



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA: ESTUDIO REALIZADO EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI”

TESIS  
QUE PRESENTA  
DR. ÁLVARO CAMPOS CORTÉS  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
HEMATOLOGÍA



ASESOR:  
DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2008



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.

DOCTORA  
DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.

DOCTOR  
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA UNAM.  
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DOCTOR  
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA UNAM.  
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA  
ASESOR METODOLÓGICO  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN  
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G. "  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Agosto 08, 2007

**PTR 114/2007 HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA: ESTUDIO  
REALIZADO EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIGLO XXI**

**DICTAMEN: APROBADO**

**DR. RAMÓN PANIAGUA SIERRA**  
SECRETARIO DEL COMITÉ LOCAL  
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

*A DIOS POR BRINDARME LA VIDA.*

*A MIS PADRES POR TODO EL AMOR Y CUIDADO QUE ME HAN OTORGADO.*

*A LOS MÉDICOS ESPECIALISTAS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: POR TODAS LAS ENSEÑANZAS BRINDADAS EN MI FORMACIÓN, POR HABERME PERMITIDO SER PARTE DE SU EQUIPO, POR LA GRAN CALIDAD HUMANA QUE TIENEN.*

*AL DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA:*

*POR LA CONFIANZA DEPOSITADA EN MI, POR CREER QUE PUEDO SER UN GRAN MÉDICO Y DIGNO REPRESENTANTE DE SU GRUPO DE ESPECIALISTAS DE HEMATOLOGÍA.*

*AL DR. FERNANDO PEREZ ROCHA:*

*POR BRINDARME SIEMPRE PALABRAS DE ALIENTO, GRACIAS POR SER ASÍ.*

*A LA QUÍMICA SILVIA RAMIREZ PEREZ;*

*POR SU GRAN APOYO PARA ESTE PROYECTO*

*A LA INSTITUCIÓN:*

*POR BRINDARME UN AMPLIO CAMPO DE TRABAJO Y PERMITIRME ATENDER LOS PACIENTES QUE AQUÍ SE ENCUENTRAN, POR EXIGIRME RESPONSABILIDAD QUE IMPACTARÁ EN TODA MI VIDA COMO PERSONA Y COMO ESPECIALISTA.*

## ÍNDICE.

RESUMEN *pp5*

INTRODUCCIÓN *pp8*

JUSTIFICACIÓN *pp21*

OBJETIVOS *pp21*

MATERIAL Y MÉTODO *pp22*

RESULTADOS *pp28*

DISCUSIÓN *pp36*

CONCLUSIONES *pp41*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS *pp43*

ANEXOS *pp45*

## RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** El síndrome de plaquetas pegajosas es una trombofilia hereditaria autosómica dominante, caracterizada por hiperagregación de las plaquetas después de concentraciones bajas de inductores de plaquetas (difosfato de adenosín o epinefrina). Se caracteriza por trombosis arteriales y venosas y se puede manifestar con angina de pecho, infarto agudo al miocardio, accidentes isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares.

**OBJETIVOS:** Determinar la frecuencia de hiperagregabilidad plaquetaria en pacientes jóvenes, quienes han cursado con uno o varios eventos trombóticos arteriales cerebrales por medio de agregometría con epinefrina y ADP. Determinar la frecuencia de hiperagregabilidad plaquetaria en pacientes jóvenes sanos, sin antecedentes de trombosis por medio de agregometría con epinefrina y ADP

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de trombosis arterial cerebral, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión (menores de 45 años, diagnóstico de trombosis única o múltiple, perfil de trombofilia normal y sin antecedentes de enfermedad crónico degenerativa) y 16 sujetos clínicamente sanos como grupo control. Se les realizó agregometría con tres concentraciones de ADP y epinefrina.

**RESULTADOS:** De los 14 pacientes estudiados, 11 resultaron positivos a síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria, representando el 78.57%. El tipo I fue el predominante, representando un 81.81% y el tipo III un 18.18%. De los 16 sujetos clínicamente sanos, ninguno se reportó como positivo a síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria.

**CONCLUSIONES:** El síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria es una trombocitopatía trombofílica caracterizada por un incremento en la agregación plaquetaria in vitro en respuesta a diferentes concentraciones de difosfato de

adenosín y/o epinefrina. En los pacientes incluidos en esta investigación el síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria se presentó en un 78.57%, siendo predominante el tipo I. De los sujetos sanos incluidos en el presente estudio no se encontró evidencia de hiperagregabilidad plaquetaria. No hubo predominio del sexo femenino en los pacientes positivos a hiperagregabilidad plaquetaria.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), difosfato de adenosín (ADP), epinefrina, agregometría.



### **1.-DATOS DEL ALUMNO**

CAMPOS

CORTÉS

ÁLVARO.

50-82-53-13.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

HEMATOLOGÍA.

### **2.- DATOS DEL ASESOR**

MEILLÓN

GARCÍA

LUIS A.

### **3.- DATOS DE LA TESIS.**

“HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA: ESTUDIO REALIZADO EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI”

49 PAGINAS

2008

PTR 114/2007

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

### **ANTECEDENTES DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS.**

Los defectos plaquetarios han sido considerados como posibles inductores de fenómenos de hipercoagulabilidad, pero se ha creído que se trata de patologías muy raras. (1)

Las plaquetas juegan un importante papel en la hemostasia, trombosis y aterosclerosis. En la hemostasia, las plaquetas realizan dos funciones principales, la primera es su habilidad para adherirse y agregarse en sitios de lesión endotelial, llamada hemostasia primaria. La segunda fase se relaciona con la activación en el sitio de la lesión vascular, proporcionan la superficie en la cual los factores del sistema de coagulación se unen. Aunque la fisiopatología del papel de las plaquetas en los trastornos hemorrágicos es bien conocida, no se conoce de la misma forma su mecanismo en la trombosis y aterosclerosis.

La mayoría de los eventos arteriales trombóticos residen en los coágulos formados en los sitios de lesiones ateroscleróticas, aunque otras enfermedades vasculares pueden estar involucradas. La ruptura en la base de las placas ateroscleróticas precipita la formación de trombos. En una hemostasia normal, las plaquetas se adhieren a las fibras de colágena expuestas, se agregan e inician, junto con el factor tisular la activación del sistema de coagulación. Esto conduce a la formación de trombos con oclusión vascular temporal o permanente. La aterosclerosis es el factor más importante para el desarrollo de infarto agudo al miocardio (IAM), angina de pecho, ataque isquémico transitorio (AIT), evento isquémico cerebral agudo y oclusión trombótica arterial periférica permanente o transitoria.

