

## **ACTIVIDAD FIBRINOLITICA Y AGREGACION PLAQUETARIA COMO FACTORES DE RIESGO EN LA PROGRESION DE LA MACROARTERIOPATIA DIABETICA DE LOS MIEMBROS INFERIORES**

J. MCCOOK MARTINEZ \*, J. F. CORRAL ALMONTE \*,  
I. P. GONZALEZ SOSA \*\* y Y. CRUZ GOMEZ \*\*

**Institutos de Angiología y de Hematología e Inmunología.  
Ciudad de La Habana (Cuba)**

Una actividad fibrinolítica deprimida ha sido detectada en los pacientes ateroescleróticos diabéticos y no diabéticos (17, 19) habiéndose considerado como uno de los factores principales en la génesis del daño vascular (9). Al momento actual, ha podido demostrarse (1) que la actividad del plasminógeno del endotelio vascular es más baja en los diabéticos que en los no diabéticos, mientras que los niveles del fibrinógeno, de la alfa-2-macroglobulina y de los inhibidores del plasminógeno y de la plasmina están más elevados, así como que los diabéticos sin microangiopatía tienen una más elevada actividad fibrinolítica que aquellos con lesiones vasculares. En un estudio reciente (10) pudimos evidenciar que dicha actividad se encontraba deprimida en el 63,1 % de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de pie diabético.

Una aumentada sensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes ha sido reconocida no sólo en los diabéticos francos, en especial en aquellos con microangiopatías asociadas (8, 18), sino también en diabéticos latentes y en prediabéticos (20). Una disminución en los porcentajes de desagregación ha sido también reportada (4, 7), habiéndose sugerido que tales comportamientos anormales «in-vitro» de las plaquetas pudieran estar involucrados en la producción de lesiones oclusivas en la microcirculación de estos pacientes.

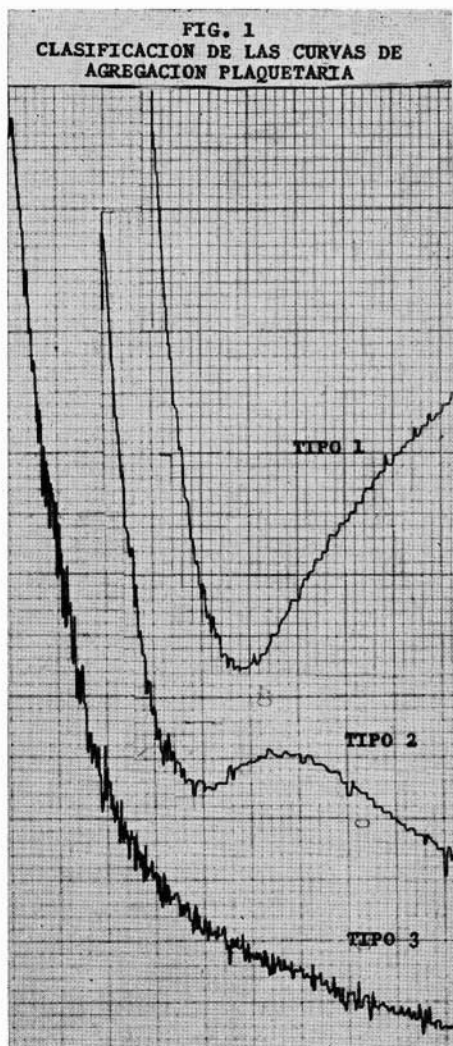
Estudios previamente realizados (11, 12) nos han permitido obtener evidencias fuertemente sugestivas en favor del comienzo a nivel de las arterias del pie de la macroarteriopatía diabética de los miembros inferiores y de su ulterior progresión centripeta. El examen vascular periférico de pacientes diabéticos de larga evolución ha permitido identificar un grupo de ellos con lesiones oclusivas circunscritas a las arterias del pie, mientras que en otro grupo dichas lesiones se han extendido a las arterias de la pierna y aún más proximalmente. Los factores relacionados con esta progresión de la enfermedad arterial oclu-

(\*) Directores de los Institutos de Angiología y de Hematología e Inmunología, respectivamente.

