



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**Búsqueda de Anticoagulante Lúpico en Pacientes
Diabéticos Tipo 2 como Factor de Riesgo**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

PRESENTA:

ELIZABETH CIPRIANO MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. en C. Pablo Muñoz Piedras

ASESOR DE TESIS:

M. en C. Araceli García del Valle



Ciudad de México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Este trabajo se realizó en el Área de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Balbuena de la Secretaría de Salud bajo la dirección y apoyo de los asesores Dr. en C. Pablo Muñoz Piedras y la M en C. Araceli García del Valle.



SECRETARÍA DE
SALUD



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

DIRECCIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

JEFE DE LA UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR PRESENTE.

Comunico a usted que la alumna CIPRIANO MARTÍNEZ ELIZABETH con número de cuenta 30702543-4 de la carrera de Q. F. B. se le ha fijado el día 23 del mes de Octubre de 2017 a las 13:00 hrs., para presentar examen profesional, que tendrá lugar en la sala de exámenes profesionales Campus II de esta Facultad, con el siguiente jurado:

- PRESIDENTE M en C. MARGARITA CRUZ MILLÁN
VOCAL * DR. en C. PABLO MUÑOZ PIEDRAS
SECRETARIO M. en C. ARACELI GARCÍA DEL VALLE
SUPLENTE Q.F.B. MANUEL ORDUÑA SÁNCHEZ
SUPLENTE Q.F.B. ADRIANA HERNÁNDEZ REYES

Handwritten signatures of the jury members on horizontal lines.

El título de la tesis que se presenta es: Búsqueda de Anticoagulante Lúpico en Pacientes Diabéticos Tipo 2 como Factor de Riesgo

Opción de titulación: Tesis Experimental

ATENTAMENTE "POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU" Ciudad de México, a 27 de Septiembre de 2017.

DR. VÍCTOR MANUEL MENDOZA NÚÑEZ DIRECTOR

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA DIRECCION

RECIBÍ: OFICINA DE EXÁMENES PROFESIONALES Y DE GRADO

Vo.Bo. DRA. RAQUEL RETANA UGALDE JEFA DE LA CARRERA DE Q.F.B.

Dedicatorias

Dedico este espacio a todas a aquellas personas que estuvieron durante el desarrollo y desenlace de este proyecto. A aquellos amigos cuyo apoyo y motivación mantuvieron el deseo de concluir esta fase.

A mi madre quien con su apoyo, paciencia, presencia, ejemplo, amor y palabras de aliento sirvieron para no abandonar este sueño.

A mi padre quien supo brindar los mejores consejos para seguir adelante y sobre todo ser mi ejemplo de responsabilidad.

Al Dr Pablo Muñoz quien me dio su apoyo incondicional y confianza durante todo el proyecto. Quien fue mi motivación y ejemplo a seguir. No encuentro las palabras adecuadas para decir cual orgullosa me siento de haber realizado este proyecto bajo su asesoramiento, pues usted representa para mí el significado de la palabra maestro.
GRACIAS

A las Maestras Araceli García, Adriana Hernández y Maggie por su tiempo, paciencia y sobre todo amabilidad que las caracteriza como buenas profesoras de la FES Zaragoza.

A Daniel Serna, pareja y amigo. Quien estuvo durante todo el proceso y cuyas palabras de aliento sirvieron para no abandonar o desmotivarme, por ser mi soporte emocional durante todo el proyecto.

Quien escucho y alentó cada meta que me he propuesto. A quien, por su compañía, conocimientos e interés admiro porque sé que con su compañía puedo contar para seguir adelante.

Al químico Cesar. Por darme ese algo que no se puede recuperar, el Tiempo. Por ser con quien pude descubrirme, quien me puso retos e hizo ver mis debilidades, quien me brindo consejos, además de fungir como un modelo de químico a seguir.

Cali, Angie quienes tuvieron la paciencia para acompañarme a realizar este proyecto, pero además por ser unas buenas amigas.

A Ana María, Alejandra y Ángel (el güero) del área de autoinmunidad. Por capacitarme, permitirme conocer el área y realizar cada prueba realizada.

A los chicos de Bacter, Uro, Químicas, Recepción, Hemato, Banco de Sangre y a Javi. Por brindarme su apoyo, conocimientos sobre las áreas, darme palabras de aliento y la confianza para realizar mis actividades.

A mis hermanos Octavio y Gisela. Por sus palabras, tiempo, ejemplo, demostración de cariño, tolerancia, amor, amistad, empatía, apoyo moral, así como económico. Porque sé que siempre estarán en las buenas y en las malas.

A todos, ¡Muchas Gracias!

Contenido

ÍNDICE DE TABLAS	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. DIABETES MELLITUS	2
2.1.1. Definición y clasificación	2
2.1.2. Epidemiología	3
2.1.3. Etiología y Factores de Riesgo.....	5
2.1.4. Tratamiento	8
2.1.5 Métodos diagnósticos y de control	12
2.2. HEMOSTASIA.....	14
2.2.1. Hemostasia primaria.....	14
2.2.2. Hemostasia secundaria y cascada de la coagulación.....	15
2.3. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS	16
2.3.1. Criterios diagnósticos.....	17
2.4. ANTICOAGULANTE LÚPICO.....	20
2.4.1. Etiología	21
2.4.2. Método de Veneno de Víbora de identificación: Tiempo Russell	23
2.4.3. Anticoagulante Lúpico en pacientes diabéticos	24
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
4. OBJETIVOS.....	29
2.5. OBJETIVOS GENERALES	29
2.6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5. HIPÓTESIS	30
6. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	31
6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6.1.1. Criterios de inclusión:.....	31
6.1.2. Criterios de exclusión:	31
6.1.3. Criterios de eliminación:	31
6.2. MATERIAL.....	32
6.2.1. Equipo	32

6.2.2.	Reactivos	32
6.3.	METODOLOGÍA	32
6.3.1.	Recolección de datos y obtención de muestras	32
6.3.2.	Procesamiento de muestras	33
6.4.	DISEÑO ESTADÍSTICO	34
7.	RESULTADOS.....	35
7.1.	DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS ESTUDIADOS.....	35
7.2.	COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE PERFIL DE LÍPIDOS	37
7.3.	COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE CONTEO DE PLAQUETAS, Y PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	40
7.4.	RESULTADO DE LA PRUEBA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO	43
7.5.	DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES ANTICOAGULANTE LÚPICO POSITIVO	44
7.6.	REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA Y FACTORES DE RIESGO	46
8.	DISCUSIÓN.....	50
9.	CONCLUSIONES.....	54
10.	PROPUESTAS	55
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	56
	ANEXO I.....	61
	ANEXO II	62
	ANEXO III	63
	ANEXO IV	65
	ANEXO V	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1 Clasificación de la Diabetes Mellitus de acuerdo a los criterios de la Asociación Latinoamericana de la Diabetes (ALAD)	3
Tabla 2. Lista de los 10 primeros países de acuerdo al número de personas diabéticas de entre 20-70 años.	4
Tabla 3. Relación de ingresos hospitalarios relacionados con DM2 en el 2013	4
Tabla 4. Factores de riesgos modificables y no modificables para el desarrollo de Diabetes Mellitus	8
Tabla 5. Metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente diabético de acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus	9
Tabla 6. Clasificación de hipoglucemiantes	10
Tabla 7. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus de acuerdo a la Asociación Latinoamericana de la Diabetes.	12
Tabla 8. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus de acuerdo a la a NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus	13
Tabla 9. Criterios diagnósticos del síndrome Antifosfolípidos de acuerdo al consenso de Sidney ³⁵	19
Tabla 10. Factores de riesgo adicionales al desarrollo de trombosis ³⁵	19
Tabla 11. Condiciones clínicas asociadas con AL ³⁷	21
Tabla 12. Manifestaciones cardiovasculares del SAF ³¹	26
Tabla 13. Descripción de los pacientes diabéticos respecto al nivel de control de su glucemia	36
Tabla 14. Comparación de las pruebas de química sanguínea entre los grupos de diabéticos	38
Tabla 15. Comparación de los resultados hemostasia entre los grupos de diabéticos	40
Tabla 16. Frecuencia de Anticoagulante Lúpico por grupos	43
Tabla 17. Características de las personas con AL positivo	45
Tabla 18. Factores de riesgo a la presencia de AL en pacientes DM	47
Tabla 19. Frecuencia de historia de uso de anticonceptivos orales e historia de abortos por grupo de diabéticos.	48
Tabla 20. Cambios en los marcadores de la hemostasia entre los pacientes diabéticos AL positivos y AL negativo	48
Tabla 21. Resultados de las pruebas de autoinmunidad entre los casos AL positivos y AL negativo	49
Tabla 22. Sistema de equivalentes para cada grupo de alimentos de acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.	61
Tabla 23. Distribución de equivalentes en un plan de alimentación para una persona con Diabetes según la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.	61
Tabla 24. Anticuerpos antinucleares y sus enfermedades asociadas	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Procesos compensatorios de la glucosa en el organismo en condiciones normales (Figura 1a) y en condiciones de diabetes (Figura 1b)	7
Figura 2. Algoritmo de esquemas de tratamiento en Diabetes Mellitus tipo 2.	11
Figura 3. Hemostasia primaria y secundaria.	15
Figura 4. Cascada de la coagulación. Unión de la vía extrínseca e intrínseca en una vía común. Tomado de: Martínez (2006) ²⁴	16
Figura 5. Manifestaciones clínicas del Síndrome Antifosfolípidos.	18
Figura 6. Mecanismo de acción del Anticoagulante Lúpico.	22
Figura 7. Mecanismo de acción del Veneno de Víbora de Russel	23
Figura 8. Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de los pacientes de sexo Femenino y sexo Masculino de acuerdo al grupo analizado.	36
Figura 9. Distribución de las frecuencias encontradas del tipo de tratamiento por grupo	37
Figura 10. Promedio de la diferencia de Triglicéridos entre los grupos estudiados.	38
Figura 11. Promedio de la diferencia de Colesterol total entre los grupos estudiados.	39
Figura 12. Promedio de la diferencia de Colesterol de Baja Densidad entre los grupos estudiados	39
Figura 13. Promedio de la diferencia de Tiempo de Protrombina entre los grupos estudiados.	41
Figura 14. Promedio de la diferencia de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada entre los grupos estudiados	41
Figura 15. Promedio de la diferencia de Fibrinógeno entre los grupos estudiados.	42
Figura 16. Promedio de la diferencia de Plaquetas entre los grupos estudiados.	42
Figura 17. Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de pacientes de Anticoagulante Lúpico Positivo y Negativo por grupo analizado.	43
Figura 18. Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de los pacientes con Anticoagulante Lúpico positivo de sexo Femenino y sexo Masculino de acuerdo al grupo analizado.	45
Figura 19. Distribución de las frecuencias encontradas del tipo de tratamiento en los grupos de diabéticos con Anticoagulante Lúpico positivo	46
Figura 20. Ensayo de Anticuerpos Antinucleares (ANA) método inmunoenzimático. Reporte de los resultados de la prueba de ANA	66
Figura 21. Ensayo ligado a enzimas para la identificación de anticuerpos antinucleares.	66

ABREVIATURAS

<i>aCL</i>	Anti Cardiolipina
<i>ADA</i>	Asociación Americana de Diabetes
<i>ADP</i>	Adenosin Di fosfato
<i>AL</i>	Anticoagulante Lúpico
<i>ALAD</i>	Asociación Latinoamericana de Diabetes
<i>AMPK</i>	5' Monofosfato De Adenosin Quinasa Activada
<i>ANA</i>	Anticuerpos Antinucleares
<i>AntiB2GPI</i>	Anti β2-Glicoproteína I
<i>Apl</i>	Anticuerpos Antifosfolipidos
<i>C3 y C4</i>	Proteínas del ´complemento C3 y C4
<i>DE</i>	Desviación Estándar
<i>DM</i>	Diabetes Mellitus
<i>dRVVT</i>	Tiempo de Veneno de Víbora de Russell
<i>ECV</i>	Enfermedades Cardiovasculares
<i>FVW</i>	Factor Von Wilebrad
<i>FVW/Gp Ib</i>	Complejo factor FVW y Glicoproteína Ib
<i>HbA1c</i>	Hemoglobina A1c / Hemoglobina glicosilada
<i>HCO</i>	Carbohidratos
<i>HDL</i>	Colesterol de Alta Densidad
<i>IC95%</i>	Intervalo de Confianza al 95%
<i>IgA,IgG, IgM</i>	Inmunoglobulinas tipo IgA, IgG e IgM
<i>INEGI</i>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
<i>LIP</i>	Lípidos
<i>LDL</i>	Colesterol de baja densidad
<i>LES</i>	Lupus Eritematoso Sistémico
<i>ME</i>	Musculo esquelético
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>RM</i>	Razón de Momios
<i>pH</i>	Potencial de Hidrogeno
<i>POA</i>	Productos de Origen Animal
<i>PROT</i>	Proteínas
<i>RI</i>	Resistencia a la Insulina
<i>SAF</i>	Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos
<i>TA</i>	Tejido adiposo
<i>TP</i>	Tiempo de protrombina
<i>TTPa</i>	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
<i>TxHGO/TxHGO</i>	Tratamiento combinado de Hipoglucemiantes Orales
<i>TxHGO/INSULINA</i>	Tratamiento combinado con Insulina
<i>VDRL</i>	Venereal Disease Research Laboratory

1. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una enfermedad que desata múltiples complicaciones que pueden llegar a ser fatales de no tratarse a tiempo. Ejemplo de ello son las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) de tipo microvascular (como retinopatía y nefropatía) y macrovascular (como apoplejía, y enfermedad arterial periférica) las cuales además presentan factores de riesgo para su aparición como son: el consumo de tabaco, historia de hipertensión y problemas tromboticos.

En relación a estas complicaciones, se ha visto que de no ser atendidas a tiempo se generan gastos directos al sector salud de los cuales forman parte los destinados a la atención hospitalaria y atención general; así como los gastos indirectos que son ocasionados por los cambios en el estilo de vida que se traducen en una pérdida en la calidad de vida del paciente.

Por otro lado, se ha observado que diabéticos con hemoglobina glicosilada elevada o lípidos elevados presentan cambios en la hemostasia que conllevan al desarrollo de algunas ECV, debido al desarrollo de estados protrombóticos. Algo semejante ocurre con la presencia de Anticoagulante Lúpico, una sustancia que cambia la consistencia de la sangre y que modifica los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos. Investigaciones, aunque limitada, lo han relacionado con la aparición de trombos y abortos espontáneos en quienes lo presentan. Y con el fin de aportar más estudios que lo relacionan con la aparición de retinopatía en pacientes DM, el presente trabajo pretende identificarlo como posible factor de riesgo al desarrollo de ECV en pacientes diabéticos que se atienden en el Hospital General Balbuena.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Definición y clasificación

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad de múltiples orígenes que se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en sangre debido a una falta de la producción de insulina o por un déficit de acción de la misma. Esta enfermedad desencadena múltiples complicaciones entre ellos: retinopatía, nefropatía y enfermedades cardiovasculares^{1,2}.

De acuerdo a su mecanismo de acción, organizaciones como la ALAD (Asociación Latinoamericana de la Diabetes) y la OMS (Organización Mundial de la Salud) han clasificado a la Diabetes Mellitus en cuatro grupos:

- *Diabetes Mellitus tipo 1*: Se conoce como “diabetes juvenil” o “diabetes insulino dependiente” debido a que sus manifestaciones clínicas ocurren alrededor de la pubertad y a la necesaria insulino terapia para que el paciente sobreviva. Con anterioridad este tipo de diabetes se atribuía a un origen autoinmune, en el que los autoanticuerpos atacaban a las células β pancreáticas, hoy en día se sabe que esto no es del todo necesario y que puede ser de origen idiopático^{1,2}.

- *Diabetes Mellitus tipo 2*: también llamada “diabetes del adulto” pues generalmente se presentaba en la etapa adulta, hoy esto ha cambiado al aumentar la tasa de niños y jóvenes con obesidad. Este tipo de diabetes se presenta en personas con grados variables de Resistencia a la Insulina sin embargo no requiere que exista una deficiencia en la producción de la insulina, que puede o no ser predominante, y ambos fenómenos pueden estar presentes en algún momento para que se eleve la glucosa^{1,2}.

- *Diabetes Mellitus gestacional*: es una alteración del metabolismo de los carbohidratos, con severidad variable, que inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo y su tratamiento no requiere necesariamente de insulina^{1, 2}.

-*Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus*: este tipo de diabetes se refiere a las elevaciones de concentración de la glucosa en sangre como resultado de: una enfermedad infecciosa, el uso de algún tipo de fármaco, o la presencia de enfermedades autoinmunes poco frecuentes.

Tabla 1. Clasificación de la Diabetes Mellitus de acuerdo a los criterios de la Asociación Latinoamericana de la Diabetes (ALAD)

Clasificación	Características
<i>Diabetes Mellitus tipo 1</i>	Autoinmune Idiopática
<i>Diabetes Mellitus tipo 2</i>	Predomina la resistencia a la insulina sobre los defectos relativos en la secreción de la hormona. Predominan los defectos en la secreción de la insulina frente a la presencia de resistencia a la insulina
<i>Diabetes gestacional</i>	Se reconoce por primera vez durante el embarazo. Puede o no requerir insulina
<i>Otros tipos específicos de la Diabetes Mellitus</i>	Defectos genéticos de la función de la célula β Defectos genéticos en la función de la insulina Enfermedades del páncreas exocrino Endocrinopatías Inducidas por fármacos o sustancias químicas Infecciones Formas infrecuentes de diabetes autoinmunes

2.1.2. Epidemiología

La Diabetes Mellitus es un problema de salud a nivel mundial. Evaluaciones de la OMS indican que en el periodo de 1995 al 2013 se han triplicado el número de personas que viven con diabetes, reportando 347 millones de personas diabéticas.

El conocimiento de estas cifras es importante para México pues tan solo en el año 2015 la Federación Internacional de la Diabetes colocó a México en el lugar número 6 de las diez naciones con mayor número de personas diabéticas del mundo³ (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Lista de los 10 primeros países de acuerdo al número de personas diabéticas de entre 20-70 años.

Lugar	País/territorio	Número de personas con DM 2015
1	China	109,6 millones (99,6-133,4)
2	India	69,2 millones (56,2-84,8)
3	Estados Unidos de América	29,3 millones (27,6-30,9)
4	Brasil	14,3 millones (12,9-15,8)
5	Federación Rusa	12,2 millones (6,2-17,0)
6	México	11,5 millones (6,2 – 13,7)
7	Indonesia	10,0 millones (8,7-10,9)
8	Egipto	7,8 millones (3,8-9,0)
9	Japón	7,2 millones (6,1-9,6)
10	Bangladesh	7,1 millones (5,3-12,0)

Tomado de: Atlas de la Diabetes de la FID (2015)³.