Sin embargo, los trombos arteriales también se encuentran en pacientes a quienes no se les identifica lesiones vasculares. Las células endoteliales regulan la función plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis a través de receptores localizados en la superficie celular o a través de la liberación de sustancias con propiedades

anticoagulantes. Las alteraciones en cualquiera de los mecanismos reguladores pueden conducir a la activación del sistema de hemostasia con trombosis arterial y venoso. (2)

Las enfermedades tromboembólicas son la causa más común de muerte en el mundo occidental. Cientos de personas mueren en los Estados Unidos como consecuencia de tromboembolismos arteriales y venosos. Se puede definir la causa de trombosis en cerca del 80% al 90% de los pacientes, de estos más del 50% de los pacientes tienen un defecto congénito o adquirido de las proteínas de coagulación o plaquetaria como causa del evento trombótico. (3, 4)

Defectos plaquetarios y en las proteínas de la coagulación sanguínea se conoce que acontecen en cerca del 90% de las trombosis venosas sin causa aparente y en cerca del 70% de los eventos isquémicos o trombóticos arteriales sin causa aparente. (5)

La trombosis cerebrovascular ocurre en cerca de 1,500,000 pacientes al año en los Estado Unidos, de éstos, el 66% sufre de muerte o parálisis permanente, al menos 30% tienen un defecto en las proteínas de coagulación o plaquetario como causa de la trombosis. La causa de evento vascular cerebral permanece desconocida en aproximadamente una tercera parte de los pacientes, después de un estudio clínico exhaustivo. (4, 6)

En los últimos años se han identificado varias anormalidades en los factores de coagulación, la mayoría de estos defectos se relacionan con el sistema de inhibición de la cascada de la coagulación, como son antitrombina, proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada (RPCA), y posiblemente cofactor II de heparina y trombomodulina o el sistema fibrinolítico como son el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), activador del plasminógeno tisular (t-PA) y posiblemente activador de plasminógeno tipo urokinasa. También se han implicado la mutación en el gen de la molécula de protrombina, en

hiperhomocisteinemia y la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Se ha sugerido que estos defectos, hereditarios o adquiridos son responsables de un número significativo de eventos trombóticos arteriales y venosos y por lo tanto responsables de una significativa morbilidad y mortalidad, sin embargo se ha observado que los médicos no están familiarizados con estos defectos ya que presentan fallas en el estudio apropiado de estos pacientes así como falla en ofrecer el tratamiento apropiado. Poco es conocido acerca de los defectos plaquetarios que predisponen a trastornos tromboembólicos, sin embargo las plaquetas juegan un papel muy importante en la patogénesis de la trombosis, especialmente en los eventos arteriales. Esto es en parte, debido a la dificultad que existe para analizar la función plaquetaria; las técnicas para analizar la adhesión plaquetaria y particularmente la agregación plaquetaria son prolongadas y caras, además de difíciles de estandarizar. (3, 4)

En 1979, Mcfity A. L. y colaboradores describieron un grupo de pacientes adultos con cuadros de accidentes isquémicos transitorios, en quienes no se había encontrado factores asociados, excepto agregación y adhesividad plaquetaria aumentadas. En 1982 se describió a una mujer de 24 años de edad quien presentó infarto agudo al miocardio con un embarazo de 7 meses. La coronariografía no reveló evidencia de lesiones arterioscleróticas. En 1983, Holliday y Mammen, en la IX Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación General en Phoenix, Arizona, describieron un síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo describieron como “síndrome de plaquetas pegajosas” (SPP). (1,7)

En 1986 Melvyn, Mammen y colaboradores presentaron un estudio realizado en 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales, en quienes encontraron hiperagregabilidad plaquetaria en pruebas realizadas con difosfato de adenosín (ADP) y epinefrina, las cuales resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en comparación con la realizada en 73 controles. (1)

En 1988 se publicó un estudio en el cual se describían pacientes con enfermedad arterial coronaria, ataques isquémicos transitorios y/o infartos cerebrales y neuropatía óptica isquémica idiopática los cuales presentaban una población de plaquetas que mostraban in vitro hiperagregabilidad con ADP y epinefrina además de respuesta aumentada a la superficie de contacto. (8)

En 1995, Mammen publicó un estudio de diez años de experiencia con el SPP, identificado en más de 200 pacientes jóvenes entre 5 y 45 años y sus familias, quienes presentaban trombosis principalmente arteriales y venosas en varios casos, sin factores asociados. Todos mostraban hiperagregabilidad con ADP y/o epinefrina

En los primeros trabajos realizados por Mammen se utilizaron pruebas de microscopía electrónica para poner en evidencia la respuesta de las plaquetas a una superficie de contacto (adhesividad), según la técnica descrita por Barnhart y colaboradores. Con base en esta técnica, en un recuento de 100 plaquetas se clasifican las formas en:

- 1.- Redondas o con mínima modificación en la forma (abortiva) como inactiva.
- 2.- Forma dendrítica como activación intermedia.
- 3.- Alteración extendida y diseminada como máxima activación.

El número de plaquetas que se agregan unas a otras también se cuenta y se expresa en porcentaje.

En los pacientes con SPP usualmente se encuentran hasta 10% de formas redondas o abortivas, 80% de formas dendríticas y 10% de formas diseminadas o extendidas, hasta con un 25% de agregados plaquetarios. En la actualidad esta técnica no se utiliza y el diagnóstico se hace por agregometría.

En 1997, el doctor Rodger Bick publica un estudio realizado en 153 pacientes adultos con cuadros trombóticos referidos al centro clínico de trombosis y

hemostasia de Dallas durante un periodo de dos años, encontrando que del total de trombosis venosas, 14% correspondieron al síndrome de la plaqueta pegajosa y de los eventos arteriales, el 23% correspondían a esta patología.(1)

En el 2005 se reportó un estudio en el cual se analizó la agregación plaquetaria de 359 individuos sanos usando agonistas como ADP, epinefrina, colágeno, péptido relacionado al colágeno y ristocetina y se estudió también la reproducibilidad de los resultados en 27 pacientes con pruebas repetidas al menos en 4 ocasiones. Los sujetos quienes presentaban hiperactividad plaquetaria in vitro a un agonista, presentaban respuestas similares a los otros agonistas sugiriendo que la hiperactividad es una característica global de las plaquetas. La epinefrina y el péptido relacionado al colágeno fueron especialmente confiables y eficientes en detectar la hiperactividad, además de que se encontró que la hiperactividad era mayor en el sexo femenino y se relacionó también con altos niveles de fibrinógeno. (9)

El síndrome de la plaqueta pegajosa (SPP) es una trombocitopatía trombofílica con rasgo autosómico dominante, asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Se caracteriza por hiperagregabilidad plaquetaria en plasma rico en plaquetas a bajas concentraciones de los agonistas difosfato de adenosín (ADP) y epinefrina. (3, 10)

La agregación plaquetaria se ha relacionado con los ciclos circadianos, encontrando un predominio de aparición en las horas de la mañana.