(\*\*) Técnicas de los Laboratorios de Coagulación del I.A. e I.H.I., respectivamente.

siva no han sido totalmente dilucidados. Los objetivos de nuestro trabajo están dirigidos a investigar el comportamiento de la actividad fibrinolítica y de la agregación plaquetaria en los mencionados grupos de pacientes y, en consecuencia, a determinar si tales factores están correlacionados o no con la progresión de la macroarteriopatía diabética de los miembros inferiores.

### MATERIAL Y METODO



Para el estudio de la actividad fibrinolítica fueron seleccionados 20 controles y 40 pacientes diabéticos: 20 con macroarteriopatía circunscrita a las arterias de pie y 20 con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna y más proximales. En el caso de la agregación plaquetaria se utilizaron 30 controles y 40 pacientes diabéticos: 23 con macroarteriopatía a nivel del pie y 17 con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna o del muslo. Todos los diabéticos comprendidos en nuestra investigación eran del tipo adulto, del sexo femenino, de edades comprendidas entre 50 y 79 años y con 10 a 14 años de duración conocida de la enfermedad bajo tratamiento con hipoglicemiantes orales: Tolbutamida y/o Phenformín. Habiéndose señalado (5) que este último medicamento es capaz de elevar la actividad fibrinolítica; sólo fueron utilizados para el estudio de la misma diabéticos bajo tratamiento con Tolbutamida. El diagnóstico topográfico de las lesiones oclusivas del árbol arterial se hizo en función de criterios clínicos y pletismográficos, que ya han sido expuestos con anterioridad (13, 14). Fueron incluidos en los grupos controles sujetos del propio sexo femenino, mayores de 50 años y sin antecedentes conocidos de diabetes o arteriopatía periférica.

La actividad fibrinolítica global fue explorada mediante la prueba de la lisis de sangre total, que nos informa del porcentaje de lisis de un coágulo de 5 ml.

de sangre venosa incubado a 37° C durante dos horas. La agregación plaquetaria fue realizada por el método de la densidad óptica de Born y Cross (2). Controles y pacientes fueron advertidos en cuanto a suprimir cualquier tipo de

medicamento, salvo los hipoglicemiantes orales, durante las dos semanas que precedían al estudio. Los detalles de la técnica utilizada, en cuanto se refiere a la obtención de la muestra y de los plasmas rico y pobre en plaquetas, se ajustaron a la metodología recomendada por **Couch y Hassanein** (3). Todas las determinaciones fueron realizadas durante el periodo de dos horas posterior a la obtención de la muestra y de los plasmas rico y pobre en plaquetas, se ajustó la agregación plaquetaria fue una solución salina de ADP (adenosin-difosfato), la cual se añadía al plasma rico en plaquetas en la cantidad suficiente para alcanzar una concentración 1,7 micromolar en la cubeta del agregómetro (Corning-EEI, modelo 169) Las curvas de agregación plaquetaria inducida por ADP fueron registradas y clasificadas en cada uno de los sujetos estudiados (figura 1). Cuando como consecuencia de la adición del estímulo exógeno se produce una rápida agregación de las plaquetas (desviación negativa de la curva) que, sin embargo, no es capaz de dar lugar a la reacción de liberación, tiene lugar una rápida desagregación (desviación positiva), dando como resultado una curva monofásica (Tipo 1) representativa de la fase I de la agregación plaquetaria. Si el estímulo exógeno producido por el agente agregante fuera suficiente para provocar la reacción de liberación, el propio ADP plaquetario produciría la fase II de la agregación y el resultado sería una curva bifásica (Tipo 2). Finalmente, cuando el estímulo exógeno resulta muy intenso, se produce una curva monofásica (Tipo 3) de agregación sostenida como consecuencia de la fusión de las fases I y II. Como quiera que los mencionados tres tipos de curvas de respuesta al agente agregante pueden considerarse como la expresión de grados crecientes de sensibilidad de las plaquetas a la agregación y al objeto de obtener cifras representativas en cada uno de los grupos estudiados para los fines estadísticos, se procedió a asignarle valores numéricos, del uno al tres, a cada uno de ellos.