El problema reside en ser una enfermedad crónica de causas múltiple con una etapa inicial asintomática pero que en estados tardíos sin identificar o sin tratamiento adecuado ocasiona complicaciones graves a la salud, complicaciones que constituyen el 47% de ingresos hospitalarios relacionados con DM en México⁴ (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Relación de ingresos hospitalarios relacionados con DM2 en el 2013

Patología	% de ingresos hospitalarios
<i>Insuficiencia renal</i>	9.32
<i>Estado hiperosmolar</i>	7.65
<i>Cetoacidosis</i>	6.9
<i>Hipoglucemia</i>	6.73
<i>Deshidratación</i>	3.29
<i>Neuropatía diabética</i>	1
<i>Quirúrgica relacionada con DM</i>	0.83
<i>Retinopatía diabética</i>	0.18
<i>Otra relacionada con la DM</i>	10.76
<i>Otras causas de ingreso no relacionadas con DM2</i>	53

Tomado de: Secretaria de Salud.(2014)⁴

Los gastos hospitalarios, tratamientos, cambios en estilos de vida, así como los recursos necesarios para su atención son un reto de gran envergadura. En 1991 México reportó pérdidas de hasta 330 millones de dólares en gastos indirectos y 100 millones en gastos directos de atención. Por su parte, el sector salud dedica 318 millones de dólares para la atención de esta enfermedad^{5, 6, 7}. Todo esto afecta además el desempeño escolar, la disminución de calidad de vida y pérdidas que sus enfermedades subsecuentes generan en las familias y pacientes disminuyendo el desarrollo económico del país.

2.1.3. Etiología y Factores de Riesgo

El mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla la Diabetes Mellitus resulta de un desequilibrio en la homeostasis de la glucosa. Las personas sanas cuentan con este mecanismo para mantener constantes los niveles de glucosa pese a las grandes fluctuaciones que presentan durante su consumo, utilización y producción^{8, 9}. Este mecanismo dispone de órganos y hormonas como:

El páncreas: órgano que contiene cuatro tipos de células (α y β principalmente) en un acumulo de células llamado Islote de Langerhans. Las células α y β segregan glucagón e insulina respectivamente, hormonas que tienen efectos antagónicos entre sí^{8, 9}.

La insulina: hormona que estimula a los sistemas transportadores de las membranas para que introduzcan la glucosa a las células, siendo su principal función el promover el uso de glucosa en los tejidos periféricos^{8, 9}.

El glucagón: hormona encargada de elevar los niveles de glucosa en estado de ayuno, al iniciar el proceso de gluconeogénesis hepática^{8, 9}.

En condiciones normales de ayuno, el organismo cuenta con procesos compensatorios que ayudan a mantener las concentraciones constantes de insulina y glucosa en sangre como: el uso de ácidos grasos en ausencia de nutrientes, la activación del gluconeogénesis en el hígado y ácidos grasos del tejido adiposo. Pero cuando se inicia el consumo de alimentos que aumentan los niveles de glucosa en sangre, estos en el intestino fomentan la liberación de señalizadores (incretinas) que a su vez desatan una cascada de eventos que culminan en la liberación de Insulina de las células β pancreáticas. Una vez liberada esta hormona, por efecto antagónico se disminuye la liberación de glucagón (que mantenía los niveles de glucosa en sangre en ayuno) y se aumenta la captación de la glucosa en los tejidos adiposo (TA) y musculo esquelético (ME). Así se disminuye por oxidación, la glucosa en sangre y se genera el estado Homeostático⁹ (ver Figura 1a).

En la Diabetes Mellitus, los factores modificables (sedentarismo, obesidad, etc.) y no modificables (edad, sexo, historia familiar, etc.) generan cambios en la homeostasia de la glucosa. En ésta, el aumento inestable y continuo de carbohidratos en la ingesta (aumento de la glucosa) ocasiona la liberación constante y elevada de insulina, fenómeno que termina con una disminución de la producción de insulina de las células β pancreáticas generando un estado de Resistencia a la Insulina. En este punto, los tejidos no son capaces de obtener energía por lo que se inicia la gluconeogénesis en el Hígado. De esta forma comienzan a observarse los signos y síntomas de la Diabetes Mellitus: polidipsia, polifagia, glucosuria, poliuria. Superando así el umbral de glucosa en sangre característico de la Diabetes Mellitus⁹ (ver Figura 1b).

Figura 1a.

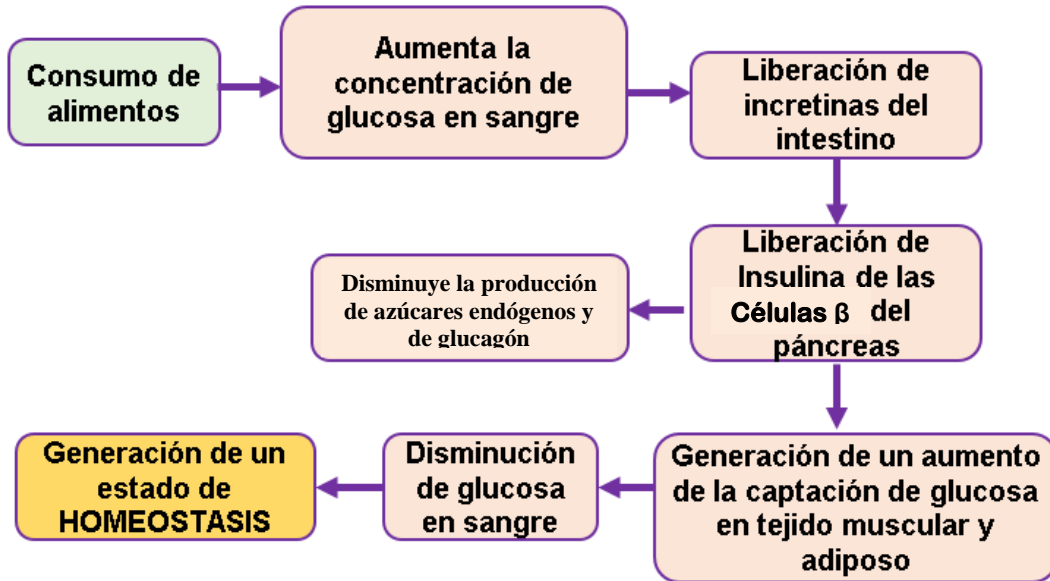


Figura 1 b

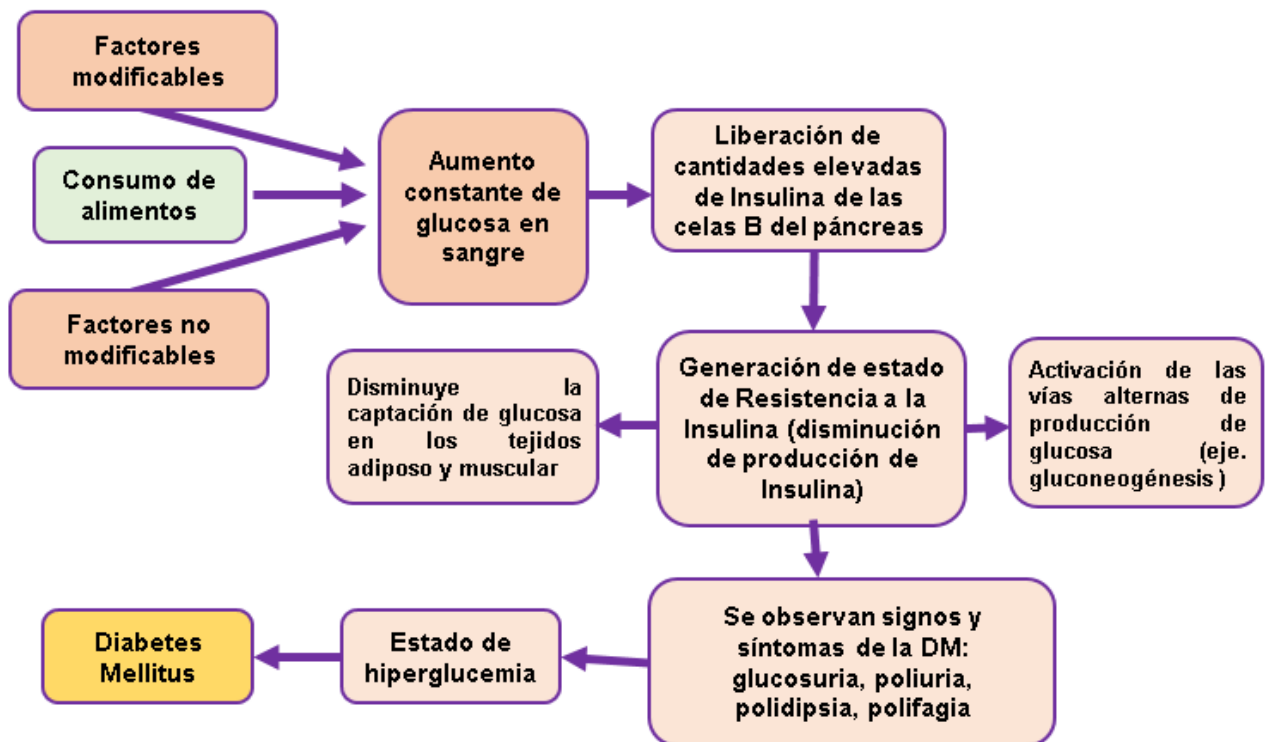


Figura 1. Procesos compensatorios de la glucosa en el organismo en condiciones normales (Figura 1a) y en condiciones de diabetes (Figura 1b)

Por otro lado, el termino Resistencia a la Insulina (RI) se refiere a un fenómeno fisiopatológico en el cual, la liberación de una cierta cantidad de insulina resulta insuficiente para reducir los niveles de glucosa en la sangre. Esta falta de capacidad es ocasionada por factores como: edad peso, actividad física y otros (ver Tabla 4) que pueden ser o no modificables solo si se toman las medidas preventivas en la población^{9, 10, 11}.

Tabla 4. Factores de riesgos modificables y no modificables para el desarrollo de Diabetes Mellitus

<i>FACTORES MODIFICABLES</i>	<i>NO MODIFICABLES</i>
<i>Sobre peso y obesidad (central y total)</i>	<i>Raza</i>
<i>Sedentarismo</i>	<i>Historia familiar</i>
<i>Intolerancia al test de glucosa y glucosa alterada en ayunas</i>	<i>Edad</i>
<i>Síndrome metabólico</i>	<i>Sexo</i>
<i>Hipertensión arterial</i>	<i>Historia de diabetes gestacional</i>
<i>HDL-C bajo</i>	<i>Síndrome de ovarios poliquísticos</i>
<i>Hipergliceridemia</i>	
<i>Factores dietéticos</i>	
<i>Ambiente intrauterino</i>	
<i>Inflamación</i>	

Tomado De: Palacios (2012)¹⁰.

2.1.4. Tratamiento

El control de la glucemia es la principal preocupación cuando se habla de Diabetes Mellitus y las estrategias en el tratamiento son la mejor manera de lograrlo. Estas estrategias deben tomar en cuenta los factores dietéticos, farmacológicos y la educación del paciente con el objeto de lograr metas como las indicadas en la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus, (ver Tabla 5) que incluye pruebas fáciles y rápidas.

Tabla 5. Metas básicas del tratamiento y criterios para evaluar el grado de control del paciente diabético de acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus

METAS DEL TRATAMIENTO	NOM 015
<i>Glucemia en ayuno</i>	70-130 mg/dL
<i>Glucemia postprandial de 2h</i>	≤140 mg/dL
<i>HbA1c</i>	≤7 %
<i>Colesterol Total</i>	≤200 mg/dL
<i>Colesterol LDL</i>	≤100 mg/dL
<i>Triglicéridos en ayuno</i>	≤150 mg/dL
<i>Colesterol HDL Hombres</i>	≤40 mg/dL
<i>Colesterol HDL Mujeres</i>	≤50 mg/dL
<i>Presión arterial</i>	≤130/80 mmHg

Algunas medidas de control son las siguientes:

- Dieta o terapia no farmacológica:

Que consiste en identificar el tipo de obesidad o el riesgo de desarrollo de la misma en el paciente. Esto mediante una monitorización constante de los niveles de lípidos carbohidratos y proteínas, además de un programa de actividad física^{12, 13} para lograr las metas establecidas en la norma (ver Anexo I).

- Monoterapia y uso de hipoglucemiantes orales:

Este punto se basa en la utilización de medicamentos elegidos de acuerdo a las necesidades del paciente, propiedades del medicamento (farmacocinética y farmacodinamia) una vez identificado que mediante la terapia no farmacológica no se han logrado las metas establecidas⁹.

Tabla 6. Clasificación de hipoglucemiantes

HIPOGLUCEMIANTE	CARACTERÍSTICA
<i>Sulfonilureas</i>	Son un grupo de fármacos que estimulan la liberación de la insulina. Estas se unen a un sitio específico en el complejo de canales dependientes de potasio en la membrana de las células β (receptor SUR) ocasionando la liberación de la insulina. Se clasifican en sulfonilureas de primera y segunda generación. Como principal efecto secundario se encuentra su capacidad de generar hipoglucemia y por ello debe ser utilizado con precaución en personas de avanzada edad ⁹ .
<i>Tiazolidinedionas</i>	Un ejemplo de estas son la pioglitazona y rosiglitazona. Este tipo de fármacos hacen a las células más sensibles a la insulina e incrementa la captación de glucosa mediada por dicha hormona. Actúan principalmente actúan en la eliminación de glucosa por medio del músculo estriado. Sus principales efectos secundarios son incremento de peso y edema ⁹ .
<i>Biguanidas</i>	Representado por la Metformina. Estos fármacos incrementan el almacenamiento de glucagón en el músculo estriado. Disminuye la producción de glucosa por parte del hígado, y aumenta la producción de insulina al actuar sobre la proteína dependiente de AMP (AMPK). Sus principales efectos secundarios son a nivel gastrointestinal como indigestión, cólico y distensión ⁹ .
<i>Meglitinidas</i>	Secretagogo de insulina, con mecanismo de acción parecido al de las sulfonilureas. Este fármaco se absorbe en el intestino y a diferencia de las sulfonilureas se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal ⁹ .

➤ Tratamiento asociado y uso de insulina

Se ha observado que después de 3 años de iniciado el tratamiento con hipoglucemiantes, el 50% de los pacientes requieren de más de un hipoglucemiante oral¹³. Esto es ocasionado por: falta de apego terapéutico, falla en la acción del hipoglucemiante, reciente diagnóstico en pacientes con sintomatología marcada, elevación de los niveles séricos de glucosa o HbA1c. Esta situación orilla al uso combinado de los hipoglucemiantes, algunas de las recomendaciones para su uso se encuentra resumido en el siguiente algoritmo de decisión^{2, 13}:

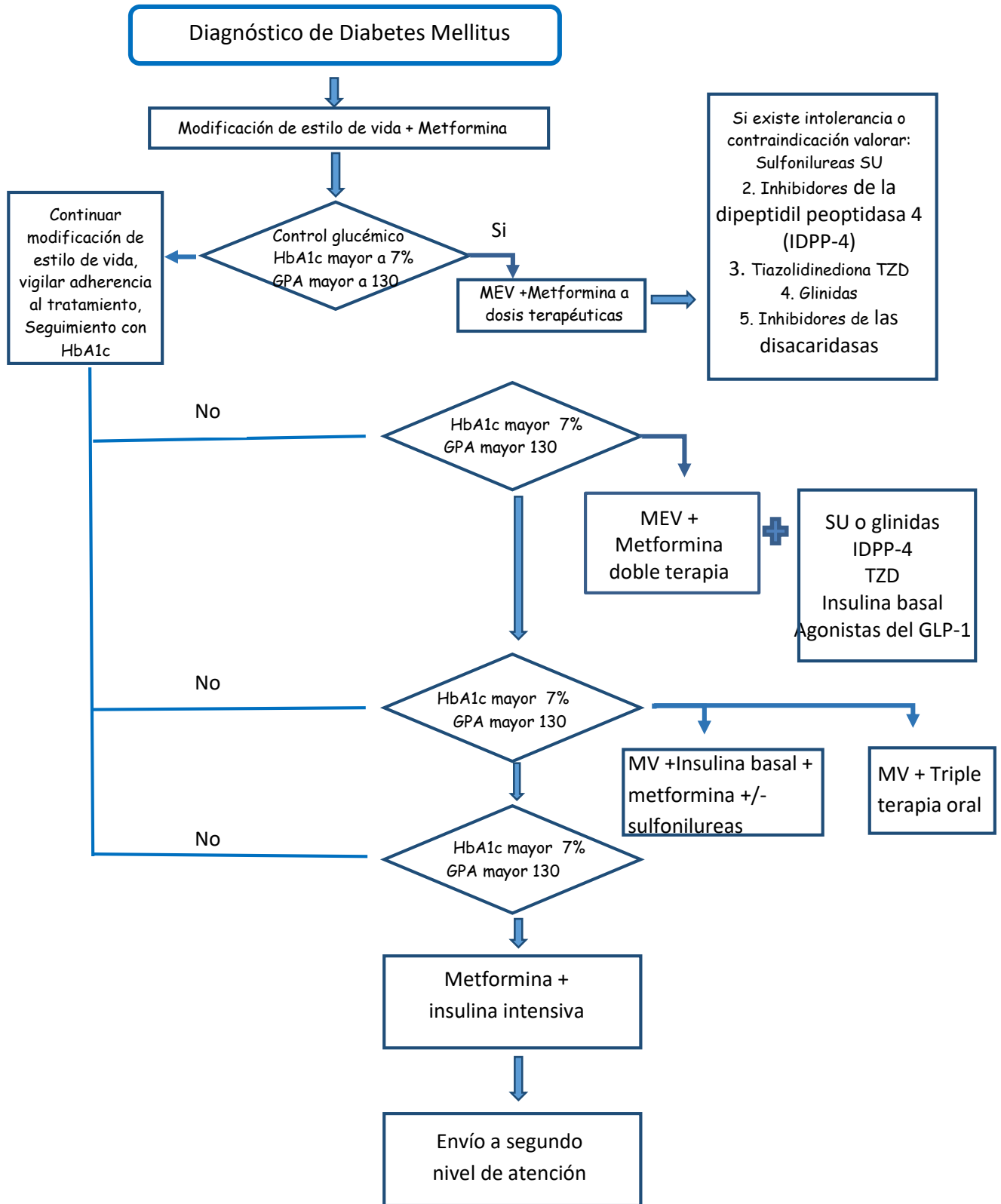


Figura 2. Algoritmo de esquemas de tratamiento en Diabetes Mellitus tipo 2.
Tomado de: Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención¹⁴

2.1.5 Métodos diagnósticos y de control

Un factor que define a la Diabetes Mellitus es el nivel elevado de glucosa en sangre, pero existen otras características que pueden estar presentes durante el diagnóstico y transcurso de la enfermedad. Entre ellas se incluyen: signos, síntomas (poliuria, polidipsia, polifagia, etc.), complicaciones (retinopatía, neuropatía, pie diabético) y pruebas de laboratorio (GPA, HbA1c, etc.).