También se ha descrito que este síndrome se puede asociar con otras anomalías congénitas de los mecanismos de anticoagulación, como resistencia a la proteína C activada y deficiencia de proteína S.

Se han descrito muchas patologías que cursan con hiperagregabilidad plaquetaria, como diabetes mellitus, síndrome nefrítico, fibrosis quística y anorexia

nerviosa, entre otras. En otros casos se ha encontrado que los niveles del factor 4 plaquetario (FP4) y tromboxano A2 se encuentran elevados, lo cual sugiere la existencia de mecanismos intrínsecos, probablemente secundarios a activación plaquetaria en la circulación. También es importante tener en cuenta que los defectos congénitos de la lipooxigenasa generan trombosis sin elevación del FP4. (7)

## **PREVALENCIA**

La prevalencia del síndrome de plaquetas pegajosas en la población general se desconoce debido a que los estudios realizados solo se han enfocado a la subpoblación con tromboembolismo. De manera similar, la prevalencia de esta subpoblación no puede ser analizada ya que todos los estudios publicados con un número relevante de participantes solo examinan a una proporción de estos pacientes con trombosis inexplicable. En este grupo particular de pacientes, el SPP se ha visto que es relativamente frecuente. Bick en su estudio de 195 pacientes con eventos de trombosis inexplicada encontró el SPP en un 17.6%. Andersen encontró el SPP en 56 (28%) de 195 pacientes seleccionados con tromboembolismo. Existe un número limitado de estudios relacionados con la prevalencia de los defectos en síndrome de plaquetas pegajosas. En un estudio de Kubisz et al. se encontró trombosis arterial en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes con SPP (el infarto cerebral y el síndrome coronario se presentó en al menos dos tercios de los eventos arteriales), mientras que el tromboembolismo venoso se observó en solo 34.4%. En un pequeño grupo de individuos seleccionados con probable trombofilia hereditaria (trombosis arterial y venosa, edad menor de 40 años, historia familiar de trombosis, trombosis idiopática recurrente sin factores de riesgo protrombóticos conocidos, trombosis en sitios vasculares inusuales, la agregometría detectó hiperactividad a diluciones bajas de agonistas en 6 de 10 individuos. (10, 11)

Desde la primera descripción de este síndrome a inicio de los 80, varios autores han publicado sus experiencias con el síndrome. En las bases de datos de la literatura médica existen reportes que incluyen estudios no aleatorizados y reportes de casos, algunos estudios retrospectivos y pocos analizan más de 20 pacientes.

La mayoría de los estudios fueron realizados en raza blanca por lo que las conclusiones que se han emitido en relación a este síndrome pertenecen a esta población en particular. (10)

Algunos autores opinan que el SPP es responsable del 20% de las trombosis arteriales inexplicables y del 13% de las venosas en las que no es posible identificar la causa. (12)

Según el tipo de hiperagregabilidad que presentan las plaquetas a difosfato de adenosín (ADP) y epinefrina, se menciona que el tipo II (hiperagregabilidad con epinefrina) es el más común, seguido por el tipo I (hiperagregabilidad con ADP y epinefrina) mientras que el tipo III (hiperagregabilidad solo con ADP) es raro. En una publicación por Kubisz et al. se menciona que el tipo I se encontró en un 30%, el tipo II en un 69.3% y el tipo III en un 0.7%. (10)

En un estudio realizado en México donde se incluyeron 967 pacientes con trombosis, 525 de tipo arterial y 442 venosas, de estos individuos, 25 presentaron hiperagregabilidad plaquetaria, 17 (68%) correspondieron al tipo I, tres (12%) al tipo II y cinco (20%) al tipo III. La prevalencia del SPP correspondió al 2.58 de los pacientes con trombosis en un periodo de seis años. El SPP ocurrió con una frecuencia de 30.6% en los eventos venosos y 60% en los arteriales. Otro estudio realizado en población mexicana, de 22 pacientes diagnosticados con SPP, 12 correspondieron al tipo I, 4 al tipo II y 6 al tipo III. (10, 13)



En un estudio realizado en México se identificó el fenotipo del SPP como la segunda causa más frecuente de condición trombofílica, solo superada por la mutación C677T del gen de la 5,10-metilen-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR). Estudios realizados en México reportan que 60% de los individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria tienen SPP concomitante. (14, 12)

La prevalencia del SPP en la población general no ha sido estudiada. En el subgrupo de individuos con cuadro clínico sugestivo de trombofilia primaria se reduce a la mitad de los pacientes que muestran hiperagregabilidad plaquetaria. (11)

## **ETIOLOGÍA**

El SPP es considerado una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante. Sin embargo aunque el fenotipo de presentación familiar está claro, la causa genética exacta no se ha encontrado. Debido a que el papel de las plaquetas en el coagulo requiere de varias glicoproteínas, la mutación en los genes que codifican para varias proteínas plaquetarias podrían participar en el defecto genético de la agregación. (10)

Las plaquetas humanas expresan ambos receptores adrenérgicos y dopaminérgicos que están influenciados por diferentes catecolaminas, no se han detectado anomalías definidas en estos receptores. Recientemente Kubisz et al. reportó cuatro haplotipos en el gen de la glicoproteína 6, los cuales pueden estar asociados con la hiperagregabilidad plaquetaria en el SPP. El polimorfismo de la glicoproteína IIIa PLA1/A2 no está asociado con el fenotipo del SPP y el polimorfismo del gen 6 (Gas6) del bloqueo específico de crecimiento se ha implicado en la formación de trombo. (11)

La Gas6 está presente en los gránulos alfa de las plaquetas y pertenece a la familia de proteínas dependientes de vitamina k. Se ha documentado que amplifica la función plaquetaria y tiene un papel importante en la trombosis. (15)

Se realizó un estudio del fenotipo del SPP en familiares de pacientes sintomáticos con SPP y en las nueve familias estudiadas al menos 3 miembros fueron positivos al SPP, concluyendo que los hallazgos se relacionaban con lo mencionado en la literatura. (16)

#### Características clínicas específicas del SPP

- Adultos jóvenes (<40 años), típicamente sin factores de riesgo conocidos
- Mujeres embarazadas frecuentemente afectadas; asociación con síndrome de pérdida fetal
- A menudo trombosis en sitios no comunes o atípicos (venas retinianas, senos cerebrales)
- Trombosis arterial (mas frecuente) y venosa
- Trombosis nueva o recurrente durante adecuado tratamiento de anti coagulación
- Historia familiar positiva para trombosis con ambos géneros afectados. (10)

#### **DIAGNÓSTICO**

La medición de la agregación de las plaquetas o agregometría plaquetaria fue descrita en 1962 por Born como una técnica para estimar la cinética de la agregación de las plaquetas por medio de turbidometría (medición de la turbidez o densidad óptica). El método se convirtió de manera rápida en el patrón de referencia para el estudio de la función plaquetaria. En la actualidad existen dos métodos diferentes para el estudio de la agregación plaquetaria: el método óptico

original con plasma rico en plaquetas y el método de impedancia con sangre completa.