Las medias aritméticas de los porcentos de lisis de sangre total y de las curvas cuantificadas de agregación plaquetaria fueron calculadas en los grupos controles y en estudio. El nivel de significación estadística de las diferencias observadas fue analizado mediante la prueba no paramétrica de **Wilcoxon** (21).

CUADRO 1

| Grupos control y en estudio (1979)                                     | N.º de observaciones | % de lisis (medias) | Análisis estadístico (P. de Wilcoxon) |
|--|----------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Sujetos controles  | 20                   | 14,5                | —                                     |
| Diabéticos con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie   | 20                   | 11,9                | D.N.S. (*)                            |
| Diabéticos con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna | 20                   | 9,5                 | p < 0,01                              |
| Total de diabéticos con macroarteriopatía                              | 40                   | 10,7                | p < 0,01                              |

Fuente: Lab. de Coagulación.

(\*) Diferencia no significativa.

CUADRO 2

| Grupos control y<br>en estudio (1979)  | N.º de ob-<br>servaciones | Curvas de agregación plaquetaria |    |   |                |        | Análisis<br>Estadístico<br>(P. de Wilcoxon) |
|--|---------------------------|----------------------------------|----|---|----------------|--------|---|
|  |                           | Tipos                            |    |   | Cuantificación |        |   |
|  |                           | 1                                | 2  | 3 | Totales        | Medias |   |
| Sujetos controles  | 30                        | 24                               | 6  | — | 36             | 1,20   | —   |
| Diabéticos con macroarte-<br>riopatía circunscrita a<br>las arterias del pie   | 23                        | 13                               | 5  | 5 | 38             | 1,65   | D.N.S. (*)                                  |
| Diabéticos con macroarte-<br>riopatía extendida a las<br>arterias de la pierna | 17                        | 6                                | 7  | 4 | 32             | 1,88   | p < 0,01                                    |
| Total de diabéticos con<br>macroarteriopatía                                   | 40                        | 19                               | 12 | 9 | 70             | 1,75   | p < 0,01                                    |

Fuente: Lab. de Coagulación.

(\*) Diferencia no significativa.

## RESULTADOS

El porcentaje de lisis de sangre total (Cuadro 1) fue significativamente más bajo en los pacientes diabéticos en general que en los controles ( $p < 0,01$ ). Esta diferencia era igualmente significativa para los diabéticos con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna o más proximales. No se apreciaron, por el contrario, diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los diabéticos con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie.

Resultados totalmente similares fueron obtenidos en cuanto a la sensibilidad a la agregación plaquetaria inducida por ADP (Cuadro 2). En efecto, dicha sensibilidad fue significativamente más elevada en los diabéticos en general que en los controles ( $p < 0,01$ ), estando dicha diferencia relacionada con el grupo de diabéticos con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna y careciendo de significación estadística cuando se compararon el grupo control y el de diabéticos con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie.

## DISCUSION

La combinación de una actividad fibrinolítica deprimida con una sensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes elevada en los pacientes diabéticos denota un fallo en la defensa contra los depósitos de fibrina, que pudiera estar involucrado en el mecanismo de producción de la microangiopatía (1, 7, 9 y 20). Nuestro trabajo pone también de manifiesto la existencia de una estrecha correlación entre los mencionados factores y la progresión de la macroarteriopatía de los miembros inferiores, que no creemos pueda ser explicada por lesiones de la microcirculación a nivel de los vasa vasorum, dado que la totalidad de los diabéticos comprendidos en nuestro estudio tenían entre 10 y 14 años de duración cono-

cida de la enfermedad, debiendo esperarse que en su totalidad tuvieran también algún tipo de microangiopatía asociada.

