Bono MD, O'Connell CJD, Nolan RD: In obesity, platelets are resistant to the inhibitory effects of insulin and prostacyclin (Abstract). *Diabetes* 1996;45 (suppl1):65A.
37. Van Zile J, Kilpatrick M, Laimins M, Sagel J, Colwell J, Virella G: Platelet aggregation and release of ATP after incubation with soluble immune complex purified from the serum of diabetic patients. *Diabetes* 1981;30:575-579.
38. Winocour PD, Lopes-Virella M, Laimins M, Colwell JA: Effect of insulin treatment in streptozocin-induced diabetic rats on in vitro platelet function and plasma von Willebrand factor activity and factor VIII-related antigen. *J Lab Clin Med* 1985;106:319-325.
39. Kutti J, Wadenvik H, Henestam B, Stenstrom G: Evaluation of platelet reactivity in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1986;219:195-199.

40. Bastyr EJ III, Kadrofske MM, Vinik AI: Hyperaggregatory function of platelets in type 1 diabetic subjects (IDDM) occurs in receptor-specific first phase (Abstract). *Diabetes* 1987;36 (suppl. 1):208A.
41. Colwell JA, Gisinger C, Klein R: Altered platelet function in diabetes mellitus: effect of glycaemic regulation and antiplatelet agents. In *Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease*. Ruderman N. (edit) Oxford University Press, 1992, p.30-47.
42. Gerrard JM, Stuart MJ, Rao GHR, Steffes MW, Mauer SM, Brown DM, White JG: Alteration in the balance of prostaglandin and thromboxane synthesis in diabetic rats. *J Lab Clin Med* 1980;95:950-958.
43. Kaibuchi K, Sano K, Hoshijima M, Takai Y, Nishizuka Y: Phosphatidylinositol turnover in platelet activation: calcium mobilization and protein phosphorylation. *Cell Calcium* 1982;3:323-335.
44. Bastyr EJ III, Kadrofske MM, Dersheimer RC, Vinik AI: Decreased platelet phosphoinositide turnover and enhanced platelet activation in IDDM. *Diabetes* 1989;38:1097-1102.
45. Schechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S: Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:300-307.
46. Resnick L: The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;42:1-22.
47. Paolisso G, Barbagallo M: Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hyperten* 1997;10:346-355.
48. Pellegrata F, Folli F, Ronchi P, Caspani L, Galli L, Vicari AM: Deranged platelet calcium homeostasis in poorly controlled IDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:178-183.
49. Tschöpe D, Rosen P, Gries FA: Increase in the cytosolic concentration of calcium in platelet of diabetics type II. *Thromb Res* 1991;62:421-428.
50. Winocour PD, Watala C, Kinlough-Rathbone RL: membrane fluidity in isolated platelet membranes from diabetic and control subjects. *Thromb Haemost* 1992;67:567-571.
51. Jennings PE: From hemobiology to vascular disease in diabetes. *J Diabetes Complications* 1994;8:226-230.
52. Takamura T, Sakurai M, Ota T, Ando H, Honda M, Kaneko S: Genes for systemic vascular complications are differentially expressed in the livers of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2004,mar 26.
53. Son SM, Whalin MK, Harrison DG, Taylor WR, Griendling KK: Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Curr Diab Rep* 2004;4(4):247-252.
54. Eibl N, Krugluger W, Streit G, Schratlbauer K, Hopmeier P, Schernthaner G: Improved metabolic control decreases platelet activation markers in patients with type-2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 2004;34(3):205-209.
55. Minuz P, Lechi C, Gaino S, Bonopace S, Fontana L: Oxidized LDL and reduction of the antiaggregation activity of nitric oxide derived from endothelial cells. *Thromb Haemost* 1995;74:1175-1179.
56. Tschöpe D, Rosen P, Kaufmann L: Evidence for abnormal glycoprotein receptor expression on diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;20:166-170.
57. Jokl R, Colwell JA: Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1997;5:1-15.

58. Falcon C, Pfligler G, Deckmyn H: The platelet insulin receptor: detection, partial characterization, and search for a function. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157:1190-1196.
59. Trovati M, Anfossi G, Cavalot F, Massuco P: Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents: studies in vitro and in vivo. *Diabetes* 1988;37:780-786.
60. Abrahm DR, Hollingsworth PJ, Smith CB, Jim L, Vinik AI: Decreased alpha 2-adrenergic receptors on platelet membranes from diabetic patients with autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:906-912.
61. Udvary M, Pfliegler G, Rak K: Platelet insulin receptor determination in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Experientia* 1985;41:422-423.
62. Kahn NN, Mueller HS, Sinha AK: Restoration by insulin of impaired prostaglandin E1/12 receptor activity of platelets in acute ischemic heart disease. *Circ Res* 1991;68:245-254.
63. Kahn NN, Najeeb MA, Ishaq M, Rahim A: Normalization of impaired response of platelet to prostaglandin E1/12 and synthesis of prostacyclin by insulin in unstable angina pectoris and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:582-586.
64. Kahn NN, Sinha AK: Stimulation of prostaglandin E1 binding to human blood platelet membrane by insulin and the activation of adenylate cyclase. *J Biol Chem* 1990;265:4976-4981.
65. Ishizuka T, Itaya S, Wada H, Ishizawa M: Differential effect of the antidiabetic thiazolidinediones troglitazone and pioglitazone on human platelet aggregation mechanism. *Diabetes* 1998;47:1494-1500.
66. Fonseca V, Reynolds T, Hemphill D, Randolph C: Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1998;12:181-186.
67. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-61.
68. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
69. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
70. Peters HA, Berger DN: Clinical implications of the metabolic syndrome. *Medscape* 2003.
71. Zimmet P, Shaw J: Definitions of the metabolic syndrome. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 2003 5(2).
72. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
73. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH: Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
74. Goodpater BH, Katsiaras A, Kelley DE: Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003;52:2191-2197.
75. Blackburn GL: National Health and Nutrition Examination Survey: where nutrition meets medicine for the benefit of health. *Am J Clin Nutr* 2003;78:197-198.