La agregación de plasma rico en plaquetas por método óptico tiene varias limitaciones inherentes; consume tiempo, es laborioso y complejo, por lo que requiere un equipo humano bien adiestrado y con experiencia en la realización de la técnica. (17)

El diagnóstico se fundamenta en la demostración de la hiperagregabilidad mediante pruebas de agregometría. Sin embargo, se sabe que estas pruebas se han diseñado especialmente para la demostración de los defectos en la agregación y no para la respuesta plaquetaria aumentada. Además son conocidas las dificultades de estandarización de las pruebas. Uno de los sistemas más recientes de análisis de la función plaquetaria, el PFA-100, se ha considerado como uno de los más seguros. En todos los pacientes con SPP, las pruebas de agregación con colágeno, ácido araquidónico y ristocetina son normales. Las pruebas con epinefrina se realizan con plasma rico en plaquetas y epinefrina a concentraciones de 11, 1.1 y 0.6  $\mu\text{M}/\text{ml}$ . Las pruebas con ADP se realizan con concentraciones de 2.3, 1.2 y 0.6  $\mu\text{M}/\text{ml}$ . La agregación se expresa en porcentaje de transmisión de la luz; 100% es agregación completa y 0% ausencia de agregación. En los pacientes normales, al diluir la epinefrina y el ADP, las curvas muestran disminución de la agregación, mientras que en el paciente que presenta el SPP, las curvas de la agregación permanecen elevadas. Se deben descartar las patologías ya descritas que aumenten la agregación plaquetaria. (7)

Para el procedimiento de la evaluación del SPP se ha usado el método descrito por Mammen, el cual consiste en lo siguiente; la sangre se obtiene entre las 08:30 y 10:30 am por venopunción usando una aguja de mariposa del No. 19 o 21, después de la venopunción el torniquete se retira y se descartan los primeros 5 ml, entonces se aspiran 18 ml de sangre en una jeringa de 20 ml conteniendo 2 ml de solución de citrato de sodio al 3.8%; la sangre anticoagulada se centrifuga

10 minutos a 100 Gys a temperatura ambiente para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP). Para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP) se centrifuga el resto de sangre anticoagulada 10 minutos a 2000 Gys. Para la agregación el PRP se ajusta a  $200 \times 10^9/L$  plaquetas con PPP. La agregación plaquetaria se mide en un agregómetro (Chrono Log Corporation, Havertown, PA, U.S.A) empleando la técnica original de Born y Cross. Los cambios en la densidad óptica se registran en un Chrono Log (modelo 703). La temperatura debe estar a  $37^\circ C$ , con rotación del imán constante a 1000 rpm, La agregación se induce por tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58  $\mu M$ ) y tres concentraciones de epinefrina (11, 1.1, y 0.55  $\mu M$ ) (concentración final en la cubeta con PRP). La concentración máxima se expresa en 100%. Se estudian controles normales para cada caso. Los resultados anormales para la agregación plaquetaria con las tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58  $\mu M$ ) son por arriba de 55, 36 y 12%, respectivamente, en tanto que para epinefrina (11, 1.1 y 0.55  $\mu M$ ) son por arriba de 80, 27 y 20% también respectivamente. (18)

En los cuadros agudos de trombosis arteriales o venosas se han encontrado fenómenos de hiperagregabilidad, los cuales podrían ser consecuencia de activación del sistema hemostático. Por esta razón, las pruebas mencionadas se deben realizar o repetir cuatro a nueve meses después del evento.

#### Criterios diagnósticos

Se consideran tres tipos diferentes del SPP;

Tipo I; Hiperagregabilidad tanto con epinefrina como con ADP.

Tipo II; Hiperagregabilidad solamente con epinefrina.

Tipo III; Hiperagregabilidad solamente con ADP.

Diagnóstico sugestivo: Hiperagregabilidad con solo una concentración de un reactivo e historia de trombosis. El diagnóstico se confirma si al repetir la prueba se corrobora la misma anormalidad.

Diagnostico confirmado: Historia de trombosis e hiperagregabilidad con dos concentraciones de un reactivo, o historia de trombosis e hiperagregabilidad con

una concentración de ambos reactivos, o historia de trombosis e hiperagregabilidad con una concentración de un solo reactivo, si al repetir la prueba se confirma el mismo resultado.

Una circunstancia de mucho valor es la hiperagregabilidad en las pruebas de agregación de los padres, hermanos o familiares asintomáticos o con antecedentes de trombosis.

El SPP se debe sospechar en pacientes en quienes a pesar de estar bajo anticoagulación oral presentan recurrencias del evento trombótico. Las pruebas deben realizarse por lo menos dos semanas después de haber suspendido cualquier medicamento que altere la función plaquetaria.

Recomendaciones.

Las pruebas se deben realizar en más de una oportunidad, con resultados similares.

Los hallazgos de laboratorio deben desaparecer durante el tratamiento con ácido acetil salicílico (ASA).

Los hallazgos deben reaparecer cuando se repitan las pruebas al suspender el ASA por lo menos con 15 días de anticipación.

Se debe establecer un patrón familiar mediante pruebas realizadas a padres, hermanos y otros familiares.

Se deben realizar todas las demás pruebas de hipercoagulabilidad, por lo menos las más frecuentes descritas.

Si las pruebas se han efectuado durante el evento agudo, se deben repetir luego de cuatro a nueve meses después de suspendido el ASA por lo menos 15 días antes. (7)

Los factores clave que han causado controversia en el diagnóstico del SPP son los siguientes: la concentración de los agonistas no está estandarizada y no hay un consenso en el porcentaje de la agregación plaquetaria por encima de la cual

la prueba debería ser considerada como positiva y hasta ahora no hay un blanco molecular que explique la hiperagregabilidad plaquetaria, siendo esta razón por lo que solo pocos grupos de investigación hayan aceptado a esta entidad como una verdadera entidad trombofílica. (11,19)

## **TRATAMIENTO.**

Los estudios han demostrado que los medicamentos antiplaquetarios son eficientes como tratamiento y profilaxis del tromboembolismo en pacientes con SPP. (10)

El tratamiento de elección es con ácido acetilsalicílico, se utilizan dosis de 80-100 mg diarios con normalización del patrón hiperagregable en la inmensa mayoría de los casos y con mejoría de la sintomatología. El efecto antiagregante plaquetario se debe a su capacidad como donante del grupo acetilo a la membrana plaquetaria y a la inhibición irreversible de la enzima ciclooxigenasa. Inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa, y esto a su vez la formación de los precursores de las prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. Aunque la mayoría de sus efectos terapéuticos puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en diferentes tejidos.