A pesar de ello, se han llegado a establecer los criterios para el diagnóstico de DM como los presentados por ALAD, ADA y OMS, que se han basado en las características ya mencionadas y en los niveles de glucosa en ayuno. (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus de acuerdo a la Asociación Latinoamericana de la Diabetes.

Criterio	Descripción
1	Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200mg/dl.
2	Glucemia de ayuno medida en plasma venosos que sea igual o mayor a 126mg/dL.
3	Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200mg/Dl.
4	Una HbA1c mayor o igual a 6.5%

Tomado de: ALAD(2013)²

En el caso de México se han creado criterios con el fin de prevenir, identificar y trata la Diabetes Mellitus tipo 2, además estos tienen la intención de retrasar y tratar sus complicaciones. Estos se encuentran en la Norma Oficial Mexicana *NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus* y que en la Tabla 8 se mencionan:

Tabla 8. Criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus de acuerdo a la a NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

Criterio	Descripción
<i>Prediabetes</i>	Cuando la glucosa de ayuno es igual o mayor a 100 mg/dl y menor o igual de 125 mg/dl (GAA)
	Glucosa dos horas. post-carga oral de 75 g de glucosa anhidra es igual o mayor a 140 mg/dl y menor o igual de 199 mg/dl (ITG).
<i>Diabetes Mellitus</i>	Presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual > 200 mg/dl;
	Glucemia plasmática en ayuno > 126 mg/dl
	Glucemia >200 mg/dl a las dos hrs. después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua,

➤ Hemoglobina Glicosilada.

La Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) es una prueba que describe una serie de componentes estables de la hemoglobina que se forman lentamente y sin intervención enzimática a partir de la hemoglobina y la glucosa (glicación de proteínas). La velocidad de formación de la HbA1c es directamente proporcional a la concentración de glucosa. Como los eritrocitos son fácilmente permeables a la glucosa, el nivel de la HbA1c en una muestra de sangre facilita la historia glucémica del paciente en los 120 días anteriores, que es el tiempo de vida media de los eritrocitos^{15, 16}.

Este método de laboratorio resulta útil por tener las siguientes ventajas^{15, 17}:

- Refleja de forma exacta la glucemia en los 2-3 meses anteriores al análisis.
- Se han desarrollado muchos métodos diferentes para la identificación de rutina de HbA1c en los laboratorios de análisis clínicos.
- El valor de la HbA1c ha mostrado su utilidad para predecir el riesgo de desarrollo de muchas de las complicaciones crónicas de la diabetes
- Hasta el momento es la mejor prueba de laboratorio que determina si existe un control de la diabetes.

- Una de las principales ventajas del uso de esta prueba frente a otras (glucosa en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa) es que permite obtener los resultados sobre la glucosa sin necesidad de estar el paciente en ayuno.

El apego terapéutico se refiere a la concordancia entre la conducta del paciente y la prescripción médica, en términos de tomar los medicamentos, seguir la dieta o transformar el estilo de vida. El conocer este apego es difícil, pero el conocerlo es importante ya que la falta de este desencadena una serie de eventos que pueden resultar fatales para el paciente¹⁸. Para evaluarlo la NOM 015 y la ALAD han descrito una serie de parámetros que ayudan a conocer si existe control de la Diabetes Mellitus (ver Tabla 5). Uno de los criterios es la cuantificación de HbA1c, pues se le ha asociado con el desarrollo de Enfermedades Cardiovasculares y ayuda a conocer control de la glucosa de 2-3 meses^{17, 19, 20}.

2.2. HEMOSTASIA

La sangre es un tejido que tiene como función el conducir y transportar sustancias como el oxígeno y la glucosa a todo el organismo. Es por esto que el organismo cuenta con un mecanismo denominado Hemostasia que se encarga de regular y mantener integro a este tejido ante cualquier cambio o lesión^{21, 22}. Para su estudio se le ha dividido en dos tipos: Hemostasia primaria y Hemostasia secundaria.

2.2.1. Hemostasia primaria

Se refiere a una serie de reacciones en las cuales la actividad de las plaquetas ayuda a evitar la pérdida de tejido sanguíneo mediante una serie de etapas descritas a continuación²³:

Adhesión: es la unión de las plaquetas al subendotelio lesionado, por medio de la formación del complejo FVW/GpIb^{24, 25}.

Liberación: incluye un cambio en la estructura de las plaquetas a una esférica con pseudópodos. En esta etapa, se liberan sustancias vasoconstrictoras y activadores de los factores de la coagulación^{24, 26}.

Agregación: se presenta el agrupamiento de las plaquetas en la lesión, después de liberado ADP y tromboxano. Cabe mencionar que en esta etapa se estimulan otros factores de la coagulación como el Factor X²⁵. (Ver figura 3)

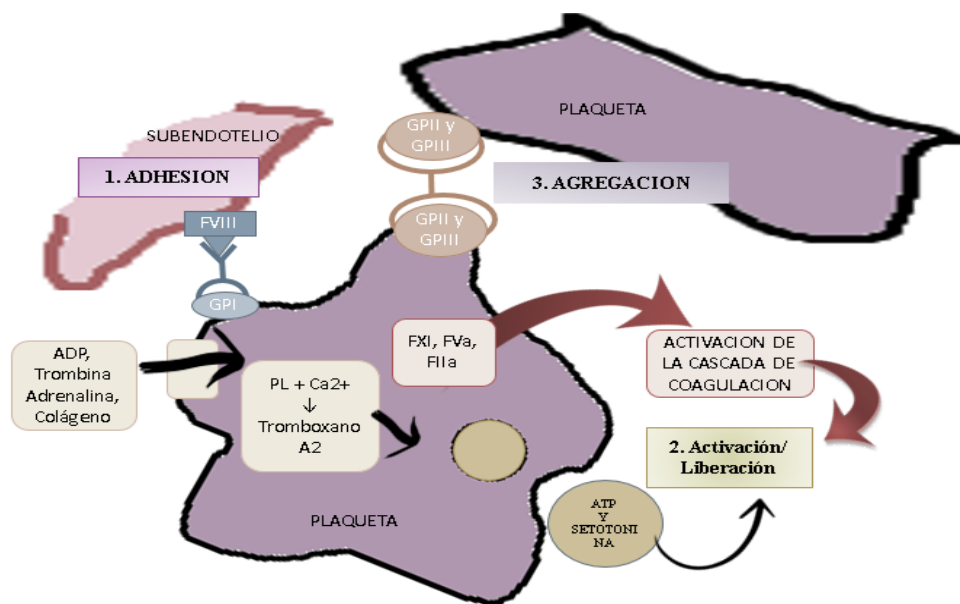


Figura 3. Hemostasia primaria y secundaria.

2.2.2. Hemostasia secundaria y cascada de la coagulación

Actualmente existen dos teorías que explican este mecanismo: la teoría de Macfarlane que separa el proceso en dos vías una extrínseca y otra intrínseca denominadas en conjunto como cascada de la coagulación (ver Figura 4) y, la Teoría Celular que explica la formación de la red de fibrina mediante la unión de los factores celulares y proteínas divididos en tres etapas iniciación, amplificación y propagación^{26, 27, 28}.

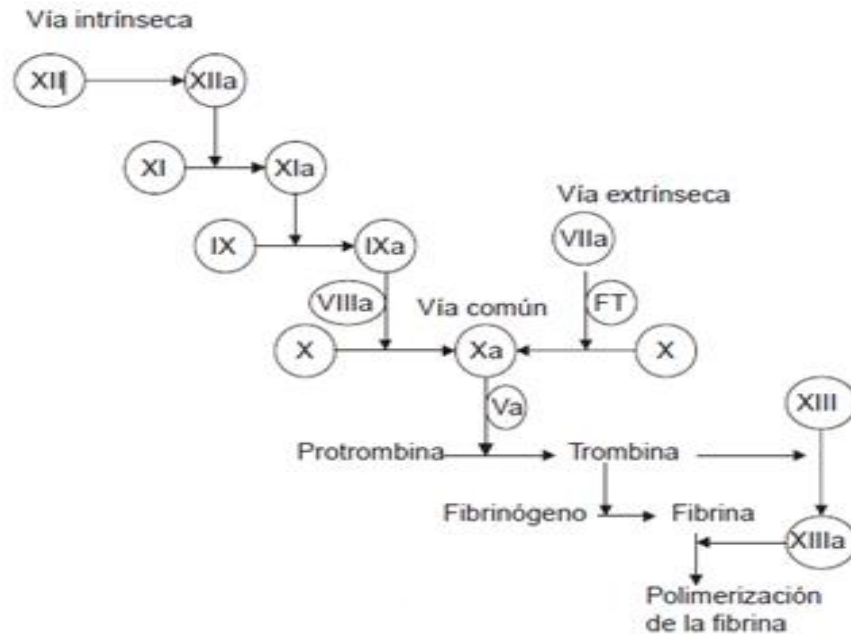


Figura 4. Cascada de la coagulación. Unión de la vía extrínseca e intrínseca en una vía común. Tomado de: Martínez (2006)²⁴

La cascada de coagulación consiste en una serie de reacciones que culminan en la formación de la red de fibrina y que es el paso final para la formación del tapón hemostático^{29, 30}. Esta a su vez comprende la unión de dos vías (una Intrínseca y otra Extrínseca) en una vía “Común” (ver Figura 4).

2.3. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

El síndrome Antifosfolípidos también llamado la enfermedad de la sangre pegajosa, es un desorden de origen autoinmune que desencadena eventos trombóticos ya sea arterial o venoso y está asociado con muertes fetales³¹. Se manifiesta principalmente en la tercera década de la vida y solo el 12% de los afectados son mayores de 50 años, de los cuales en su mayoría son de sexo masculino³².

Hasta ahora se ha clasificado en dos categorías:

- Síndrome primario: que se refiere a la presencia de síntomas que no están asociados a otra enfermedad.
- Síndrome secundario: que se desarrolla a partir de otra enfermedad autoinmune, como el Lupus Eritematoso Sistémico.

Y se caracteriza por presentar autoanticuerpos Antifosfolípidos de membrana de los siguientes tipos:

- Anticoagulante Lúpico: autoanticuerpo Antifosfolípido que interfiere en las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos in vitro, los pacientes con este tipo de anticuerpos tienden a presentar fenómenos trombóticos y no hemorrágicos.
- Anticuerpo Anticardiolipina: autoanticuerpo dirigido contra los complejos fosfolípidos-proteínas de las membranas celulares, generalmente son de la clase IgG. Ha sido relacionado con las manifestaciones obstétricas como el infarto placentario extenso³².
- Anti B2-GPI.I es una glicoproteína altamente glicosilada con 5 dominios que interacciona con los fosfolípidos de membrana a través de su dominio V, rico en lisina. A partir de linfocitos B de pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF) se han obtenido autoanticuerpos anti B2-GPI³¹.

2.3.1. Criterios diagnósticos

Las manifestaciones clínicas van de lo subagudo a lo severo y se determinan por las complicaciones trombóticas. Cabe mencionar que las manifestaciones son las mismas sin importar el tipo de síndrome que sea (primario o secundario) y se resumen en la Figura 5.

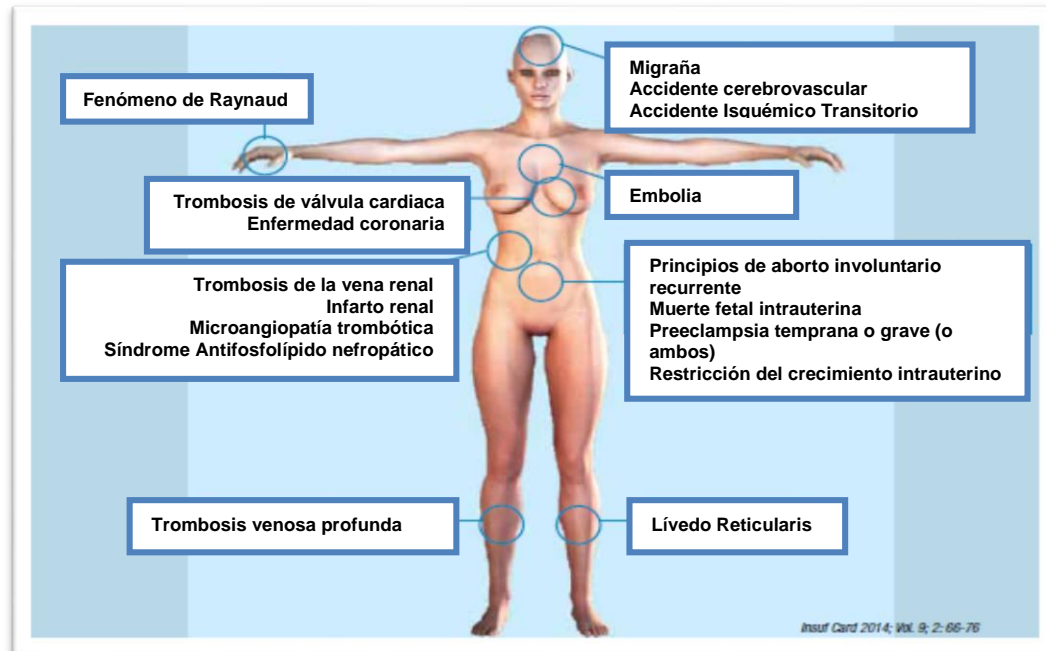


Figura 5. Manifestaciones clínicas del Síndrome Antifosfolípido. Tomado de: Zanazzi(2014)³¹. Esquema que muestra los principales problemas relacionados con el Síndrome Antifosfolípido como Trombosis venosa profunda, Embolia pulmonar, Migraña y Muerte fetal intrauterina por mencionar algunas.

Por la variedad de manifestaciones que en ocasiones pueden no estar presentes se han creado criterios y consensos para el diagnóstico del Síndrome Antifosfolípido³³. El primer criterio descrito fue el de Harris en 1987, pero a partir de él se han ido modificando. En 1999 se establecieron los criterios de Sapporo, que están enfocados a la selección de pacientes para investigaciones clínicas^{34, 35}. Los más recientes son los criterios de Sídney (ver Tabla 9) en el año de 2004^{34,35}, que se diferencian de los criterios de Sapporo por:

- Incluir ensayos de laboratorio para la detección del anti- β 2-glicoproteína 1 un autoanticuerpo Antifosfolípido (descrito más adelante).
- Introducir criterios mejor definidos³⁵.
- Enfocarse además en el diagnóstico de trombosis sobre otros criterios y³⁵,

- Tomar en cuenta en la evaluación otros factores que contribuyen a la aparición de trombosis³⁵. (ver Tabla 10)

Tabla 9. Criterios diagnósticos del síndrome Antifosfolípidos de acuerdo al consenso de Sidney³⁵

<i>Criterio</i>	Descripción
<i>Clínico</i>	Trombosis vascular Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños Se deben excluir: otras causa como hombre de 55 años y mujeres de 65 años
	Perdidas fetales Una o más muertes inexplicables de un feto con morfología normal en más de 10 semanas´ Uno o más nacimientos prematuros de nonatos con morfología normal antes de las 34 semanas, causadas por eclampsia, preclamsia severa o placenta insuficiente. Tres o más abortos espontáneos continuos de menos de 10 semanas con la exclusión de otras causas
	Anticardiolipina Autoanticuerpo de isotipo IgG o IgM en sangre, presente en título medio o alto(≥ 40 GPLo MPL), en dos o más ocasiones de al menos 12 semanas de diferencia
<i>Criterio de laboratorio</i>	Anticoagulante Lúpico Anticoagulante presente en el plasma en dos o más ocasiones con al menos seis semanas de diferencia
	Anti- $\beta 2$ GP1 Autoanticuerpo de tipo IgG y/o IgM, con título ≥ 99 en un intervalo de 12 semanas.

Tomado de: Uppal(2007)³⁵

Tabla_10 Factores de riesgo adicionales al desarrollo de trombosis ³⁵

Edad (hombres ≥ 55 , y mujeres ≥ 65)
Algún factor para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares *
Trombofilias hereditarias
Anticonceptivos orales
Síndrome nefrótico
Tumores malignos
Inmovilización
cirugías

* Hipertensión, Diabetes Mellitus, elevación de LDL o HDL disminuido, fumar cigarros, historia familiar de enfermedades cardiovasculares prematuras, IMC ≥ 30 kg/m², microalbuminuria, GFR ≤ 60 mL/min.

Tomado de: Uppal (2007)³⁵

Así pues, se considera que el síndrome está presente si al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio son identificados. Además, y de acuerdo a los criterios de Sídney, los investigadores pueden clasificar al SAF dentro de 4 categorías: 1. Más de un criterio de laboratorio está presente, 2. Solo Anticoagulante Lúpico está presente, 3. Solo Anticardiolipina está presente. 4. Solo anti- β 2-glicoproteína está presente³⁵.

2.4. ANTICOAGULANTE LÚPICO

Surgió por primera vez en el año de 1952 por Moore y Mohr, quienes describieron a un grupo de pacientes con Lupus Eritematoso (LES) que presentaban persistentes resultados falsos positivos en las pruebas de VDRL para sífilis. Tiempo después se reportaron varios pacientes sin lupus, que presentaban datos de un inhibidor que alteraba las pruebas de coagulación el cual fue llamado Anticoagulante Lúpico (AL) por Feinstein y colaboradores. A partir de 1983 y gracias al reumatólogo Graham Hughes, se vincula al AL con enfermedades autoinmunes, neurológicas, neoplásicas y al desarrollo de trombosis en pacientes sanos sin otra enfermedad adyacente^{31, 33, 36}.

El Anticoagulante Lúpico es un autoanticuerpo Antifosfolípido de tipo IgG e IgA, o una mezcla de ambos, que interfiere con las reacciones de coagulación dependientes de fosfolípidos. Estos autoanticuerpos no están dirigidos a los factores de coagulación, sino a ciertos epítopes de fosfolípidos aniónicos. Existen diferentes factores que ocasionan un aumento de esta sustancia algunos de ellos son: enfermedades autoinmunes, exposición a drogas y antibióticos, infecciones bacterianas, virales o protozoarias y desórdenes linfoproliferativos. (Ver Tabla 11) Una de las características del AL es que prolonga las pruebas de coagulación, pero no se relaciona con procesos hemorrágicos, por el contrario, se asocia a procesos trombóticos^{31, 32, 37}.