Teniendo en cuenta que la agregación plaquetaria puede estar elevada en los diabéticos latentes y prediabéticos (20) y que la actividad fibrinolítica se ha encontrado baja en la diabetes mellitus sin lesión vascular (1), se ha sugerido la existencia en tales pacientes de un defecto primario en dichas funciones en el que la propia enfermedad de base estaría comprometida. No obstante, debemos señalar que la asociación de hiperlipidemias y actividad fibrinolítica disminuida ha sido planteada por **Mincus** (16); que nosotros (15) hemos podido demostrar que las dislipoproteinemias constituyen un factor de riesgo en la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores; y que **Gromnatsky** (6) ha evidenciado que las hiperbetalipoproteinemias y las catecolaminas son capaces de activar la metamorfosis viscosa de las plaquetas, la tromboplastinogénesis y la trombinogénesis y, a la vez, inhibir la actividad fibrinolítica. Creemos existen justificadas razones para plantearse la necesidad de estudios ulteriores dirigidos a conocer si el comportamiento anormal de la actividad fibrinolítica y de la sensibilidad de las plaquetas a los agentes agregantes en los pacientes diabéticos son o no una consecuencia de los trastornos en el metabolismo de los lípidos que acompañan a la enfermedad. Huelga señalar la repercusión que tendrían tales estudios sobre la estrategia terapéutica. La realización, al propio tiempo, de investigaciones con el objeto de perfeccionar los métodos de diagnóstico y de ensayos clínicos controlados para la evaluación de los agentes fibrinolíticos y antiagregantes en la prevención y control de la macroarteriopatía diabética constituyen deberes impostergables para los investigadores en este campo.

## CONCLUSIONES

1) La actividad fibrinolítica fue significativamente más baja en los pacientes diabéticos con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna o más proximales que en los controles ( $p < 0,01$ ), no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre estos últimos y el grupo de pacientes diabéticos con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie.

2) La sensibilidad de las plaquetas al agente agregante (ADP) fue significativamente más elevada en los pacientes diabéticos con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna o más proximales que en los controles ( $p < 0,01$ ), no apreciándose diferencia estadísticamente significativas entre estos últimos y el grupo de pacientes con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie.

3) La actividad fibrinolítica deprimida y la hiperagregabilidad plaquetaria deben ser consideradas, pues, como factores de riesgo en la progresión de la macroarteriopatía diabética de los miembros inferiores.

4) Se plantea la posibilidad de que tales comportamientos anormales pudieran estar relacionados con los trastornos en el metabolismo de los lípidos que acompañan a la enfermedad de base.

5) Se enfatiza en cuanto a la necesidad de estudios ulteriores dirigidos no sólo a esclarecer la influencia de los lípidos sanguíneos sobre dichos comportamientos sino también a perfeccionar los métodos de diagnóstico y a evaluar el empleo profiláctico de los agentes fibrinolíticos y antiagregantes.

## RESUMEN

Se realiza un estudio dirigido a investigar el comportamiento de la actividad fibrinolítica y de la agregación plaquetaria en controles y en dos grupos de pacientes diabéticos homogenizados según edad, sexo, modo de tratamiento, duración conocida y tipo clínico de la diabetes, uno con macroarteriopatía circunscrita a las arterias del pie y el otro con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna o más proximalmente. Una actividad fibrinolítica baja y una sensibilidad de las plaquetas a la agregación inducida por ADP elevada pudo observarse entre los pacientes diabéticos cuando se les comparó con los grupos controles, pero este comportamiento sólo tuvo significación estadística ( $p < 0,01$ ) en el grupo diabético con macroarteriopatía extendida a las arterias de la pierna. Se concluye que la actividad fibrinolítica baja y la hiperagregabilidad plaquetaria deben ser consideradas como factores de riesgo en la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores. Se comenta acerca de la influencia de las hiperlipidemias en los mencionados comportamientos y se enfatiza en la necesidad de estudios ulteriores.