El clorhidrato de ticlopidina es un antiagregante plaquetario específico. Se utilizan dosis de 250-500mg/día.

Debe evitarse el uso concomitante de salicilatos, AINES, anticoagulantes orales y heparinas, porque aumentan el riesgo hemorrágico. (7, 10)

## **2.- JUSTIFICACIÓN**

El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP) es un desorden plaquetario autosómico dominante asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Se caracteriza por hiperagregabilidad plaquetaria en plasma rico en plaquetas con difosfato de adenosín (ADP) y epinefrina. En la población se ha descrito que este trastorno se presenta hasta en un 48% de pacientes quienes presentan antecedentes de eventos de trombosis a temprana edad. Es importante determinar la utilidad de estudios seguros y confiables como la agregometría para detectar alteraciones en la agregabilidad plaquetaria, tanto en pacientes con trombosis previas con perfil de trombofilia normal que nos pueden orientar al diagnóstico, como en pacientes sanos en quienes se puede identificar en forma temprana la predisposición a desarrollar trombosis.

## **3.- HIPÓTESIS.**

A) El síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria se presenta en más del 30% de pacientes jóvenes quienes han cursado con eventos trombóticos cerebrales arteriales

B) El Síndrome de hiperagregabilidad plaquetaria predomina en el sexo femenino

## **4.- OBJETIVOS.**

Determinar la frecuencia de hiperagregabilidad plaquetaria en pacientes jóvenes, quienes han cursado con uno o varios eventos trombóticos arteriales cerebrales por medio de agregometría con epinefrina y ADP.

Determinar la frecuencia de hiperagregabilidad plaquetaria en pacientes jóvenes sanos, sin antecedentes de trombosis por medio de agregometría con epinefrina y ADP.

## **5.- MATERIAL Y MÉTODO.**

### **A) DISEÑO DEL ESTUDIO**

- i. Estudio comparativo en una cohorte prospectiva.

### **B) UNIVERSO DE TRABAJO**

- i. Pacientes jóvenes mayores de 16 años y menores de 45 años, con diagnóstico de trombosis arterial cerebral, única o múltiple, con estudio de trombofilia normal en el Servicio de Laboratorio de Hematología Especial, sección de Coagulación Especial.
- ii. Pacientes jóvenes mayores de 16 años y menores de 45 años, sin antecedentes de enfermedades crónico degenerativas, quienes formarán el grupo control.

### **C) DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

- i. Variables independientes
- ii. Trombosis arterial cerebral
- iii. Variables dependientes
  - 1.- Edad
- iv. Otras variables
  - 1.- Sexo
  - 2.- Extensión de la trombosis al diagnóstico

### **D) SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **a. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **i. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes mayores de 16 años y menores de 45 años



2. Diagnóstico de trombosis arterial cerebral única o múltiple demostrado por estudios de imagen como Tomografía Computarizada o Imagen por Resonancia Magnética y/o angiografía y con estudio de perfil de trombofilia normal
3. Pacientes sin antecedentes de enfermedades crónico degenerativas y sin haber presentado trombosis previas para el grupo control.

## **ii. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Pacientes con diagnóstico de trombosis arterial cerebral única o múltiple, en quienes se hayan detectado alteración en el perfil de trombofilia.
2. Pacientes que por indicación médica no puedan suspender terapia con antiagregantes plaquetarios 10 días antes de la realización de la prueba de agregometría.

## **iii. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes que no aceptan realizarse prueba de agregometría.
2. Pacientes que durante el estudio presenten datos de nueva trombosis.

## **E) PROCEDIMIENTOS**

- i. Se procederá a realizar pruebas de agregometría con ADP y epinefrina a pacientes jóvenes mayores de 16 años y menores de 45 años, con diagnóstico previo de trombosis arterial cerebral única o múltiple

- ii. Se realizará agregometría con ADP y epinefrina a pacientes jóvenes mayores de 16 años y menores de 45 años, sin antecedentes previo de trombosis, que formaran el grupo control
- iii. Técnica de laboratorio; Agregación Plaquetaria (para el diagnóstico del Síndrome de las Plaquetas Pegajosas)

## **F) MATERIAL**

- a. Tubos VACUTAINER\* con citrato de sodio al 3.8%.
- b. Tubos de plástico, para 10ml.
- c. Pipetas automáticas de diferentes capacidades, con puntas recambiables
- d. Gradilla
- e. Cubetas de vidrio siliconadas
- f. Barras agitadoras
  - i. INSTRUMENTOS
    - 1. Centrifuga no refrigerada
    - 2. Agregómetro óptico ( AGRO/LINK CA 560 CHRONO-LOG) con software
  - ii. REACTIVOS
    - i. ADP (Sigma, catálogo No 885-3) reconstituir con 1mL de agua destilada o desionizada dejándolo reposar 15 minutos.
    - ii. Epinefrina (Sigma, catálogo No885-5) reconstituir con 1 mL de agua destilada o desionizada dejándola reposar durante 15 minutos protegiéndola de la luz.
    - iii. Diluciones de los reactivos:

Se realizaran diluciones de los dos agonistas con las siguientes concentraciones:  
ADP: 1µg, 0.5µg, 0.25µg/50µL.  
EPINEFRINA: 11µM, 1.1 µM, 0.5µM / L

## ii. Toma de muestra

1. Para el estudio de agregación plaquetaria es fundamental que el paciente no tome medicamentos que contengan aspirina desde 10 días previos al estudio, además debe presentarse con un ayuno de más de 8 horas. Se tomarán 6 tubos VACUTAINER \* con citrato sódico al 3.8 %, en una relación 9:1 con respecto a la sangre. Para el control de la agregación plaquetaria se utiliza un testigo (pool 10 donadores). La muestra del paciente y el pool se trata con las mismas condiciones y procedimientos. Asimismo cada control o paciente, una vez constatada alguna anormalidad, deberá ser estudiado, por lo menos una vez más en días diferentes. Debido a que las plaquetas necesitan ser metabólicamente activas, deberá realizarse el ensayo de agregación dentro de las primeras 4 horas después de la extracción de la sangre.