Tabla 11. Condiciones clínicas asociadas con AL³⁷

<i>Enfermedades autoinmunes</i>	LES
	Artritis reumatoide
	Otros
<i>Exposición a drogas</i>	Clorpromazina
	Procainamida
	Hidralazina
<i>Antibióticos</i>	Quinidina
	Fenitoina
<i>Infecciones</i>	Bacterianas
	Protozoarios (pneumocystis carini)
	Virales
<i>Desordenes linfoproliferativos</i>	Leucemia de células pilosas
	Linfoma maligno
	Macroglobulinemia de Walderstrom

Tomado de :Razo(2000)³⁷

2.4.1. Etiología

Existen pocas teorías que explican el mecanismo por el cual la presencia de los Anticoagulantes Lúpicos modifica los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos de membrana, uno de ellos es el que se describe a continuación.

En condiciones normales en la cascada de la coagulación se forma el complejo activador de la protrombina, el cual está formado por el factor Xa, Va, iones calcio y fosfolípidos de origen tisular o plaquetario. Este complejo se encarga de la iniciación de la trombina que activará el fibrinógeno liberando monómeros de fibrina. En presencia del AL, éste se une a los fosfolípidos del complejo activador de la protrombina, dejándolo parcialmente funcionando, comportándose como un inhibidor adquirido de la coagulación llevando al individuo a una prolongación de la coagulación dependiente de fosfolípidos. Posteriormente estos complejos se depositan en el lecho vascular lo que produce los eventos trombóticos^{32, 38} (ver Figura 6).

FIGURA 6a

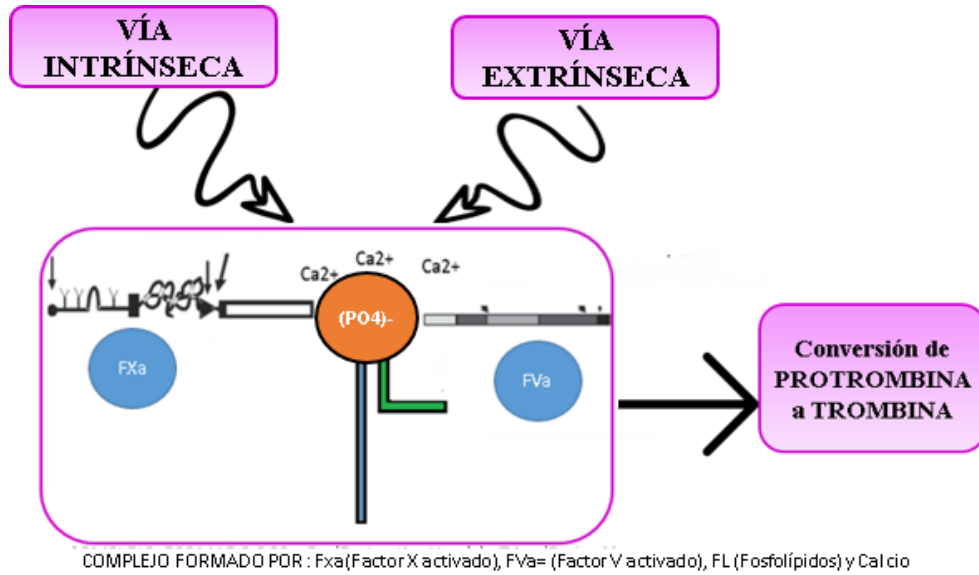


FIGURA 6b

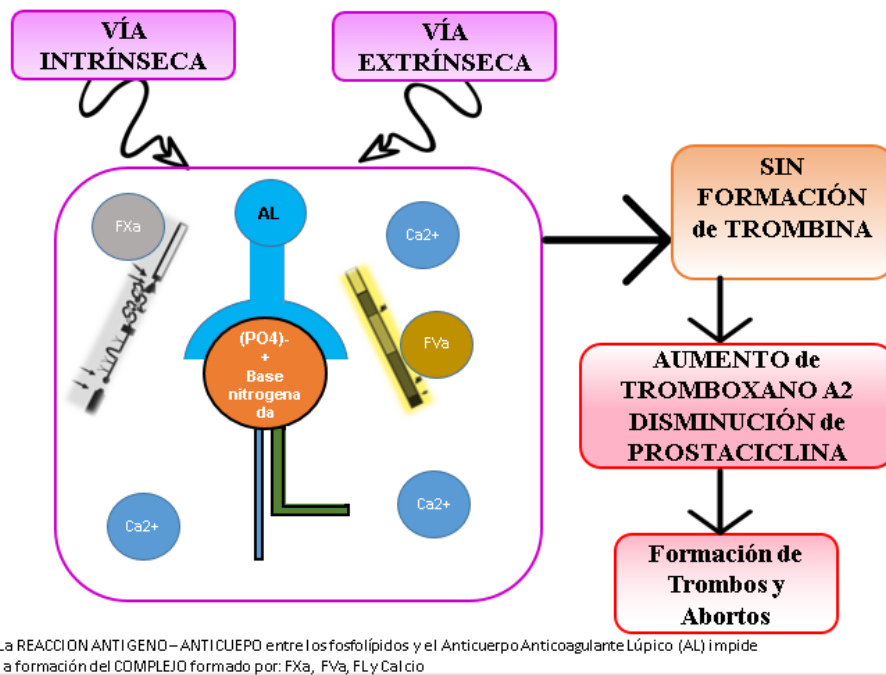


Figura 6. Mecanismo de acción del Anticoagulante Lúpico.

Figura 6a. Formación del complejo protrombina en condiciones normales, Figura 6b. Inhibición del complejo de protrombina causado por el Anticoagulante Lúpico

2.4.2. Método de Veneno de Víbora de identificación: Tiempo Russell

La identificación de Anticoagulante Lúpico y su interpretación, al igual que otros antifosfolípidos (como la aCL) es difícil, pero se han llevado a cabo métodos con los cuales se pueden identificar. Uno de ellos es el Tiempo de Veneno de Víbora de Russell que a continuación se describe.

➤ Tiempo de Veneno de Víbora de Russell

El Tiempo de Veneno de Víbora de Russell (dRVVT), es una prueba que se basa en la activación del factor X en presencia del Veneno de Víbora de Russell combinada con fosfolípidos diluidos^{39,40}, forzando la conversión de protrombina a trombina y por ende la formación del coágulo de fibrina⁴¹(Ver Figura 7).

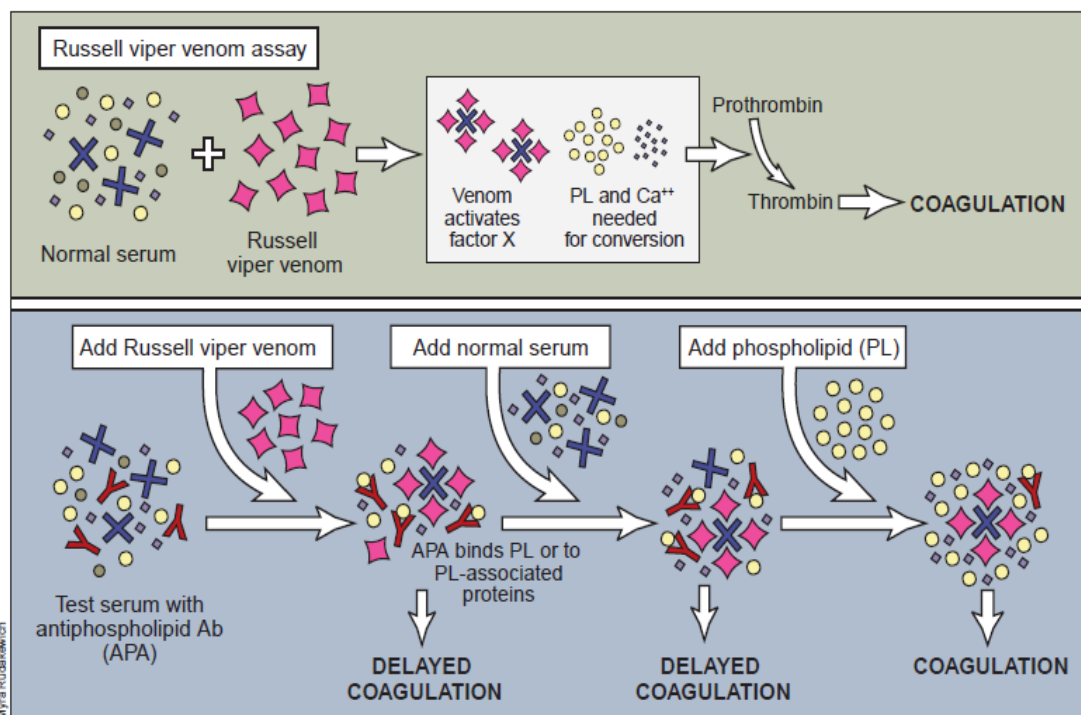


Figura 7. Mecanismo de acción del Veneno de Víbora de Russell. Tomado de: Hanly (2003)⁴¹.

Existen presentaciones comerciales como la marca HemosiL que cuenta con dos reactivos dRVVT Screen y dRVVT Confirm. Los reactivos de esta marca están perfeccionados para simplificar y estandarizar la detección de AL en evaluaciones clínicas. Por un lado, el reactivo

dRVVT Screen tiene la propiedad de ser pobre en fosfolípidos, haciéndolo sensible a la detección de AL. Y por el otro, está el reactivo dRVVT Confirm que tiene la capacidad de neutralizar el AL corrigiendo los tiempos de coagulación alargados. Por lo que ambos reactivos no se ven afectados por anomalías en los factores, deficiencias o inhibidores de los factores VII, VIII y IX.

- Método

1. Preparación de las muestras: de realizarse la prueba al momento de obtenidas las muestras en tubos con citrato (1:9), centrifugar una vez a 3500rpm por 15 min y extraer, por separado, el plasma y centrifugar una segunda vez a 3500rpm por 15 min. Etiquetar las muestras y preparar el reactivo.
2. Preparación de los reactivos dRVVT Screen y dRVVTConfirm: disolver el contenido de cada vial con 2 mL de agua inyectable. Homogeneizar cada liofilizado con suavidad y comprobar la completa reconstitución de los reactivos mediante un periodo de espera de 30 minutos a 15-25°C y mezclar por inversión antes de utilizarlos evitando en todo momento su agitación.
3. Reporte de los resultados

*Se considera positivo un TR superior a 1.2

2.4.3. Anticoagulante Lúpico en pacientes diabéticos

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un conjunto de enfermedades que afectan la circulación sanguínea y la integridad de los vasos (arterias), generando complicaciones que pueden ser fatales de no ser atendidas^{42, 43}. Entre las que se incluyen la cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía reumática, trombosis venosas.

En México 2015 se reportaron 2 125 casos de defunciones relacionadas con ECV, entre ellos hombres y mujeres mayores (de entre 45-64 años)⁴⁴, y el interés se incrementa al encontrar que un factor de riesgo es la Diabetes Mellitus.

Estas enfermedades se caracterizan por presentar múltiples factores de riesgo a su desarrollo, entre ellos factores modificables (consumo de tabaco, consumo de bebidas alcohólicas y falta de actividad física) y otros que simplemente se encuentran por disposición genética o son no modificables^{42, 43, 45, 46}. Entre ellos la Diabetes Mellitus figura por ser una de las principales causas de muerte en México e importante factor de desarrollo de las ECV como parte del proceso de la enfermedad^{5, 13, 18, 45, 46}.

Existe evidencia documentada que muestra los mecanismos que forman parte del desarrollo de ECV. Entre ellos el aumento de la dislipidemia ocasionada como una respuesta compensadora al exceso de glucosa en sangre¹³. Otra de las causas es el aumento de las reacciones no enzimáticas de las proteínas con la glucosa en exceso, ejemplo de ello es la hemoglobina glicosilada quien ha demostrado ser un indicador al desarrollo de problemas microvasculares como la retinopatía y nefropatía diabéticas^{13, 15, 16}. El síndrome metabólico, resistencia a la insulina y el daño oxidativo también son factores importantes^{8, 9, 13}.

En la actualidad se ha encontrado que existe otro factor de riesgo al desarrollo de ECV, como el Síndrome Antifosfolípidos. Este síndrome tiene la característica de generar problemas trombóticos que pueden afectar cualquier vaso sanguíneo sin importar el calibre y que pueden llevar a la aparición de la isquemia coronaria (que se ha observado en 4-20% de jóvenes con infarto agudo al miocardio aCL positivos)³³. En general estas complicaciones están dirigidas al

corazón, proponiéndose éste como órgano blanco en el síndrome pues lo afecta con diferentes mecanismos como las indicadas en la Tabla 12³¹:

Tabla 12. Manifestaciones cardiovasculares del SAF³¹

ORIGEN	MANIFESTACIÓN / MECANISMO
Endocardio vascular y mural	Insuficiencias y estenosis valvulares: dadas por engrosamientos, masas o vegetaciones que provocan insuficiencias y/o estenosis valvulares.
	Trombosis murales intracavitarias: en el endocardio mural se generan transformaciones capaces de crear condiciones para trombos murales.
Endotelio coronario	Síndromes coronarios agudos con y sin elevación del ST, por disfunción endotelial por: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la captación de la LDL oxidada por los macrófagos activados. - Activar el factor de necrosis tumoral alfa. - Aumentar el estrés oxidativo y desbalance de la oxidación/antioxidación. - Disminuir la actividad de la paraoxonasa (PON), del óxido nítrico (NO) y aumentar el estrés oxidativo y elevar los radicales libres de oxígeno. - Activar los complementos C3 y C5 producir 2 efectos: inducción de la trombosis y la activación de las células endoteliales coronarias. - Inhibir al activador del plasminógeno e interferir en el sistema de la proteína C, la proteína S y la trombomodulina.
	Cardiopatía isquémica crónica por: <ul style="list-style-type: none"> - Provocar aterosclerosis coronaria al evidenciarse inmunocomplejos oxLDL /B2GPI, en las placas ateromatosas intracoronarias de los pacientes con SAF. - El estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en el SAF conducen a una respuesta inflamatoria crónica y a bajo grado que conlleva la activación del tromboxano plaquetario aumentando el riesgo de trombosis coronaria.
	Oclusión de los puentes revascularizados y dispositivos intracoronarios.
	Trombosis de la microcirculación.
	Trombosis mural.
Cardiomiopatía.	
Hipertensión pulmonar por SAF	Producida por trombosis de la microcirculación pulmonar que repercute provocando insuficiencia tricúspida severa e insuficiencia cardíaca derecha

Tomado de: Zanazzi (2014)³¹

También existen evidencias de anormalidades inmunológicas y hemostáticas en la Diabetes Mellitus con una fuerte correlación al AL así como alteraciones similares a otras enfermedades por lo que no es de extrañar que se encuentren relacionadas como factores de riesgo al desarrollo de ECV.

Muestra de ello son los estudios que se han enfocado en encontrar una relación de la DM y el AL como factores de riesgo al desarrollo de Retinopatía Diabética (RD) en donde la historia natural y la etiopatogenia del RD todavía no se entienden completamente pero el daño vascular, el cambio en la función endotelial que ocurren temprano en el curso de la complicación, así como los eventos inmunológicos son elementos que transforman el estado de la superficie del endotelio de uno tromboresistente a uno trombogénica que convierten al AL en un marcador de la disfunción endotelial^{47, 48}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Diabetes Mellitus desencadena complicaciones crónicas que son las principales causas de invalidez y muerte en México siendo las más importantes las Enfermedades Cardiovasculares como la retinopatía, la cardiopatía, enfermedades cerebrovasculares, aterosclerosis e hipertensión. Prueba de ello son los estudios que sugieren que la hiperglucemia desata una cascada de eventos bioquímicos (como es la Resistencia a la Insulina) que conducen a la disfunción vascular y cambios en la estructura de los vasos.

Por lo que la identificación de moléculas relacionadas con estas complicaciones es importante en la prevención de alteraciones clínicas y disminución de la mortalidad de la población. Una de estas moléculas es el Anticoagulante Lúpico (AL) un Autoanticuerpo Antifosfolípido que prolonga las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos como el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) que genera problemas como trombosis, abortos espontáneos, y en un estudio reciente, se le ha identificado con una incidencia del 28%⁴⁷ en pacientes con Retinopatía lo cual indico un cambio en el equilibrio hemodinámico a un estado protrombótico y el aumento de su importancia como un posible factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedades Cardiovasculares.

Actualmente se tienen poca información sobre el Anticoagulante Lúpico y su prevalencia en México, así como su relación con la Diabetes Mellitus como factor desencadenante de Enfermedad Cardiovascular. Razón que motiva al siguiente trabajo y resolver la siguiente pregunta ¿Cuál es la frecuencia de AL en pacientes con DMt2 del Hospital General Balbuena y su asociación como factor de riesgo al desarrollo de las complicaciones clínicas de tipo cardiovascular?

4. OBJETIVOS

2.5. OBJETIVOS GENERALES

Mediante la prueba de Veneno de Serpiente de Russell identificar y establecer la prevalencia de Anticoagulante Lúpico en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin Enfermedades Cardiovasculares que asisten al Hospital General Balbuena, para identificar si es un factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedades Cardiovasculares.

2.6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar la presencia de AL mediante la prueba del Veneno de Serpiente de Russell.
- ✓ Realizar las pruebas de coagulación sanguínea mediante la determinación del Tiempo de Protrombina (TP) y el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) a las muestras de pacientes Diabéticos del Hospital General Balbuena.
- ✓ Realizar pruebas de Biometría Hemática, Bioquímica clínica (Perfil de Lípidos) a las muestras obtenidas de los pacientes Diabéticos del Hospital General Balbuena.
- ✓ Determinar el control glucémico de los pacientes por el método de Hemoglobina Glicosilada aplicado a las muestras de pacientes Diabéticos del Hospital General Balbuena.
- ✓ Realizar pruebas de autoinmunidad como proteína C3 y proteína C4 además de Anticuerpos Antinucleares a los pacientes Diabéticos del Hospital General Balbuena.

5. HIPÓTESIS

La Diabetes Mellitus tipo 2 está relacionada con Enfermedades Cardiovasculares (EC) como: Enfermedad Cerebro Vascular, Aterosclerosis y cardiomiopatías; enfermedades que a su vez tienen como factor común trastornos en la coagulación. Por lo que se espera encontrar Anticoagulante Lúpico como factor de riesgo en pacientes Diabéticos adultos con y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

6. DISEÑO EXPERIMENTAL

6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal en una población de diabéticos mayores de 18 años; 24 pacientes con control de su glucosa y 76 pacientes sin control de la glucosa.

6.1.1. Criterios de inclusión:

- Grupo control: Pacientes diagnosticados con DM y con niveles de HbA1c menores al 7% y sin tratamiento anticoagulante. Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.
- Grupo de estudio (Diabéticos sin control): Pacientes con HbA1c mayor a 7%, y sin tratamiento anticoagulante. Personas que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

6.1.2. Criterios de exclusión:

Se excluyeron muestras de pacientes con alguna de las patologías mencionadas en la Tabla_11. Pacientes con enfermedades cuyo tratamiento incluya el uso de anticoagulantes orales. Pacientes menores de 18 años. Muestras de mujeres embarazadas.