## AUTHOR'S SUMMARY

A study is made aimed at the investigation of the behavior of fibrinolytic activity and platelet aggregation in controls and in two diabetic patient groups homogenized according to age, sex, mode of treatment, known duration and clinical type of diabetes, one with macroarteriopathy circumscribed to the arteries of the foot and the other with macroarteriopathy extended to the leg arteries or more proximally. Low fibrinolytic activity and enhanced ADP-induced platelet aggregation was observed in diabetic patients when compared with control groups but this behavior was statistically significant ( $p < 0,01$ ) only in the diabetic group with macroarteriopathy extended to the leg arteries. It is concluded that low fibrinolytic activity and platelet hyperaggregability must be considered as risk factors in the progression of diabetic macroarteriopathy of the lower limbs. A comment concerning with the influence of hyperlipidemia in the above-mentioned behaviors is made. The necessity of ulterior investigations is emphasized.

## BIBLIOGRAFIA

1. Almer, L. O.: Low fibrinolytic activity: a cause or a consequence of diabetic angiopathy. «Proceedings of the X International Congress of Angiology», Tokyo, 1976.
2. Born, G. V. R. y Cross, M. J.: The aggregation of blood platelets. «J. Physiol.», 164:178, 1963.
3. Couch, J. R. y Hassanein, R. S.: Platelet aggregability in migraine. «Neurology», 27:843, 1977.
4. Davis, J. W. y cols.: Platelet aggregation: adult-onset diabetes mellitus and coronary artery disease. «J.A.M.A.», 239:732, 1978.
5. Fearnley, G. R.: Phenformin as a fibrinolytic agent. «Postgr. Med. J.», 44:468, 1968.
6. Gromnastsky, N. I.: Role of thrombocytes in the pathogenesis of atherosclerosis. «Kardiologiya», 14:62, 1974.
7. Heath, H. y col.: Platelet adhesiveness and aggregation in relation to diabetic retinopathy. «Diabetologia», 7:308, 1971.
8. Hellem, A. J.: Platelet adhesiveness. «Scand. J. Haematol.», 1:99, 1968.
9. Matsuo, T. y Ohoki, Y.: Analysis of multiple blood factors affecting vascular diseases in diabetes mellitus. «Proceedings of the X International Congress of Angiology», Tokyo, 1976.
10. Mc Cook, J. y cols.: Actividad fibrinolítica y phenformin en el pie diabético. En trámite de publicación: «Rev. Cub. Med.».
11. Mc Cook, J. y cols.: Prevalencia de angiopatías periféricas en la población diabética. Estudio epidemiológico. En trámite de publicación: Rev. «Angiología».



12. **Mc Cook, J.** y cols.: Patrones arteriográficos en la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores. «Rev. Mex. Angiol.», 5:173, 1978.
13. **Mc Cook, J.** y cols.: Arteriografía y pletismografía digital en el estudio de las macroarteriopatías diabéticas de los pies. «Rev. Mex. Angiol.», 5:119, 1978.
14. **Mc Cook, J.** y cols.: Diabetic macroarteriopathy of the lower limbs. An epidemiological study. «Proceedings of the XI World Congress of the International Union of Angiology», Praga, 1978.
15. **Mc Cook, J.** y cols.: Las dislipoproteinemias como factor de riesgo en la progresión de la macroangiopatía diabética de los miembros inferiores. En trámite de publicación: «Rev. Mex. Angiol.».
16. **Mincus, I.:** «Diabetic macro and microangiopathy». I Edición. W. Gruyter, N. York, 1975; pág. 163.
17. **Nilsson, I. M. y Isacson, S.:** Effect of treatment with combined phenformin and ethyloestrenol on the coagulation and fibrinolytic systems. «J. Clin. Pathol.», 125:638, 1972.
18. **O'Malley, B. C.** y cols.: Platelet abnormalities in diabetic peripheral neuropathy. «Lancet», 2:1274, 1975.
19. **Rosing, D. R.** y cols.: Impairment of the diurnal fibrinolytic response in man: effects of aging, type IV hyperlipoproteinemia and coronary artery disease. «Circ. Res.», 32: 752, 1973.
20. **Sagel, J.** y cols.: Increased platelet aggregation in early diabetes mellitus. «Ann. Int. Med.», 82:733, 1975.
21. **Wilcoxon, F.:** «Some rapid approximate statistical procedures». Amer. Cyanamid. Co., Stamford, Conn.; 1949.