## iii. Procedimiento

1. Centrifugar la muestra a 1000 rpm durante 10 min. a una temperatura de 21-22°C, para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP), separar el PRP con una pipeta automática y colocarla en tubo de plástico.
2. El remanente de sangre se centrifuga a 3500 rpm a una temperatura de 4° C por 15 min. Para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP).
3. Separar el PPP con una pipeta automática y colocarlo en un tubo de plástico con tapón.
4. Se realiza el recuento de plaquetas en PRP, y realizar un ajuste para obtener una concentración del mismo a 200,000/mm<sup>3</sup>, con el PPP para obtener 5mL de plasma ajustado. Se realiza un ajuste de plaquetas con PPP con la siguiente fórmula:
5.  $C_1 V_1 = C_2 V_2$  se despeja  $V_1$   $V_1 = C_2 V_2 / C_1$   
PRP mL =  $\frac{200,000/\text{mm}^3 \times 5\text{mL}}{\text{N}^\circ. \text{ de plaquetas}/\text{mm}^3}$

Plasma ajustado = PRP mL + PPP mL

6. En el siguiente orden se enciende el Agregómetro, la interfase, el CPU y el monitor, y se espera a que el Agregómetro llegue a 37° C y regular la velocidad de agitación a 1000rpm.
7. Se colocan 450 µL de PRP ajustado en tantas cubetas como pruebas a realizar, conteniendo una barra de agitación.
8. En una cubeta se coloca 500µL de PPP el cual servirá como blanco. En el canal 1 se coloca el PRP ajustado y PPP del paciente, y en el canal 2 el PRP ajustado y PPP del pool.
9. Al iniciar el ensayo se da línea basal y automáticamente el equipo ajusta la densidad óptica a 0% para PRP y 100% para PPP; durante un minuto se observa, si se presentaba agregación espontánea, a continuación agregar 50µL del agonista. Se observa durante 7 min. la curva de agregación.
10. Los agonistas se adicionan en el siguiente orden, comenzando desde la más concentrada hasta la más diluida.

#### iv. CORRIMIENTO DE LA PRUEBA

##### 1. AGREGÓMETRO

Test Procedure (seleccionar el agonista)

Run test (identificación de la muestra)

En un tubo adicionar 450ul de PRP (0%) con un imán y colocarlo en la celda superior del equipo

En un segundo tubo adicionar 450ul de PPP (100%) y colocarlo en la celda inferior del agregómetro.

OK (iniciar la prueba)

Presionar el boton SET BASE LINES (línea del 0 al 1000 %)

Observar 1 minuto si hay agregación espontánea

Adicionar el agonista

Observar la agregación durante 5 o 7 minutos

STOP TEST

RESTAR TEST ( solamente cuando hay un error, reinicia a partir del punto 3 con Run Test)

Edit ( calcular el porcentaje de agregación )

Compute slope amplitude OK

File Save

Print Report.

## v. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Los valores de la agregación plaquetaria están reportados como medianas y rangos debido a su comportamiento no normal. Los valores de corte se obtuvieron utilizando el percentil 5 y 95. Para obtener la diferencia entre grupos se utilizó una U Mann-Whitney para las pruebas con los dos agonistas en las tres diferentes concentraciones utilizadas. Los resultados fueron analizados utilizando el programa Sigma Stat version 3.5 (Systat software, Point Richmond, CA, USA).

## 6.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO

### A. Recursos humanos

a. Pacientes jóvenes con diagnóstico previo de trombosis arterial cerebral, única o múltiple, por medio de estudio de imagen por Tomografía computarizada, Resonancia magnética y/o angiografía, con estudio de perfil de trombofilia normal

b. Pacientes jóvenes sin antecedente previo de trombosis

c. Químicos responsables del laboratorio de hematología especial, sección de coagulación especial del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### B. Recursos materiales

a. Epinefrina y ADP

b. Agregómetro del laboratorio de Hematología especial sección de coagulación especial

## 7.- RESULTADOS.

### *Datos demográficos.*

Se estudiaron un total de 14 pacientes diagnosticados con trombosis arterial cerebral (TAC), los cuales cumplieron con los criterios de inclusión (< 45 años, con diagnóstico de trombosis única o múltiple, perfil de trombofilia normal y sin antecedentes de enfermedad crónica degenerativa) y 16 sujetos clínicamente sanos como grupo control. Los datos demográficos de los pacientes y controles se detallan en la TABLA 1. Se utilizó una t-student para determinar si había una diferencia significativa entre la edad de los grupos estudiados, encontrando un p no significativa (p=0.506), por lo tanto los grupos son iguales y comparables para esta variable.

**TABLA 1.** Características generales del grupo de pacientes con trombosis arterial cerebral y el grupo control.

| <b>Variables</b>   | <b>Pacientes con<br/>TAC</b> | <b>Controles</b> | <b>p</b>    |
|--------------------|------------------------------|------------------|-------------|
| <b>Edad (años)</b> | 34 ± 6                       | 32 ± 6           | 0.506 (pNS) |
| <b>Genero</b>      | M=6 F=8                      | M=12 F=4         |             |
| <b>N</b>           | 14                           | 16               |             |

**TAC=** Trombosis arterial cerebral, **pNS=** p no significativa.

*Valores de corte de la agregación plaquetaria con las diferentes concentraciones de los agonistas ADP y epinefrina.*

Con los resultados obtenidos del grupo control, se realizaron los cálculos para obtener valores de corte de las pruebas de agregación plaquetaria con los dos agonistas con las diferentes concentraciones. Debido al comportamiento no

normal de los datos se obtuvieron el percentil 5 para el límite inferior y el percentil 95 para el superior. En la tabla 2 se muestran los valores de corte.

**TABLA 2.** Valores de corte de la prueba de agregación plaquetaria obtenidas del grupo control inducidas a diferentes concentraciones de los agonistas ADP y Epinefrina.

| <b>Agonista</b>   | <b>Percentil 5</b>                   | <b>Percentil 95</b> |
|-------------------|--------------------------------------|---------------------|
| <b>ADP</b>        | <b>(% de agregación plaquetaria)</b> |                     |
| <b>1 µg</b>       | 25                                   | 91                  |
| <b>0.5 µg</b>     | 10                                   | 49                  |
| <b>0.25 µg</b>    | 2                                    | 22                  |
| <b>Epinefrina</b> |                                      |                     |
| <b>11 µmol</b>    | 12                                   | 99                  |
| <b>1.1 µmol</b>   | 5                                    | 34                  |
| <b>0.55 µmol</b>  | 1                                    | 17                  |

Se diagnosticaron de acuerdo a los valores de corte obtenidos, 11 pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria, este dato corresponde al 78.57% del total de pacientes incluidos en el estudio. Ningún sujeto del grupo control se diagnosticó con SPP. La mayoría de los pacientes diagnosticados con SPP presenta la del tipo I. Todos los pacientes del sexo femenino positivos a hiperagregabilidad plaquetaria presentaron SPP del tipo I.