6.1.3. Criterios de eliminación:

Muestras que estuvieran mal aforadas, hemolizadas o fueran quillosas. Se eliminaron además aquellas que no hubieran sido conservadas adecuadamente o no cumplieran algún requisito específico para la prueba (ejemplo: doble centrifugación para la prueba de AL).

6.2. MATERIAL

6.2.1. Equipo

Equipo	Marca
UNICEL DXC800	BECKMANCOULTER®
LH750	BECKMANCOULTER®
ACLTOP 300	HEMOCIL®

6.2.2. Reactivos

Reactivo	Marca
A1c	BECKMANCOULTER®
COL	BECKMANCOULTER®
TG	BECKMANCOULTER®
LDL	BECKMANCOULTER®
HDL	BECKMANCOULTER®
DILUYENTE PARA EQUIPO LH750	BECKMANCOULTER®
HB-LYSER	BECKMANCOULTER®
DIFERENTIAL-WBC PACK	BECKMANCOULTER®
E- CLEANER	BECKMANCOULTER®
TTPA	HEMOCIL®
TP	HEMOCIL®
FIB	HEMOCIL®
dRVVT SCREEN Y CONFIRM	HEMOCIL®
IMTEC ANA-LIA	HUMAN®
C3 Y C4	BECKMANCOULTER®

6.3. METODOLOGÍA

6.3.1. Recolección de datos y obtención de muestras

Se obtuvieron muestras de pacientes que asistieron al Hospital General Balbuena en el periodo 1º de Agosto del 2016 – 1º Agosto del 2017. A los que se dio a firmar una carta de consentimiento informado (ver Anexo II) y, realizó su historia clínica (ver Anexo III) a partir de datos como: historia familiar de enfermedades, problemas cardiovasculares, complicaciones de la diabetes, uso de medicamentos hipoglucemiantes e insulina, uso de anticoagulantes, así como identificar posibles factores de riesgo al desarrollo de ECV (tabaquismo, alcoholismo), historia de uso de anticonceptivos orales, abortos espontáneos y eventos trombóticos previos.. Una vez que se

contestó el cuestionario se realizó la toma de muestras sanguíneas en tubos de EDTA (para HbA1c y CH), Citrato 1:9 (para TTPa, TP, y dRVVT) así como tubos sin anticoagulante (para Perfil de lípidos y Pruebas de autoinmunidad) con las que se realizaron los estudios. Las muestras para las pruebas se procesaron inmediatamente.

6.3.2. Procesamiento de muestras

1.- HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

Para conocer el nivel de control que llevaban los pacientes sobre su diabetes, se llevó a cabo la cuantificación de hemoglobina glicosilada en el equipo Unicel DXC 800 a partir de muestras obtenidas en anticoagulante EDTA. Se consideró a las personas como “sin control” a aquellas con HbA1c mayor a 7% y “controladas” a aquellas con HbA1c menor al 7%.

2.-PERFIL DE LÍPIDOS

Con el equipo Unicel DxC 800 y con el suero de las muestras se realizó un perfil de lípidos que incluyó: Colesterol Total bajo el método de colesterolasa y Trinder; Triglicéridos por el método de glicerol fosfato y el método de Trinder; HDL y LDL a partir de la precipitación de los lípidos de baja densidad seguido de la reacción de colesterolasa y Trinder.

3. CITOMETRÍA HEMÁTICA PARA CUENTA PLAQUETARIA

Se llevó a cabo la cuenta de plaquetas de las muestras obtenidas en anticoagulante EDTA con el método de impedancia del equipo LH 750 coulter.

4. TIEMPO DE PROTROMBINA, TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA Y FIBRINÓGENO

Una vez tomada la muestra en tubos con anticoagulante Citrato (1:9) se procesaron en el equipo ACLtop 300 que trabaja con el método de turbidimetría y reacciones enzimáticas para la detección del coágulo.

5. PRUEBAS DE AUTOINMUNIDAD

Las pruebas de autoinmunidad se realizaron en dos partes: la cuantificación de C3 y C4 se realizó con técnica fotométrica del equipo Unicel DXL 800 a partir del suero de las muestras; y la identificación de Anticuerpos Antinucleares (ANA-LIA) con una técnica de ELISA con reactivos de la marca IMTEC-ANA-LIA® a partir del suero de las muestras.

6. PRUEBAS dRVVT

La prueba de dRVVT se realizó con las muestras de plasma citratado (1:9) doblemente centrifugado a 3500rpm por 15 minutos. La determinación del índice TR se obtuvo mediante el equipo ACLtop 300 y el juego de reactivos dRVVT Screen y Confirm de la marca Hemosil, cuyo fundamento se describió en el punto 2.4.2 y su lectura se hizo por turbidimetría.

6.4. DISEÑO ESTADÍSTICO

Se utilizó una estadística descriptiva para caracterizar a la población de los sujetos de estudio mediante datos de frecuencias y promedios para las variables cualitativas; así como promedios y desviaciones estándar (DE) para las variables cuantitativas. Se usó la prueba de “t de STUDENT” para muestras independientes para analizar las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas.

Se realizó una regresión logística binaria con el programa SSP.15 para evaluar factores de riesgo con la determinación de la Razón de Momios (RM) e Intervalo de Confianza al 95% (IC95%). Estableciendo la presencia de riesgo cuando $RM > 1$ y un IC95% que no incluyera a la unidad.

7. RESULTADOS

7.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS ESTUDIADOS

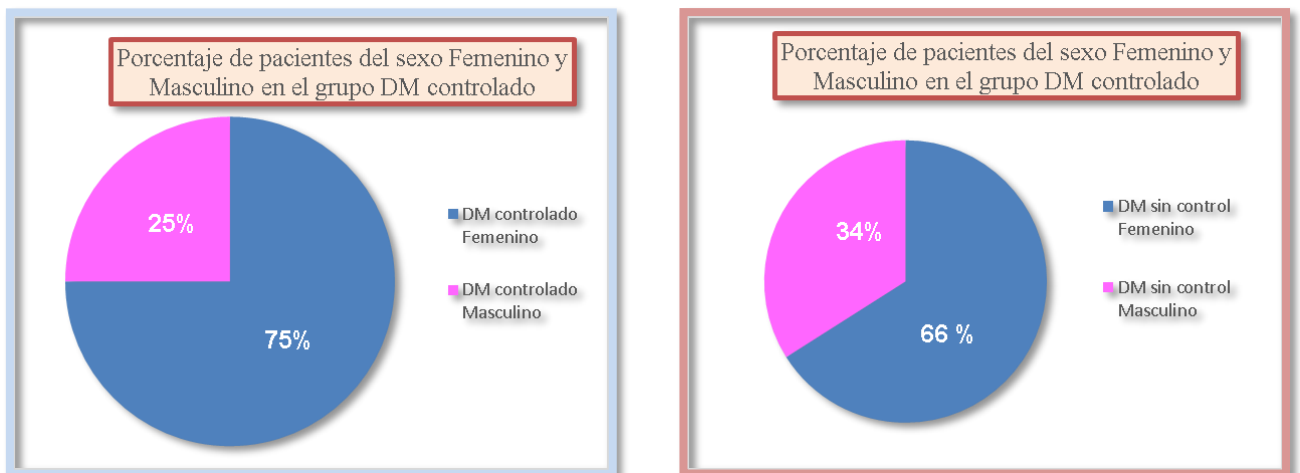
En el periodo del 1º de agosto de 2016 al 1º de agosto de 2017 se llevó a cabo la recolección de 100 muestras de pacientes diabéticos, clasificados como DM controlados (n=24) y DM sin control (n=76) de acuerdo al porcentaje de HbA1c, a quienes se les realizó un cuestionario con resultados resumidos en la Tabla 13.

La finalidad del cuestionario aplicado fue el realizar una descripción demográfica de los pacientes en el estudio, al incluir factores como sexo, edad, historia de enfermedades cardiovasculares, abortos, tipos de tratamiento y otros factores importantes en el desarrollo de ECV (tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas, entre otros). De esta forma se obtuvo que el 75% eran del sexo femenino en el grupo DM controlado y 66% del mismo sexo en el grupo DM sin control (Ver Figura 8), que la edad promedio entre los grupos fue de 58 ± 12 años para el grupo DM controlado y 57 ± 13 años para el grupo DM sin control. Sobre la enfermedad cardiovascular, ésta presentó una frecuencia del 70,8% en el grupo DM controlados y 69,7% para el grupo DM sin control. La frecuencia en historia de cirugías, trasplantes o transfusiones en ambos grupos fue mayor con 41,7% para el grupo DM controlados y 46,1% para el grupo DM sin control en comparación con la frecuencia encontrada para historia de consumo de tabaco (4,2% para DM controlados y 17,1% para DM sin control) y consumo de bebidas alcohólicas (20,8% para DM controlados y 23,7% para DM sin control). Así mismo se obtuvo que el principal tratamiento entre los pacientes fue el de Biguanidas (como la Metformina) para el grupo DM controlados (en un 50%) y un tratamiento hipoglucemiante con insulina para el grupo DM sin control (con un 4,2%). (Ver Tabla 13 y Figura 9)

Tabla 13. Descripción de los pacientes diabéticos respecto al nivel de control de su glucemia

Descripción		Frecuencia de los Pacientes DM controlados (N=24)		Frecuencia de los Pacientes DM sin control (N=76)	
		No de individuos	Frecuencias (%)	No de individuos	Frecuencias (%)
Sexo	FEMENINO	18	75	50	66
	MASCULINO	6	25	26	34
Edad (años)		58 ±12*		57 ±13*	
Enfermedades cardiovasculares		17	70,8	53	69,7
Consumo de tabaco		1	4,2	13	17,1
Consumo de bebidas		5	20,8	18	23,7
Historia de cirugías, trasplantes o transfusiones		10	41,7	35	46,1
Tipo de tratamiento	BIGUANIDAS	12	50	16	21,1
	SULFONILUREAS	0	0	5	6,6
	INSULINA	8	33,3	20	26,3
	OTROS	1	4,2	1	1,3
	TxHGO/TxHGO	1	4,2	12	15,8
	TxHGO/INSULINA	2	8,3	21	27,6

*Promedio ± desviación estándar; TxHGO/TxHGO= Tratamiento Combinado con Hipoglucemiantes orales; TxHGO/INSULINA= Tratamiento Combinado con Insulina

**Figura 8.** Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de los pacientes de sexo Femenino y sexo Masculino de acuerdo al grupo analizado.

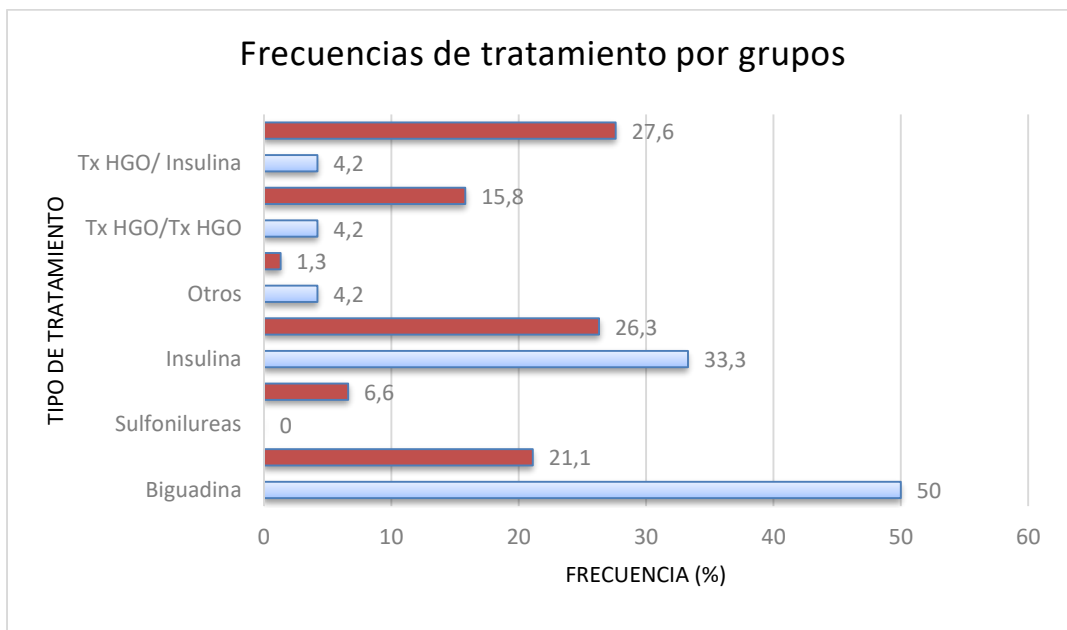


Figura 9. Distribución de las frecuencias encontradas del tipo de tratamiento por grupo.

La gráfica de barras muestra la distribución de las frecuencias de los tratamientos utilizados por grupo estudiado, en donde el color rojo representa al grupo DM sin control y el color azul representa al grupo DM controlado; TxHGO/TxHGO = Tratamiento Combinado con Hipoglucemiantes Orales; TxHGO/Insulina= Tratamiento combinado con Insulina

7.2. COMPARACIÓN DE LAS PRUEBAS DE PERFIL DE LÍPIDOS

A cada muestra se le realizó un examen de química sanguínea para determinar los lípidos en los pacientes y que están reportados en la Tabla 14. Los resultados de la prueba de triglicéridos muestran que hay diferencias clínicamente significativas entre las medias del grupo DM controlado ($\bar{x}=151,58\pm 73,63\text{mg/dL}$) con respecto al grupo DM sin control ($\bar{x}=219,91\pm 123,91\text{mg/dL}$) con un nivel de confianza del 95% (Ver Figura 10). Mientras que los pacientes presentaron similitudes en los resultados de Colesterol Total (con $\bar{x}=196,42\text{mg/dL} \pm 39,95$ para el grupo DM control y $\bar{x}=192,97\pm 51,18\text{mg/dL}$ para el grupo DM sin control) y en la prueba de Colesterol de Baja Densidad (con $\bar{x}=114,25\pm 26,28\text{mg/dL}$ para el grupo DM control

y $\bar{X}=111,31\text{g/dL}$ con una $DE=34,68$ para el grupo DM *sin control*) (ver Tabla 14, Figura 11 y 12).

Tabla 14. Comparación de las pruebas de química sanguínea entre los grupos de diabéticos

Variable	DM controlado N=24	DM sin control N=76	Valor de corte
Colesterol Total	196,42±39,95	192,97±51,18▪	≤200 mg/dL
Triglicéridos	151,58±73,65	219,91±123,91*▪	≤150 mg/dL
Colesterol tipo LDL	114,25±26,28	111,31±34,68▪	≤100mg/dL

*t de STUDENT al 95% de confianza ▪ Promedio ±desviación estándar

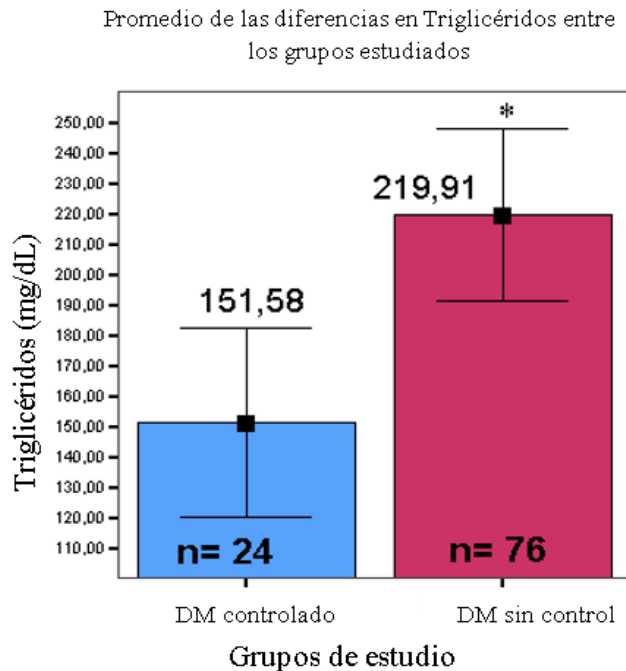


Figura 10. Promedio de la diferencia de Triglicéridos entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias clínicamente significativas de los promedios de Triglicéridos entre los grupos DM controlado (151,58±73,65mg/dL) y DM sin control (219,91±123,91mg/dL) utilizando la prueba de t de STUDENT con IC 95%(*).

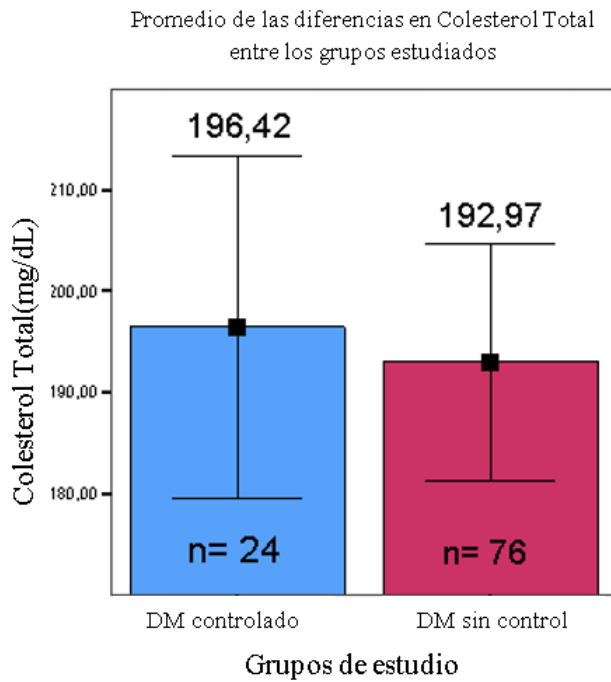


Figura 11. Promedio de la diferencia de Colesterol total entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Colesterol Total entre los grupos DM controlado ($196.42 \pm 39.95 \text{mg/dL}$) y DM sin control ($192.97 \pm 51.18 \text{mg/dL}$).

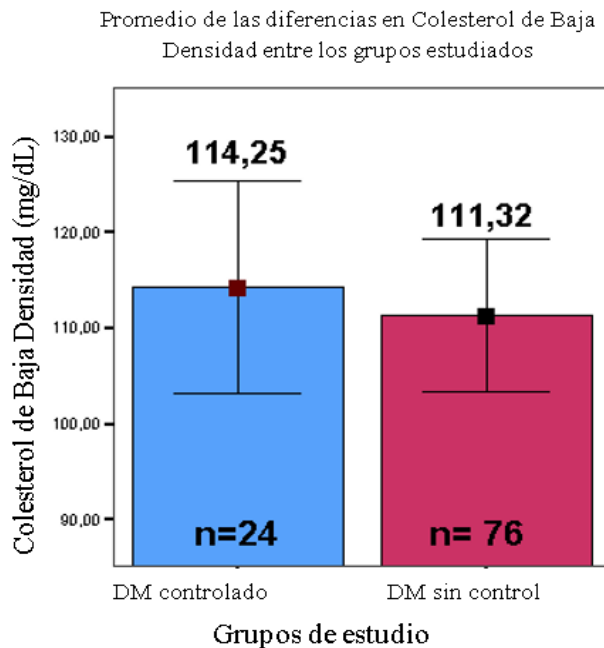


Figura 12. Promedio de la diferencia de Colesterol de Baja Densidad entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Colesterol de Baja Densidad l entre los grupos DM controlado ($114.25 \pm 26.28 \text{mg/dL}$) y DM sin control ($111.31 \pm 34.68 \text{mg/dL}$).