76. Schoeller DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is need to minimize weight gain in previously obese woman ?. *Am J Clin Nutr* 1997;66:551-556.
77. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NHANES III-NCEP definition metabolic syndrome, diabetes and prevalence de coronary heart disease. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
78. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P: Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51:1876-1883.
79. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin: more than just another fat cell hormone ?. *Diabetes Care* 2003;51:1876-1883.
80. Bevis LC, Blackburn GL: The obesity epidemic: prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Medscape* 2004.
81. Grundy SM: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998;81:18B-25B.
82. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia:the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-422.
83. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C: Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 1998;21:649-654.
84. Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M: Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisoma proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetology* 2003 (mar) 4-11.
85. Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J, Buday J, et al: Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Ninth International Join Conference on stroke and cerebral circulation. Abstracts.
86. Rubenfire M, Blevins RD, Mammen EF: Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986;57:657.
87. Mammen EF: Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *J Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1995;1:66.
88. Bick RL: Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *J Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 1998;4:77-81.
89. Ruiz Argüelles GJ, Ruiz Delgado GJ, López Martínez B: El síndrome de las "plaquetas pegajosas": Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002;54(5):394-396.
90. Mammen EF: Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:361-5.
91. Ruiz Argüelles GJ, López Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB: Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb/Hemost* 2002;8:273-7.
92. Ruiz Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Nuñez V, Ramírez Cisneros F: Primary thrombophilia in México II: factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductasa C677T polymorphism in thrombotic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001;66:28-31
93. Chaturvedi S, Dzieczkowski J: Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:127-130.
94. Hernández-Hernández D, Villa R, Murillo-Bonilla LM, Cantú-Brito C, Arauz-Góngora A, López-Gómez M, Ledesma-González JE, Césarman G: Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol* 2002;3:19.

95. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI et al: Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987;316:1514-8
96. Senior K. Sticky platelets and cardiovascular risk. *The Lancet* 2001;358:july 14.
97. Weber M, Gerdson F, Gutensohn K, Schoder V, Eifrig B, Hossfeld DK: Enhanced platelet aggregation with TRAP-6 and collagen in platelet aggregometry in patients with venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 2002;107:325-328.
98. Cano Valle F: Consentimiento bajo información. En Moreno Altamirano L, Cano Valle F. y García Romero H. *Epidemiología clínica* (2ª ed.), México: Interamericana, 1994.

ANEXOS.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Titulo del Protocolo:

**“FUNCION ENDOTELIAL, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y EL SÍNDROME DE
PLAQUETAS PEGAJOSAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

Investigador:

Por medio de la presente manifiesto que he sido completamente informado de los objetivos de la investigación cuyo título e investigadores se encuentran anotados arriba; que seré sometido a estudios clínicos, de laboratorio y gabinete que incluyen la realización de un examen médico, estudios de laboratorio que utilizarán muestras sanguíneas. Todo esto para valorar mi problema metabólico y el estado de la coagulación sanguínea.

Reconozco que he sido completamente informado de que en la realización de los estudios referidos NO existen riesgos para mi salud y por el contrario, el conocimiento que se obtendrá del protocolo de investigación me proporcionará beneficios: un mejor tratamiento de mi padecimiento y la posibilidad de evitar posibles complicaciones de trombosis.

México, D. F., _____ de _____ del 2007

ATENTAMENTE

Nombre y firma del paciente

INVESTIGADOR TITULAR

Firma

TESTIGO

TESTIGO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FUNCION ENDOTELIAL, INFLAMACION SISTÉMICA Y EL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2						
Nombre:						
Edad:		AHF:	DM	HAS	Trombosis	
Peso:		CA (cm):		IMC	Tabaquismo:	
DM:	Dx	Tx	Sx. Metabólico:		HTAS:	Tx
Cardiopatía isquémica:	Dx	Tx			EVC:	
EAP:						
Hemoglobina:		Glucosa:		Colesterol:	Hb glicosilada:	
Hematocrito:					Depuración Creat	
Leucocitos:						
Plaquetas:						
TP:						
TTPa:						
Fibrinógeno:						
Agregometría plaquetarias:		ADP	Epinefrina			
		1				
		2				
		3				
Observaciones:						