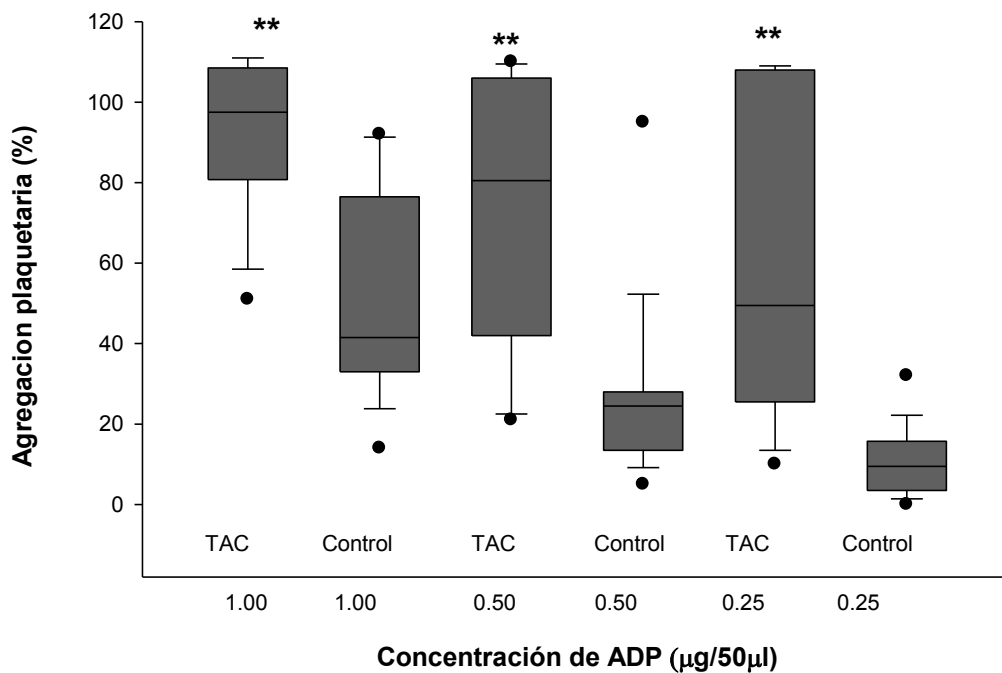
**TABLA 3.** Pacientes del grupo con trombosis arterial cerebral que presentaron síndrome de las plaquetas pegajosas así como el tipo de SPP.

| <b>Paciente</b>  | <b>Tipo de SPP</b> |
|------------------|--------------------|
| <b>Sexo/edad</b> |                    |
| <b>F/29</b>      | I                  |
| <b>M/34</b>      | I                  |
| <b>F/31</b>      | I                  |
| <b>M/28</b>      | I                  |
| <b>M/28</b>      | III                |
| <b>F/38</b>      | I                  |
| <b>M/34</b>      | I                  |
| <b>F/30</b>      | I                  |
| <b>M/36</b>      | III                |
| <b>M/43</b>      | I                  |
| <b>F/22</b>      | I                  |

*Resultados de la agregación plaquetaria inducida por el agonista de ADP a tres diferentes concentraciones*

En la figura 2 se muestran las medianas (Md) de los resultados obtenidos expresados en porciento de agregación plaquetaria para las tres diferentes concentraciones del agonista ADP utilizados (1 µg/50ml, 0.50 µg/50ml, 0.25 µg/50ml). Para obtener la significancia estadística entre grupos se utilizó un análisis no paramétrico debido al comportamiento no normal de las variables, se utilizó una U-Mann-Whitney, con un nivel de significancia límite de  $p \leq 0.05$ . Se observa que los valores de agregación plaquetaria son estadísticamente más elevadas para el grupo de pacientes con trombosis arterial cerebral (TAC) comparadas con el grupo control (Control) \*\*  $p \leq 0.001$ , en las tres concentraciones del agonista de ADP probadas.



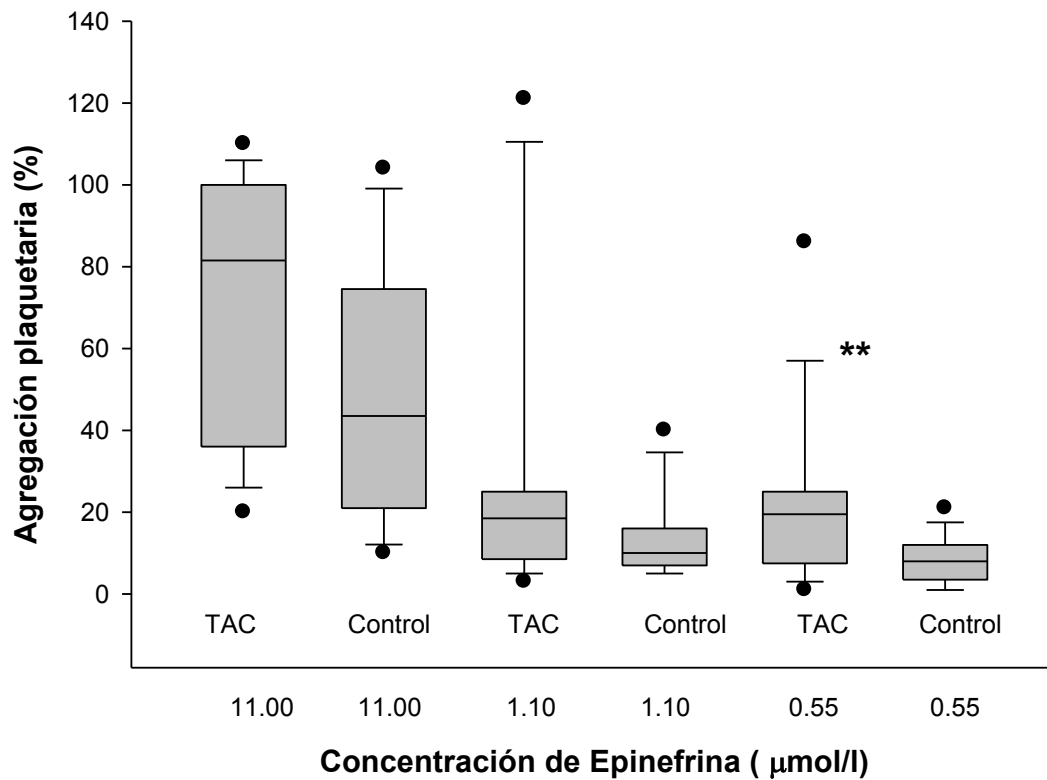


**Figura 1. Resultados de la agregación plaquetaria inducida por diferentes concentraciones de ADP en el grupo de pacientes con trombosis arterial cerebral vs el grupo control.**