7.3. COMPARACIÓN DE LA PRUEBA DE CONTEO DE PLAQUETAS, Y PRUEBAS DE COAGULACIÓN

Respecto a los resultados para las pruebas de hemostasia que incluyeron conteo de plaquetas, tiempos de coagulación y prueba de fibrinógeno. Estos revelaron que existen diferencias estadísticamente significativamente en los tiempos de TP, pues son menores en el grupo DM controlado ($10,97s \pm 0,73$) respecto al grupo DM sin control ($11,34s \pm 6,86$), por otro lado, los tiempos de coagulación TTPa son menores en el grupo DM sin control ($28,38s \pm 4,97$) respecto al grupo DM controlado ($30,05s \pm 4,22$) (ver Tabla 15, Figura 13 y Figura 14).

En cuanto al conteo de plaquetas, el grupo DM controlado mostró ser menor (con una media de $254,46mg/dL \pm 60,31$) respecto al grupo DM sin control (con una media $250,67mg/dL \pm 64,85$) y, de igual manera, el promedio para la prueba de fibrinógeno en el grupo DM controlado mostró ser ligeramente menor (con una media de $345,54mg/dL \pm 70,89$) en comparación con el grupo DM sin control (con una media de $348,16mg/dL \pm 86,04$), aunque ambos resultados no son clínicamente significativos (ver Tabla 15, Figura 15 y Figura 16).

Tabla 15. Comparación de los resultados hemostasia entre los grupos de diabéticos

Variable	DM controlad N=24	DM sin control N=76	Valor de corte
TP	$10,97 \pm 0,73$	$11,34 \pm 6,86^{*}$	9-12,5s
TTPA	$30,05 \pm 4,22$	$28,38 \pm 4,97^{*}$	25-35s
Fibrinógeno	$345,54 \pm 70,89$	$348,16 \pm 86,04^{*}$	200 a 400 mg / dL
Recuento de Plaquetas	$254,46 \pm 60,31$	$250,67 \pm 64,85^{*}$	150-450 ($10^3/mm^3$)

*Prueba T STUDENT al 95% *promedio \pm desviación estándar

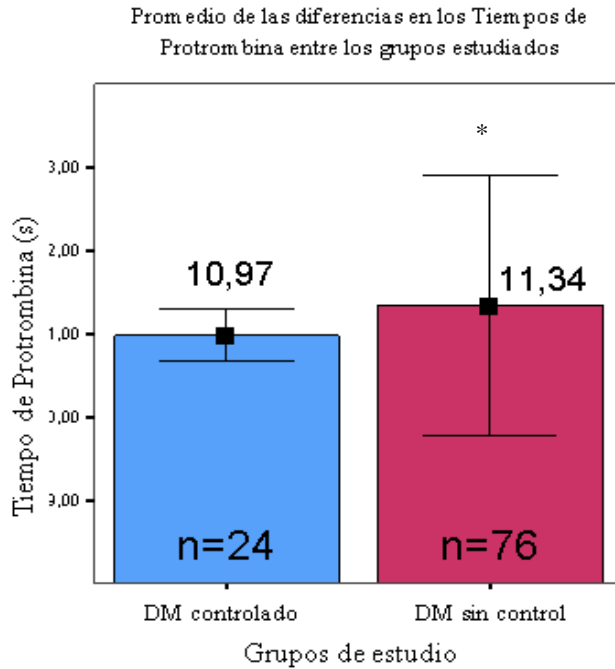


Figura 13. Promedio de la diferencia de Tiempo de Protrombina entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Tiempo de Protrombinal entre los grupos DM controlado ($10,97 \pm 0,73s$) y DM sin control ($11,34 \pm 6,86s$) utilizando la prueba de t de STUDENT con IC 95%().*

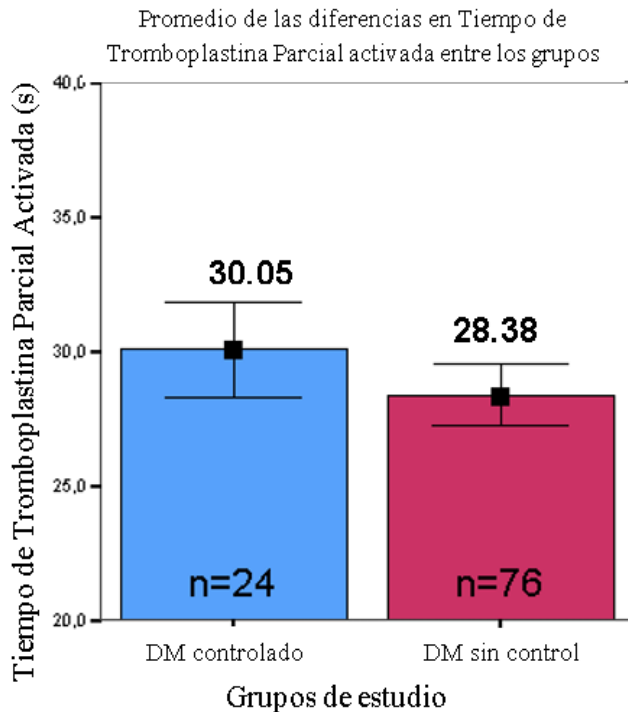


Figura 14. Promedio de la diferencia de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Tromboplastina Parcial Activada entre los grupos DM controlado ($30,05 \pm 4,22s$) y DM sin control ($28,38 \pm 4,97s$).

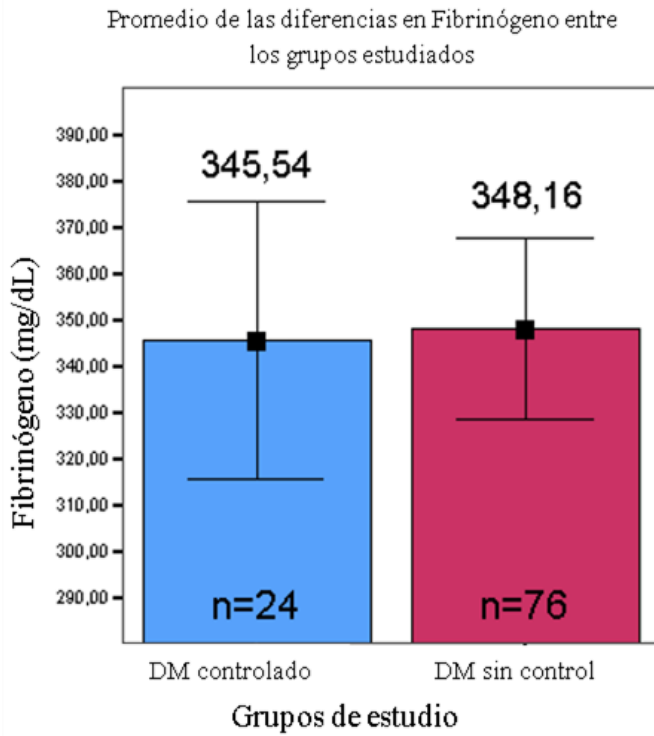


Figura 15. Promedio de la diferencia de Fibrinógeno entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Fibrinógeno entre los grupos DM controlado $345,54 \pm 70,89 \text{ mg/dL}$ y DM sin control ($348,16 \pm 84,04 \text{ mg/dL}$).

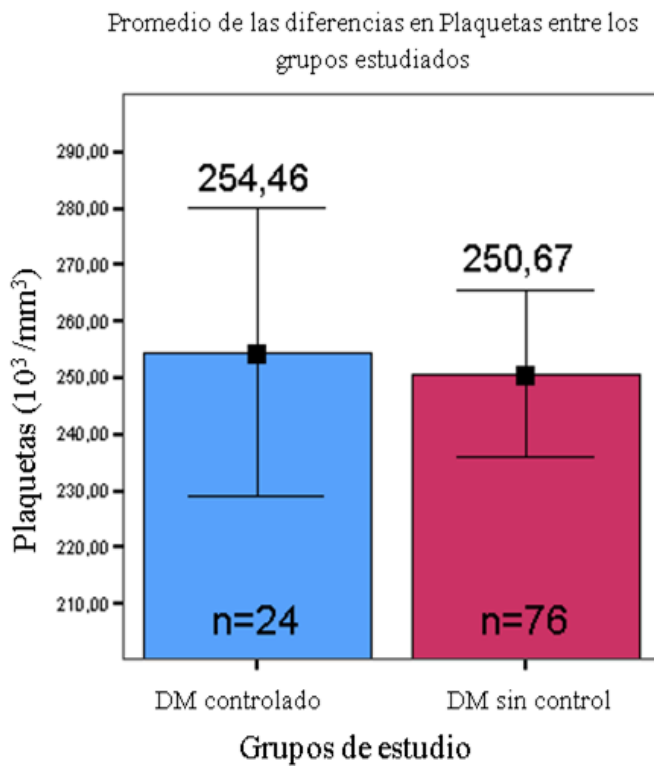


Figura 16. Promedio de la diferencia de Plaquetas entre los grupos estudiados.

Gráfico que muestra las diferencias entre los promedios de Fibrinógeno entre los grupos DM controlado $254,46 \pm 60,31 * 10^3/\text{mm}^3$ y DM sin control ($250,67 \pm 64,85 * 10^3/\text{mm}^3$).

7.4. RESULTADO DE LA PRUEBA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO

Mediante el uso del equipo ACL TOP 300, controles y reactivos HemosIL se llevó a cabo la prueba de dRVVT para identificar el AL entre los grupos de DM controlado y DM sin control reportando las siguientes frecuencias. En total se identificaron 11/100 casos de AL positivo representando una frecuencia total de 11%, de los cuales el 27,27% eran DM controlados (n=3) y 72,73 64,3% eran DM sin control(n=8) (ver Tabla 16 y Figura 17).

Tabla 16. Frecuencia de Anticoagulante Lúpico por grupos

Grupo	Anticoagulante Lúpico					Total de individuos
	Positivo (N=11)		Negativo (N=89)			
	No de individuos	Frecuencias (%)	No de individuos	Frecuencias (%)		
DM Controlado	3	27,27	21	23,60	24	
DM Sin control	8	72,73	68	76,40	76	

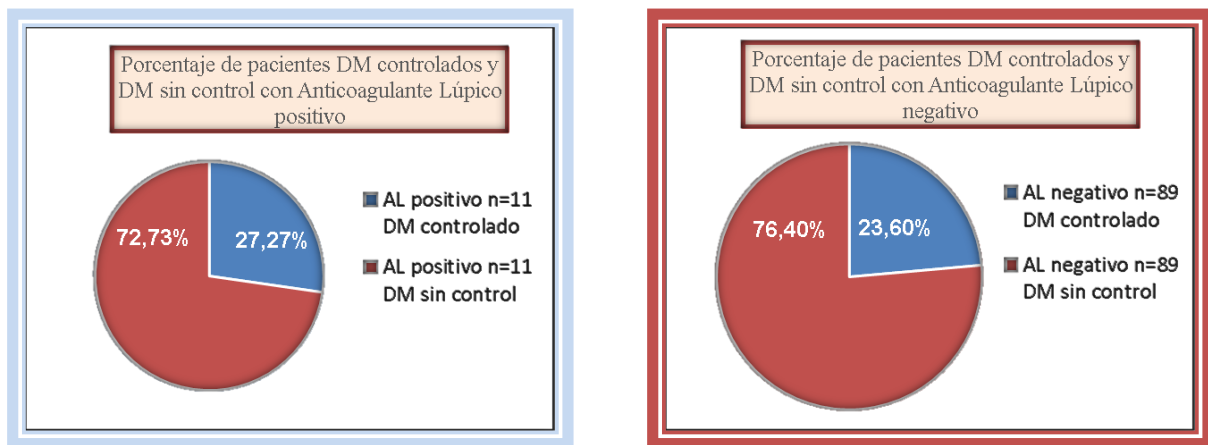


Figura 17. Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de pacientes de Anticoagulante Lúpico Positivo y Negativo por grupo analizado.

7.5. DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES ANTICOAGULANTE LÚPICO POSITIVO

Los resultados de las encuestas pertenecientes a los pacientes AL positivos, muestran que el sexo *masculino* tubo una mayor frecuencia entre los DM *controlado*, con un 66,7% (n=2), en comparación con el grupo DM *sin control* quienes presentaron una frecuencia mayor en el sexo *femenino* con 62,5%(n=5). (ver Tabla 17 y Figura 18).

En cuanto a las edades de los pacientes AL positivos se observó una media de entre 62±15 años para el grupo DM *controlado* en comparación con la edad media de 55±8años del grupo DM *sin control*, en donde ambos grupos el 100% de los DM controlados y el 87% de los DM sin control fueron de edades superiores a los 45 años. (ver Tabla 17)

Además, el 100% de los pacientes DM *controlados* había padecido o estaba en tratamiento de ECV, en comparación con el grupo DM *sin control* que lo presentó en un 75%. Estos resultados mostraron que el grupo DM controlado presentó una mayor frecuencia a la exposición al factor de riesgos de *consumo de bebidas alcohólicas* (66,7%), *consumo de tabaco* (33,3%) e *historia de cirugía, trasplantes o transfusiones* (33,3%); en comparación con el grupo DM *sin control* que presentó una mayor frecuencia a la *historia de cirugías, transfusiones o trasplantes* 50%, respecto a los otros factores los cuales fueron menores al 50% (ver Tabla 17).

Otra de las características entre los pacientes AL positivos fue que el principal tratamiento entre los grupos fue el basado en el uso de Biguanidas con un 100% para los DM *controlados* y el tratamiento hipoglucemiante combinado con el uso de insulina (50%)para los pacientes DM *sin control* (ver Tabla 17 y Figura 19).

Tabla 17. Características de las personas con AL positivo

Característica		Diabético controlado (n=3)		Diabético sin control (n=8)	
		No de individuos	Frecuencias (%)	No de individuos	Frecuencias (%)
Sexo	Femenino	1	33	5	63
	Masculino	2	67	3	37
		62±15		55±8	
Edad	Mayores de 45 años	3	100	7	87,5
	Menores de 45 años	0	0	1	12,5
ECV		3	100	6	75
Consumo de tabaco		1	33,3	2	25
Consumo de bebidas		2	66,7	2	25
Historia de cirugías, trasplantes o transfusiones		1	33,3	4	50
Tratamiento	Biguanidas	3	100	2	25
	Sulfonilureas	0	0	1	12,5
	Insulina	0	0	0	0
	Otros	0	0	0	0
	TxHGO/TxHGO	0	0	1	12,5
	TxHGO/INSULINA	0	0	4	50

*Promedio ± desviación estándar; TxHGO/TxHGO= Tratamiento Combinado con Hipoglucemiantes orales; TxHGO/INSULINA= Tratamiento Combinado con Insulina

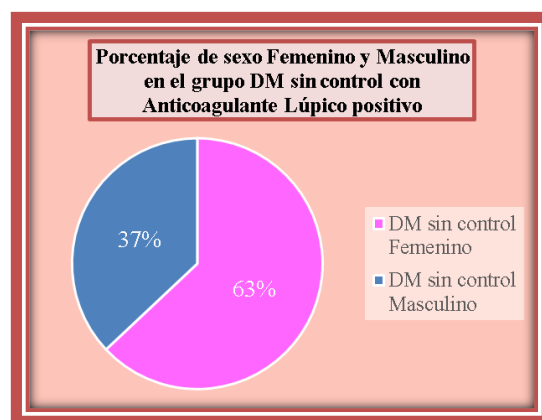
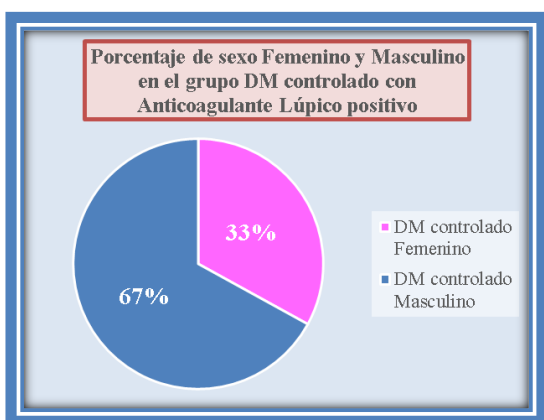


Figura 18. Gráfica de frecuencias que muestra el porcentaje de los pacientes con Anticoagulante Lúpico positivo de sexo Femenino y sexo Masculino de acuerdo al grupo analizado.

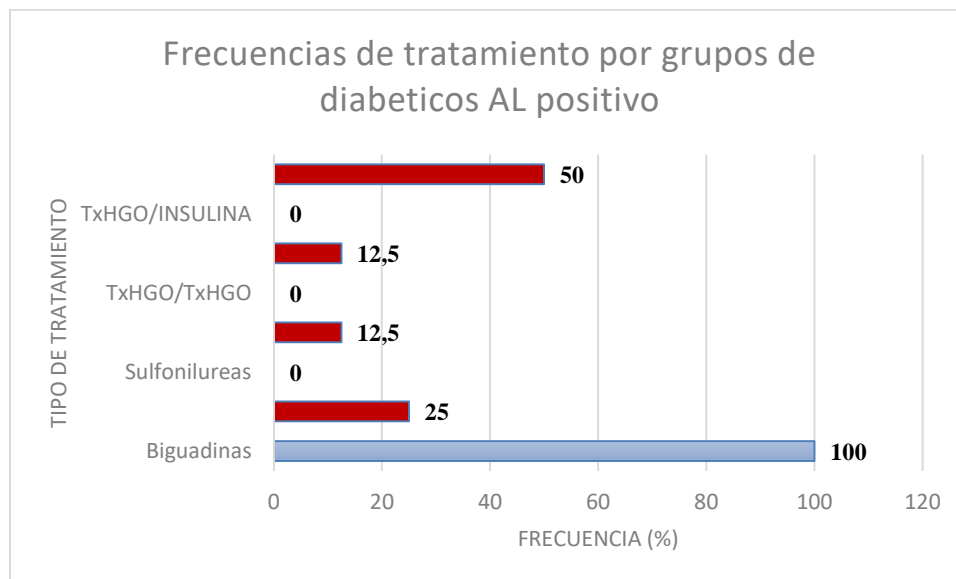


Figura 19. Distribución de las frecuencias encontradas del tipo de tratamiento en los grupos de diabéticos con Anticoagulante Lúpico positivo

La gráfica de barras muestra la distribución de las frecuencias de los tratamientos utilizados por grupo estudiado, en donde el color rojo representa al grupo DM sin control y el color azul representa al grupo DM controlado; TxHGO/TxHGO = Tratamiento Combinado con Hipoglucemiantes Orales; TxHGO/Insulina= Tratamiento combinado con Insulina

7.6. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA Y FACTORES DE RIESGO

El análisis del AL como factor de riesgo se realizó mediante un análisis de regresión logística binaria, el cual incluyó factores que condicionan al desarrollo de ECV (control de la glucosa, edad, presiones arteriales) así como a la aparición de cambios en la hemostasia (trombocitopenias, abortos y cambios en las pruebas de coagulación) característicos de AL positivo.

De esta forma se encontró que los principales factores de riesgo fueron: TP con un RM de 240,345 con un IC 95% de 2,635-21920,191; y LDL con un RM de 27,356 con un IC 95% de 1,656- 451,75. En el caso de las ECV se encontró un RM de 2,990 pero sin significancia clínica, así como los factores de edad, cambios en la presión arterial y tiempos de tromboplastina parcial

activados, los cuales por el intervalo de confianza no fueron considerados como factores de riesgo (ver Tabla 18).

Tabla 18. Factores de riesgo a la presencia de AL en pacientes DM

VARIABLE	RM	IC 95%
ECV	2,990	0,477- 18,751
CONTROL DE LA GLUCOSA	1,057	0,163-6,866
SEXO	0,398	0,069-2,287
EDAD	2,228	0,169-29,420
PA	0,574	0,117-2,808
TP	240,345	2,635-21920,191*
TTPA	1,678	0,303-9,287
COL TOTAL	0,283	0,046-1,761
TRIGLICÉRIDOS	0,247	0,047-1,436
LDL	27,356	1,656-451,755*
HISTORIA DE CIRUGÍA, TRANSPLANTES O TRANSFUSIONES	4,262	0,518-35,073
CONSUMO DE ALCOHOL	0,645	0,135-5,284
CONSUMO DE TABACO	0,352	0,061-2,032

ECV= Enfermedades Cardiovasculares, PA=Presión Arterial, TP=Tiempo de Protrombina, TTP= Tiempo de Tromboplastina Parcial , LDL= Lipoproteínas de Baja Densidad, OR=razón de odds, ic= intervalo de confianza al 95% *p<0,05

Las encuestas a los pacientes del sexo femenino de ambos grupos de diabéticos realizadas, sobre el consumo de anticonceptivos orales e historia de abortos, reveló que las pacientes con AL positivo no presentaron estos eventos. En contraste las pacientes AL negativo de ambos grupos de diabéticos, presentaron bajas frecuencias; por lo que estos factores no figuraron como posibles factores de riesgo (ver Tabla 19).

Tabla 19. Frecuencia de historia de uso de anticonceptivos orales e historia de abortos por grupo de diabéticos.

Factor	DM controlado N=18		Dm sin control N=50	
	AL POSITIVO N=1	AL NEGATIVO N=17	AL POSITIVO N=5	AL NEGATIVO N=45
USO DE ANTICONCEPTIVO ORAL	N=0 0%	N=3 16,66%	N=0 0%	N=2 4%
HISTORIA DE ABORTOS	N=0 0%	N=6 33,33%	N=0 0%	N=12 24%

DM= Diabetes Mellitus, N= número de muestras, AL=Anticoagulante Lúpico

En relación a los cambios en las pruebas de hemostasia, los resultados arrojaron que de los 100 pacientes: el 4,1% de los pacientes presentó TP modificado el cual pertenecía al grupo DM *controlado* y AL negativo; por otro lado, un 4,1% grupo DM *controlado* solo presentó cambios en los Tiempos de Tromboplastina Parcial. Además de solo un caso de TP modificado, el cual se encontró en el grupo de DM *sin control* con AL positivo, y de un 2,6% de casos con TTPa modificado del mismo grupo. (ver Tabla 20)

Tabla 20. Cambios en los marcadores de la hemostasia entre los pacientes diabéticos AL positivos y AL negativo

Cambios en la hemostasia		DM controlados N=24		DM sin control N=76	
		AL positivo (n=3)	AL negativo (n=21)	AL positivo (n=8)	AL negativo (n=68)
TP	MODIFICADO (≠9-12s)	N 0 % 0	N 1 % 4,1	N 1 % 1,3	N 0 % 0
	NORMAL (9-12s)	N 3 % 12,5	N 20 % 83,3	N 7 % 9,2	N 68 % 89,5
TTPa	MODIFICADO (≠25-35s)	N 2 % 8,3	N 1 % 4,1	N 2 % 2,6	N 13 % 17,1
	NORMAL (25-35s)	N 1 % 4,1	N 20 % 83,3	N 6 % 7,9	N 55 % 72,3

TP=Tiempo de protrombina, TTPa= Tiempo de Tromboplastina Parcial, DM= Diabetes Mellitus, AL= Anticoagulante Lúpico, n= número de casos

Para conocer el estado inmune de los pacientes se llevaron a cabo pruebas de autoinmunidad, las cuales incluyeron la cuantificación de las proteínas C3 y C4 del complemento, así como la identificación de anticuerpos antinucleares (ANA). De esta forma se obtuvo que el grupo AL positivo presentó un valor de C3 de $146,19 \pm 24,9$ y $141,54 \pm 27,5$ mg/dL para los casos de AL negativo; en cuanto al valor de C4 fue de $33,67 \pm 7,4$ y $29,41 \pm 8,13$ mg/dL para los casos de AL positivo y AL negativo respectivamente; pero la prueba t STUDENT para la diferencia entre las medias reveló que no hay diferencias clínicamente significativas (ver Tabla 21).

En cuanto a los resultados de Anticuerpos Antinucleares, se identificaron 2 casos de SmD1 y 1 caso para Sc170, SSA Ro 52 y dsDNA quienes eran AL negativo que se encontraron dentro del grupo DM *sin control* (ver Tabla 21).

Tabla 21. Resultados de las pruebas de autoinmunidad entre los casos AL positivos y AL negativo

Prueba	AL positivo	AL negativo
C3	$146,19 \pm 24,9$	$141,54 \pm 27,5^*$
C4	$33,67 \pm 7,4$	$29,41 \pm 8,13^*$
ANA		
Sc170	-	1 casos
SmD1	-	2 casos
SSARo52	-	1 casos
dsDNA	-	1 casos

C3 y C4=proteína C3 y C4 del complemento; AL=Anticoagulante Lúpico, ANA= Anticuerpos Antinucleares; *promedios \pm desviaciones estándar;

8. DISCUSIÓN

Las complicaciones de la diabetes mellitus se pueden clasificar en 2 tipos: microvasculares (como: retinopatía, nefropatía y neuropatía) y las macrovasculares (apoplejía, enfermedades arteriales y enfermedad arterial periférica) que pueden ser fatales de no llevar un control de la glucosa. Se ha reportado que el 80% de diabéticos mueren por problemas trombóticos y de estos el 75- 80% lo hace por eventos cardiovasculares⁴⁹. Esto es importante porque en los últimos años se ha visto que la calidad de vida ha disminuido y han aumentado los gastos enfocados a la salud resultantes del desarrollo y desenlace de la enfermedad, así como de sus complicaciones.

Debido a lo anterior, en este estudio se buscó la posible relación entre encontrar AL en personas con y sin enfermedades cardiovasculares (en personas diabéticas controladas y no controladas), un autoanticuerpo capaz de modificar los tiempos de coagulación y generar problemas trombóticos. La clasificación entre Diabéticos controlados y no controlados se realizó considerando el valor de la Hemoglobina glucosilada ≤ 7 .

Se determinó la prevalencia del AL en los pacientes que ingresaron al laboratorio y aceptaron participar en el estudio en el periodo del 1° de agosto de 2016 al 1° de agosto de 2017. En comparación a lo esperado y de acuerdo a lo reportado en el trabajo de Cojocarú et al (2009)⁴⁷ en los resultados la prevalencia del AL en la población analizada resultó menor, ya que el estudio de comparación reporta una prevalencia del 28% con muestras homogéneas de DM controlados y DM con retinopatía diabética, e incluye como criterios de inclusión valores de HbA1c $\leq 7\%$ y un control de sus lípidos (Colesterol Total, triglicéridos, colesterol LDL, etc). A diferencia de la población analizada en el presente estudio que presentó, de acuerdo a los resultados observados en la Tabla 13 variaciones en sus valores de HbA1c, dato que se consideró para separar los dos grandes grupos DM *controlados* y DM *sin control*. Es importante mencionar que existen reportes

que señalan que la población diabética mexicana difícilmente se apega a sus tratamientos farmacológicos principalmente por factores socio-económicos¹⁸. Sin embargo, la tabla muestra que la balanza de ECV se ve equilibrada entre casos DM controlados y DM sin control, en contraste cuando se analiza los resultados de casos AL positivo se encuentra que el grupo controlado presenta una mayor exposición e historia de ECV respecto al grupo DM sin control en quien se esperaba una mayor presencia de ECV.

Como ya se mencionó la clasificación entre Diabéticos controlados y no controlados se realizó considerando el valor de la Hemoglobina glucosilada ≤ 7 . Este parámetro resulta muy importante en el proceso de desarrollo de Enfermedades Cardiovasculares, pues se le ha asociado a la aparición de las complicaciones de tipo microvascular cuando sus valores se encuentran aumentados^{6, 15,16,17,18,19}. No obstante en los resultados mostrados en la Tabla 14 se encontró que la frecuencia de ECV es menor en los grupos DM *sin control* respecto al grupo DM *controlado*. Probablemente porque los pacientes que no llevaron un control de su glucosa y además presentaron este factor de riesgo se encuentran expuestos a otros factores (cómo el control de las dislipidemias, los cambios en el estilo de vida) que después de un evento cardiovascular los llevo a un apego terapéutico, colocándolos de esta forma el grupo DM *controlado*. Hecho que es importante de analizar pero que sale del alcance del presente estudio.

En la Tabla 16 se muestra una elevada prevalencia de AL en el grupo DM controlado (27,27% esto es 3/11 casos) en comparación con el grupo DM sin control (72,73% esto es 8/11 casos) que junto a los factores encontrados en la Tabla 18 sirven para analizar lo siguiente:

El haber encontrado TP con un RM de 240,345 con un IC 95% de 2,635-21920,191 y el LDL con un OR de 27,356 con un IC 95% de 1,656- 451,75, ambos asociados a ECV^{31, 50}, puede estar

relacionado a los cambios bioquímicos en la hemostasia que en los pacientes DM se ha observado como generación de un estado protrombótico (ejemplo son: cambios en la actividad de la proteína C, cambios en el fibrinógeno, cambios en los factores de coagulación), y que se ven reflejados en los resultados de las muestras con TP y TTP modificado (ver Tabla 20)^{49, 51, 52}. Además, se ha reportado que una falta de control de los lípidos de baja densidad ocasiona cambios en los vasos sanguíneos que junto a la activación de una respuesta autoinmune (a partir de elevadas concentraciones de lípidos en la sangre) provoca la aparición de AL⁵².

Con respecto a la técnica de Tiempo de Veneno de Víbora de Russell para la detección de AL empleado, resultó ser la más adecuada para su identificación, pues su metodología basada en dos fases permite disminuir los falsos positivos que pudieran ser causados por un déficit de factores, falta de fosfolípidos y residuos de plaquetas^{39, 51, 52}.

Por otra parte, se llevó a cabo la identificación de anticuerpos antinucleares (inmunoglobulinas que reaccionan contra antígenos del núcleo o citoplasma)⁵⁴ esto para conocer el estado inmune del paciente. En el cual se identificaron 4 ANA`s diferentes: Scl70, SmD1, dsDNA y SSA-Ro52 entre las muestras, lo cual indica que existe la posibilidad de una actividad autoinmune que puede estar ligado a la falta de control diabético^{49, 52, 53, 54, 55, 56}, y sin correlación con la presencia de AL ya que resultaron negativos a éste.

Se sabe que el identificar estos auto anticuerpos adquiere un valor pronóstico en el proceso de la enfermedad y de acuerdo con Benítez y col (2011)⁵³ el haberlos identificado en baja cantidad, y a pesar de que estos pacientes no cumplen con los 4 criterios para el diagnóstico de LES, es posible que exista una Enfermedad Indiferenciada de Tejido Conectivo. Por lo que identificar Anticuerpos Antinucleares en pacientes DM sin control puede ser de utilidad en el diagnóstico

de enfermedades de Tejido conectivo en relación con enfermedades autoinmunes^{52, 53, 54, 55}(ver Anexo IV).

Finalmente cabe comentar que el incluir las pruebas de coagulación y la detección de AL como parte del examen de rutina en los pacientes diabéticos, puede ayudar a mejorar el tratamiento de los pacientes, evitando desenlaces trágicos durante el desarrollo de la enfermedad, principalmente en personas mayores de 45 años. Haciendo la aclaración de que pese a no haber podido realizar el ultimo criterio de Sídney quién señala la cuantificación de AL después de 6 semanas, este estudio tomó en cuenta factores que están asociados tanto a presentar AL positivo como a presentar ECV basados en un método que ha demostrado ser de ayuda en la identificación de pacientes con AL (dRVVT) y rescatando la importancia de determinar la presencia de posibles procesos autoinmunes.

9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de AL fue de 11% en las personas diabéticas que acuden regularmente al Hospital General Balbuena, de los cuales 27,27% fueron personas diabéticas con un control de su glucemia ($HbA1c \leq 7\%$) y 72,73% fueron personas diabéticas sin control de su glucosa ($\geq 7\%$).
- La técnica de Tiempo de Veneno de Víbora de Russell para la detección de AL empleado, resultó ser la más adecuada para su identificación.
- Mediante la técnica de Tiempo de Veneno de Víbora de Russell (dRVVT) se identificó al Anticoagulante Lúpico como un posible factor de riesgo al desarrollo de ECV, aunado al efecto de las complicaciones cardiovasculares que un mal control de la glucosa ($HbA1c \geq 7\%$) y lípidos (Colesterol Total $\geq 200\text{mg/dL}$, Triglicéridos $\geq 150\text{mg/dL}$ y colesterol LDL $\geq 100\text{mg/dL}$) pueden ocasionar en la hemostasia de los pacientes diabéticos.
- Los factores de riesgo encontrados asociados a la presencia de AL son el Tiempo de Protrombina (TP) y el Colesterol de Baja Densidad (LDL).

10. PROPUESTAS

- De ser utilizado este trabajo como base para futuros estudios, se recomienda utilizar una muestra mayor a 100 individuos, pues los resultados de OR se ven afectados por el tamaño de la muestra.
- Es conveniente realizar una historia clínica más detallada para descartar deficiencias nutricionales de la vitamina K, así como la dosis y tiempo de utilización de los medicamentos como estatinas y anticoagulantes.
- Es importante monitorizar la hemostasia, control de la glucemia, así como realizar pruebas de AL presente en el plasma en dos o más ocasiones de acuerdo a los criterios de Sidney, con al menos seis semanas de diferencia, sobre todo en pacientes mayores a 45 años que son un grupo vulnerable a ECV.
- Es recomendable el realizar futuros trabajos con métodos longitudinales para observar los factores protectores a la ECV y desarrollo de problemas trombóticos. Esto mediante un trabajo en conjunto con otras áreas de la salud que son un apoyo para dar seguimiento y ayuda integral a los resultados observables en el trabajo de investigación que pueden incluir IMC, monitorización de PA, dieta, historias clínicas y tratamientos para mejorar su estado.
- Además, se requiere una mejor cooperación del paciente en el hecho de cumplir con los requisitos preanalíticos del estudio, permitiendo a su vez el seguimiento del mismo.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Alberti KG, Zimmet PZ. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
2. Revista de la Asociación Latinoamericana de la Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. ALAD; 2013.
3. International Diabetes Federation. Atlas de Diabetes. Update 2015. 7th edición. [Consultado 2017 enero]. Disponible en: <http://www.idf.org/idf-atlas/scientific-papers>
4. Secretaria de Salud. Anuario Estadístico. 2014. México: SSA, 2014
5. Mauricio Hernández A, Juan P Gutiérrez, Nancy Reynoso N, Diabetes Mellitus in México. Status of the epidemic. *Salud Publica Mex* 2013; 55: s19-s136
6. Alfonso C Hernández R, Alejandro Elnecape O, Nidia Huerta U, Nancy Reynoso N. Analysis of population survey for determining the factors associated with the control diabetes mellitus in Mexico. *Salud Pública Mex* 2011; 53: 34-39
7. Aguilar Salinas, Velázquez Monroy O, Gómez Pérez FJ, González Chávez A, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in México: Results from a large population-based nationwide survey. *Diabetes Care.* 2003;26: 2021-6
8. Henry Hitner. Introducción a la farmacología 5ª ed, mc Graw hill interamericana, México 2007: 464-480
9. Laurence L. Brunton, Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica, McGrawHill, México 2012: 1237-1271.
10. Anselmo Palacios, Maritza Duran, Oswaldo Obregón, Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 2012; 10: 34-40
11. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J, International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic medicine* 2007; 24: 451-463
12. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus
13. Guía de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria del País Vasco; 2008. Guía de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA No 2006/08
14. Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el primer nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 08/07/2014
15. Andrés Reyes J, Guillermo Urquiza A, Hemoglobina glicosilada A1c como parámetro de control metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus, *Revista Cuadernos* 2008; 53:54-58
16. Alejandro G, Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus, *Rev Med Uruguay* 2000; 16:58-75

17. Maria I Munera J, Mary A Restrepo L, Lina M Gomez B, Doris D`R Mesa S, Blanca S Ramirez P, Glycosylated haemoglobin A1c compared to fasting plasma glucose in outpatients referred to a medical laboratory, *Rev Salud Pública* 2011; 13: 980-989
18. Blanca R Duran V, Blanca Rivera C , Ernesto Franco G. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud pública de México*: 2001:1233-236
19. Agnes Fajardo M, Silvia Gutierrez O, Hemoglobín glicosilada como element pronostico en las complicaciones macrovasculares de la diabetes mellitus, edición semestral 2012; 22
20. Victor J Stevens, Helen Vlassara, Allan Abati, Anthony Cerami, Noenzymatic Glycosylation of Hemoglobin, *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY* 1977;252:2998-3002
21. Oscar I Flores R, Karina Ramírez M, José M Meza M, Fisiología de la coagulación, *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014; 37: s382-86
22. JA Paramo, E Panizo, C Pegenaute, R Lecumberry, Coagulación: una visión moderna de la hemostasia, *REV MED UNIV NAVARRA* 2009; 53: 19-2
23. Anjali A. Sharathkumar., Amy D. Shapiro., Trastornos De La Función Plaquetaria, *Federación Mundial de Hemofilia* 1999; revisado en 2008.
24. Carlos Martínez M. Mecanismos de activación de la coagulación. *RevMedInstiMexSeguroSoc.*2006;44:51-58
25. F. Sánchez M. Un paciente con plaquetopatía. *MedIntegr.*2001;38:340-7.
26. J. Radon. Evaluación de la Hemostasia. *CentreClinicVeterinaridelMeresmo c/Santa Martha.* 1992; 12: 21-56.
27. Osorio J, Quenán Y, Borja W. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. *Rev Univ. salud.* 2013;15(2): 225 – 237
28. Esperanza Carrillo R, et all. Coagulopatía del paciente quirúrgico. *Revista médica de anestesiología* 2004; 27:219-230
29. Rafael G B, Tamara GA, Liermis D S, Julio DF Á, Maritza CZ. Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes. 2011; 9(2)
30. Carlos Martínez M. Hemostasia, Trombosis y Laboratorio de Coagulación. *Healt Business Group.* México: 2011.
31. Diego D Zanazzi, Síndrome Antifosfolípídico y afectación cardiovascular, *Insuf Card* 2014;9:66-76
32. Yeison Santamaría Alza, Mecanismos fisiopatológicos del síndrome Antifosfolípidos. *MED UIS* 2014; 1: 43-50
33. José R Barba E, Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido, *Rev Mex Patol Clin* 2003; 50:20-32.
34. Sieza R, et al. Síndrome de Antifosfolípidos. *Rev Med Clin CONPES* 2007; 4: 376-382
35. SS Uppal, C Bammigatti, Antiphospholipid syndrome: recent advances, *Indian Journal of Rheumatology* 2007; 2: 105-113
36. Lizbeth Salazar S, Fernando Atmetlla M, Detección del Anticoagulante Lúpico en pacientes con trastornos trombóticos, *Rev Cienc Med* 1995; 16: 15-21
37. Daniel Razo M, Síndrome Antifosfolípidos y Anticoagulante Lúpico, anticuerpos Antifosfolípidos, *Rev Mex Patol Clin* 2000; 47: 168-171

38. Carlos Galindo G, Francisco Bernárdez Z, Imelda Hernández M, Aquiles R Ayala, Síndrome Antifosfolipídico y Reproducción Humana, *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:277-85
39. Armando Tripodi, Laboratory Testing for Lupus Anticoagulants: A Review of Issues Affecting Results, *Clinical Chemistry* 2007; 59: 1629-1635
40. Perumal Thiagarajan, Vittorio Pengo, Sandor S Shapiro, The use of the dilute Russell Viper Venom Time for the Diagnosis of Lupus Anticoagulants, *Blood* 1986; 68: 869-874
41. John G. Hanly ,Antiphospholipid syndrome: an overview *CMAJ* 2003; 3 :1675-1682
42. Organización Mundial de la Salud. [Internet]Ginebra, OMS [Citado el 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
43. Medline Plus. [Internet]U.S. Department of Health and Human Services. [Citado el 04 de abril de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000759.htm>
44. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística de mortalidad 2010. México [Internet] 2016 [Consulta 16 de febrero de 2016] Disponible en URL <http://www.Inegi.Org.Mx/Est/Contenidos/Proyectos/Registros/Vitales/Mortalidad/Tabulados/Consultamortalidad.Asp>
45. Luis Segura V, Regulo Agustí C, José Parodi R, Factores de Riesgo de las Enfermedades Cardiovasculares en el Perú, *Revista Peruana de Cardiología* 2006;32:82-128
46. Scott M Grundy, Ivor J Benjamin, Gregory L Burke, et al. Diabetes and Cardiovascular Disease A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association, *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
47. Inimioara M Cojocar, M Cojocar, Adina N Popescu, L Popescu, R Tanasescu. Study of Antiphospholipid Antibodies in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Diabetic Retinopathy, *ROM J INTERN MED* 2009; 47: 267-271.
48. Cristiano Giusti, Ricardo Schiaffini, Daniela Bosco, Paulo Ciampalini, Antonio Pantaleo, Enzo M Vingolo, et al, Lupus anticoagulant positivity in insulin dependent diabetic patients: an additional risk factor in the pathogenesis of diabetic retinopathy? *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 531-533
49. Anna L Soares, Marinez de Olivera S, Ana P Salles M F, Maria das Gracias C, Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus, *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32: 482-488.
50. Elisabeth Svenungsson, Kerstin Jensen Urstad, Mikael Heimbürger, Angela Silveira, Anders Hamsten, Ulf de Faire, et al., Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus, *Circulation* 2001; 104: 1887-1893
51. Alina Díaz C, Patricia Caumedo A, Yaneth Zamora G, Determinación del anticoagulante Lúpico. Experiencia de 4 años, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2006; 21:
52. Douglas A Triplett, Laboratory Diagnosis of Lupus Anticoagulants, *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS* 1990; 16: 182-192.
53. Claudia P Benitez, Olga L Rincon C, Julio C Quintero, Beatriz H Aristizabal, Concordance between antinuclear antibody determination by immunofluorescence and line immunoassay. *Medicine&Laboratorio* 2011; 17: 429-443
54. Patricia Abumahor, Conective Tissue diseases: Importance of early diagnosis. *Revista de Medicina Clínica Las Condes*2012; 23: 391-400

55. P Alba, L Bento, MJ Cuadrado, Y Krim, MF Tungekar, I Abbs, MA Khamashta, DD`Cruz, GRV Hughes, Anti dsDNA, anti Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis, *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 556-560
56. Bianca K Itariu, Thomas M Stulnig, Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus- A Mini-Review, *Gerontoloy* 2014; 60: 189-196
57. S Dash, RJ Dash, A Gupta, Lupus Anticoagulant Positivity in Diabetes with Retinal Vascular Disease, *Int J Endocrinol Metab* 2005; 1: 33-36
58. Paola J Moreno, Valentina Franco, Yael Strauss, Aurora De La Peña, The Antiphospholipid Syndrome, *MEDCRIT* 2008; 5: 27-40
59. Juan F Ascaso, Rafael Carmena, Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista, *Clin Investig Arterioscler* 2015; 27; 301-308
60. Dyslipidemia and Hypertension in Patients with Type 2 Diabetes and Retinopathy, *ROM J INTERN MED* 2009; 47: 235-241
61. Corget I, Diagnóstico, Clasificación y Patogenia de la Diabetes Mellitus. *Rev. Esp. Cardiol.* 2002; 5: 528-35.
62. Vittorio Pergo, Perumal Thiagarajan, Sandor S Shapiro, Marilyn J Heine, Immunological Specificity and Mechanism of Action of IgG Lupus Anticoagulants, *BLOOD* 1987; 70: 69-76
63. Rico B, Escobedo J, Incidencia y letalidad de las complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mellitus en México. *Revista Salud Pública de México.* 1996; 38(4): 236-242. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10638403>. Fecha de consulta: 10 de septiembre de 2016.
64. Silvia S, Prierangeli, E Nigel H, Advances in Antiphospholipid antibody testing, *Clin Applied Immunol Rev* 2000; 1: 59-72
65. Katrien MJ Devreese, Antiphospholipid antibodies: Evaluation of the thrombotic risk, *Thrombosis Research* 2012; 130: S37-40
66. Beverley Robertson, Mike Greaves, Antiphospholipid syndrome: An evolving story, *Blood Reviews* 2006; 20: 201-212
67. Monica Galli, Davide Luciani, Guido Bertolini, Tiziano Barbui, Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature, *BLOOD* 2003; 101: 1827-1832
68. V Pengo, A Tripodi, G Reber, J H Rand, T L Ortel, M Galli, P G De Groot, Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009;7: 1737-1740
69. Gary W Moore BS, Recent Guidelines and Recommendations for Laboratory Detection of Lupus Anticoagulants, *Semin Thromb Hemos* 2014; 40: 163-171
70. David Keeling, Ian Mackie, Gary W Moore, Ian A Greer, Michael Greaves, et al, Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome, *British Journal of Hematology* 2012; 157: 47-58
71. German A Detarsio, Cristina Soler, Josefina Paredes, Angela C Milani, Jose Ordi R, Lupus Anticoagulant: Sensivity of 19 commercial activated partial thromboplastin time reagent, *Acta Bioquim Clin Latinam* 2007; 4: 533-9

72. Sandra Quintana G, Fisiología y regulación de las proteasas de la pared vascular, *Gac Med Mex* 2003; 139: s31-36
73. P Gargiulo, J Goldberg, B Romani, R Schiaffini, P Ciampalini, W P Faulk, JA McIntyre, Qualitative and quantitative studies of autoantibodies to phospholipids in diabetes mellitus, *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 30-34
74. Eileen M Lafer, Joyce Ruch, Chester Andrzejewski, David Mudd, Barbara Furie, Robert S Schwartx, et al, Polyspecific Monoclonal Lupus Autoantibodies Reactive with Both Polynucleotides and Phospholipids, *J Exp Med* 1981; 153: 897-909
75. Osvaldo Iribarren B, Gabriela Passi M, Natalia Aybar M, Paulo Rios M, Lian González A, Marco A Rojas, et al, Evolution of diabetic foot in a series of 121 patients, *Rev Chilena de Cirugía* 2007; 59: 337-341
76. NORMA Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-1999, Para la prevención, tratamiento y control de la hipertensión arterial.
77. Nelson Crespo V, Ernesto Rosales G, Rebeca González F, Nelson Crespo M, Juan D`D Hernández, Caracterización de la diabetes mellitus, *Rev Cubana Med Integr* 2003; 19
78. María L Diferencias en las características clínico-biológicas y prevalencia de complicaciones crónicas en relación con el envejecimiento de pacientes con diabetes tipo2, *Endocrinol Nutr* 2016; 63: 79-86

ANEXO I

Tabla 22. Sistema de equivalentes para cada grupo de alimentos de acuerdo a la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

Equivalente	Grupo de alimentos	Energía	Proteína	Lípidos	HCO
	P.O.A				
1	Muy bajo en grasa	40	7	1	0
1	Bajo en grasa	55	7	3	0
1	Moderada grasa	75	7	5	0
1	Alto en grasa	100	7	8	0
	Leche				
1	Descremada	95	9	2	12
1	Semidescremada	110	9	4	12
1	Entera	150	9	4.8	12
1	Con azúcar	200	8	5	30
1	Leguminosas	120	8	1	20
1	Verduras	25	2	0	4
	Cereales y tubérculos				
1	sin grasa	70	2	0	15
1	Con grasa	115	2	5	15
	Aceites y grasa				
1	Sin proteína	45	0	5	0
1	Con proteína	70	3	5	3
1	Frutas	60	0	0	15
	Azucares				
1	Sin grasa	40	0	0	10
1	Con grasa	85	0	5	10

Tabla 23. Distribución de equivalentes en un plan de alimentación para una persona con Diabetes según la NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

Grupo de alimentos	12000kcal	1400kcal	1600kcal	1800kcal	2000kcal	2500kcal
HCO =50%						
PROT=25%						
LIP= 25%						
PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL (P.O.A)	3	4	5	5	6	8
Lácteos	1	2	2	2	2	3
Leguminosas	1	1	1.5	2	2	2.5
Verduras	5	5	5	5	5	7
Cereales y tubérculos	5	5	6	6	6.5	7
Aceites y grasas	5	5	5.5	6	6.5	7.5
Frutas	3	4	5	5	5	7

ANEXO II



Carta De Consentimiento Informado



Aeronáutica Militar, Ciudad de México a _____ de _____ de 2016.

Estimado paciente:

Por medio de la presente le informamos que estamos llevando a cabo un estudio de investigación para encontrar la presencia de Anticoagulante Lúpico (AL) en personas Diabéticas tipo 2 (DMt2).

La presencia de AL se identificará por una prueba cualitativa y un cuestionario que ayudará a obtener su historia clínica por lo que no implica riesgos ni molestias.

Después de haber leído la presente carta, yo

_____ acepto participar en el estudio de investigación *Búsqueda de Anticoagulante Lúpico en Pacientes Diabéticos tipo 2 como Factor de Riesgo* a través de la determinación de AL en sangre.


Manifiesto que, tras haber leído esta carta, el equipo de investigación me ha informado adecuadamente y ha resuelto mis dudas respecto al tema de estudio.

Por lo tanto, doy mi consentimiento voluntario para realizar las pruebas y preguntas que sean necesarias para dicho estudio.


Firma del paciente

Firma del investigador
Elizabeth Cipriano Martínez

ANEXO III



Cuestionario dirigido a los pacientes Diabéticos Tipo 2 que asisten al laboratorio de análisis del Hospital General Balbuena



El propósito del presente cuestionario es obtener información respecto de su historia clínica que incluyen enfermedades, tratamientos, intervenciones quirúrgicas y adicciones.

INSTRUCCIONES: de favor responda cada una de las preguntas de forma clara y concisa.

NOTA: la información proporcionada es de carácter académico y confidencial,

DATOS DE PERSONALES

Nombre _____

Edad _____ Sexo [] 1. Femenino [] 2. Masculino

Tiempo de diagnóstico de la Diabetes Mellitus _____ TA: _____

Hospital o Centro de referencia: _____

Teléfono o correo electrónico: _____

I. Conteste de forma abierta las siguientes preguntas sobre el tema de investigación.

¿Conoce o había escuchado hablar del Anticoagulante Lúpico?

¿Qué entiende como Diabetes?

¿Conoce algunas de las complicaciones de la Diabetes Mellitus?

¿Le interesaría participar en el presente proyecto de investigación?

¿Había participado en otros proyectos de investigación?

II. En las siguientes preguntas marque con una "X" la opción que más concuerde con su caso

1. Con que frecuencia fuma

1. [] No fumo 2. [] 1 Cigarro a la semana 3. [] 1 Cigarro al día

4. [] 2- 5 cigarros 5. [] 1 Cajetilla al día

2. ¿Con qué frecuencia ingiere Ácido acetilsalicílico (en cualquiera de sus presentaciones)?

1. [] No consumo/ soy alérgico 4. [] Solo cuando tengo dolor de cabeza

2. [] Solo cuando tengo dolor 5. [] Cuando me receta mi médico familiar

3. [] No me auto medico

3. ¿Con qué frecuencia usted consume bebidas alcohólicas?

1. [] No bebo 2. [] 1-3 vasos 3. [] 3 o mas

4. Le han realizado algún:

1. [] Transplante 2. [] Transfusión 3. [] Cirugía

4. ¿Participa o ha participado en actividades que fomenten o den información sobre la prevención y tratamiento de la Diabetes Mellitus?

1. [] Si 2. [] No

III. ¿Cuál de las siguientes enfermedades ha padecido o padece? Marque con una "X".

1. Hipertensión Arterial 2. Cardiopatía coronaria
 3. Arteriopatías periféricas 4. Cardiopatía reumática
 5. Cardiopatías congénitas 6. Trombosis venosas profundas y embolias pulmonares

IV. ¿Cuál de las siguientes enfermedades ha padecido o padece? Marque con una "X"

1. Triglicéridos aumentados 2. Colesterol elevado 3. Aterosclerosis

V. ¿Cuál ha sido su método anticonceptivo?

1. Tipo barrera (ej preservativo) 2. Pastillas anticonceptivas 3. Intrauterinos (DIU, etc)

VI. Conteste de forma clara las siguientes preguntas.

1. ¿Cuántos hijos ha tenido?

2. ¿Ha sufrido algún Aborto y cuál fue la razón?

VII. TRATAMIENTO: con una "X" marque los medicamentos que está tomando e indique la dosis para cada situación.

A. ¿Qué medicamentos está tomando para tratar su diabetes?

1. Metformina _____ 2. Glibenclamida _____
 3. Pioglitazona _____ 4. Acarboza _____
 5. Insulina _____ 6. Otros _____

B. Enfermedades cardiovasculares.

1. Amlodipino _____ 2. Captopril _____
 3. Digoxina _____ 4. Enalapril _____
 5. Hidralazina _____ 6. Metoprolol _____
 7. Nifedipino _____ 8. Losartan _____
 9. Hidroclorotiazida _____ 10. torvastatina _____
 11. Bezafibrato _____ 12. Otro _____

B. Anticoagulantes

1. Abciximab _____ 2. Acetocumarol _____
 3. Ácido aminocaproico _____ 4. Ácido Acetilsalicílico _____
 5. Fitomenadiona _____ 6. Antitrombina III _____
 7. Enoxaparina _____ 8. Heparina _____
 9. Warfarina _____ 10. Otros _____

C. Ha sido tratado con alguno de estos medicamentos

1. Fenitoína _____ 2. Amoxicilina _____
 3. Quinina _____ 4. Clorpromazina _____
 5. Trifluoperazina _____ 6. Tioridazina _____

Por su cooperación y su tiempo, muchas gracias.

ANEXO IV

Tabla 24. Anticuerpos antinucleares y sus enfermedades asociadas

Tipo de autoanticuerpo	Enfermedad asociada
ds-DNA, ssDNA, histonas	Títulos altos son muy sugestivos de LES, títulos bajos son sugestivos de LES o de otras enfermedades del tejido conectivo
Sm, RNP, Scl-70, Ro (SS-A), La (SS-B)	Títulos altos son muy sugestivos de LES (anti-Sm), enfermedad mixta del tejido conectivo (anti-RNP), escleroderma (anti-Scl-70), Síndrome de Sjogren (anti-SS-A y anti-SS-B); títulos bajos pueden ser sugestivos de otras enfermedades del tejido conectivo
PM/Scl, fibrarina (U3-RNP), RNAP I/III, NOR-90 (Hunf)	Títulos altos son prevalentes en escleroderma, fenómeno de Raynaud, LES y Síndrome de Sjogren.
Ribosomas, mitocondria, complejo de Golgi, centrosomas, endosomas, Jo	Muy sugestivo de dermatomiositis, polimiositis, miositis, LES y síndrome de Sjogren.
Tomado de: Benítez y col. (2011) ⁵³	

ANEXO V

IMTEC **Human** Diagnostics Worldwide

Fecha: 01.12.2016 11:38 a.m.
Operario: Usuario
Scan-ID: 0000042

IMTEC-ANA-LIA LOT 16001
Ref ITC92000

Ref. Line	LabID	Nombre / Apellidos	Nucleosomes	dsDNA	Histones	SmD1	U1-snRNP	SS-A/Ro 60	SS-A/Ro 52	SS-B/La	Scl 70	CENP-B	Jo-1	P0
1	91258	MARTHA,RANGEL R												
2														
3														

Figura 20. Ensayo de Anticuerpos Antinucleares (ANA) método inmunoenzimático. Reporte de los resultados de la prueba de ANA



10a / 10b

Figura 21. Ensayo ligado a enzimas para la identificación de anticuerpos antinucleares.

Se observa en la Figura 10a del reactivo IMTEC ANA-LIA una vez procesadas, Figura 10b lectura de las tiras que muestra el espectro de absorción con el punto de corte y el punto de control de muestras negativas a los Anticuerpos Antinucleares