\*\* Diferencia significativa de la agregación plaquetaria de los pacientes con trombosis arterial cerebral comparada con el grupo control ( $p \leq 0.001$ ). El plasma rico en plaquetas de los pacientes y del grupo control fueron tratados con tres diferentes concentraciones del agonista ADP (1 µg/50ml, 0.50 µg/50ml, 0.25 µg/50ml) y en las mismas condiciones para obtener los resultados de la agregación plaquetaria. Los resultados están reportados en porcentaje de agregación plaquetaria. **TAC**= Trombosis arterial cerebral. **Control**= grupo control

*Resultados de la agregación plaquetaria inducida por el agonista epinefrina con tres diferentes concentraciones.*

Las medianas de los resultados obtenidos expresados en porciento de agregación plaquetaria para las tres diferentes concentraciones (11  $\mu\text{mol/l}$ , 1.1  $\mu\text{mol/l}$ , 0.55  $\mu\text{mol/l}$ ) del agonista epinefrina utilizadas, se detallan en la figura 2. El análisis estadístico se realizó mediante una U Mann-Whitney con un valor de significancia límite de  $p \leq 0.05$ . El comportamiento de la agregación plaquetaria del grupo de estudio inducida por las dos primeras concentraciones (11  $\mu\text{mol/l}$ , 1.1  $\mu\text{mol/l}$ ) no fueron estadísticamente significativas comparadas con el grupo control.

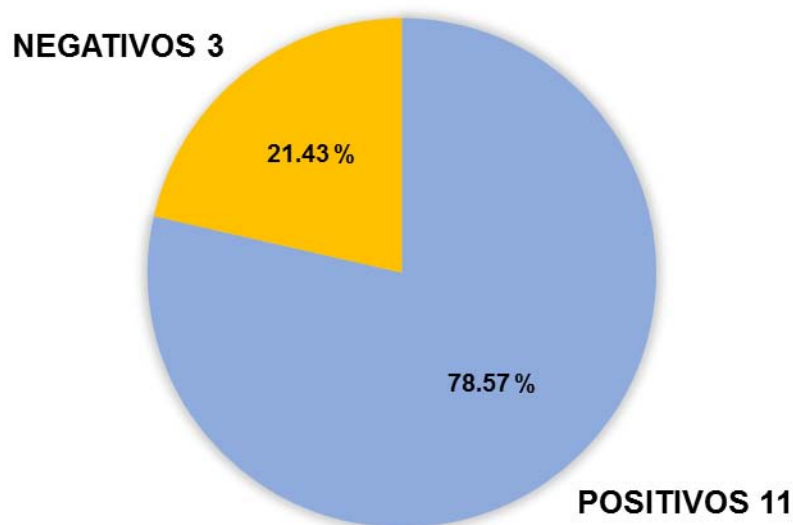


**Figura 2. Resultados de la agregación plaquetaria inducida por diferentes concentraciones de epinefrina en el grupo de pacientes con trombosis arterial cerebral vs el grupo control.**

\*\* Diferencia significativa de la agregación plaquetaria inducida por Epinefrina a una concentración de 0.50  $\mu\text{mol/l}$  en los pacientes con trombosis arterial cerebral comparada con el grupo control ( $p= 0.017$ ). El plasma rico en plaquetas de los pacientes y del grupo control fueron tratados con tres diferentes concentraciones del agonista Epinefrina (11  $\mu\text{mol/l}$ , 1.1  $\mu\text{mol/l}$ , 0.50  $\mu\text{mol/l}$ ) y en las mismas condiciones para obtener los resultados de la agregación plaquetaria. Los resultados están reportados en porcentaje de agregación plaquetaria. **TAC=** Trombosis arterial cerebral. **Control=** grupo control

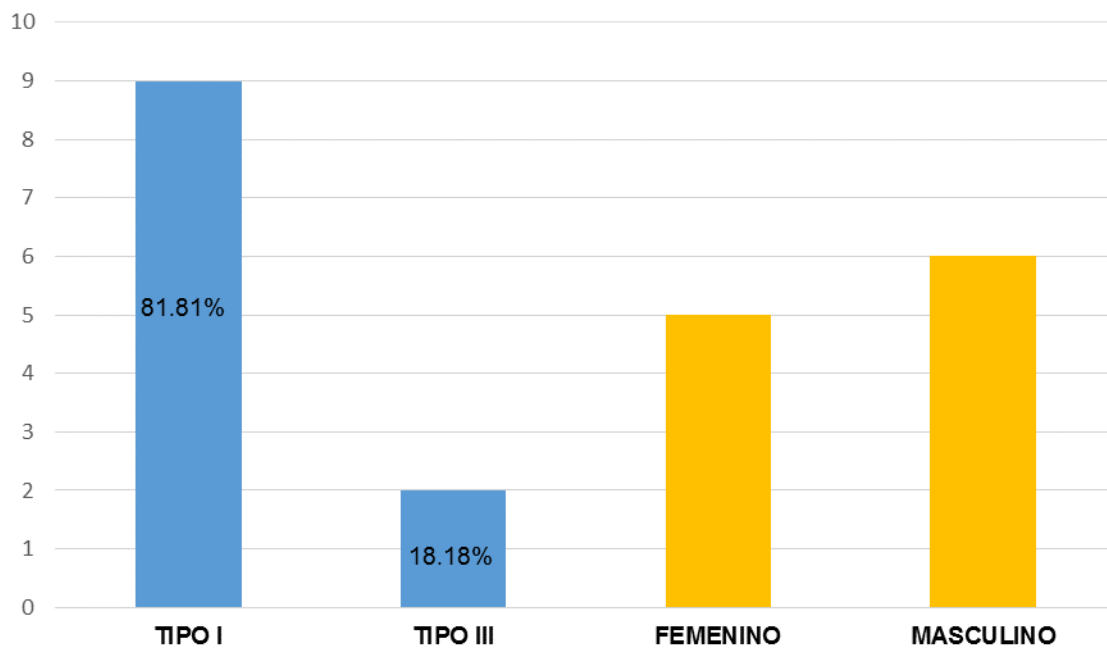
**Figura 3. Resultados de los 14 pacientes con trombosis arterial cerebral sometidos a la prueba de agregación plaquetaria.**

Se determinó hiperagregabilidad plaquetaria en 11 de los 14 pacientes estudiados, que representa el 78.57%.



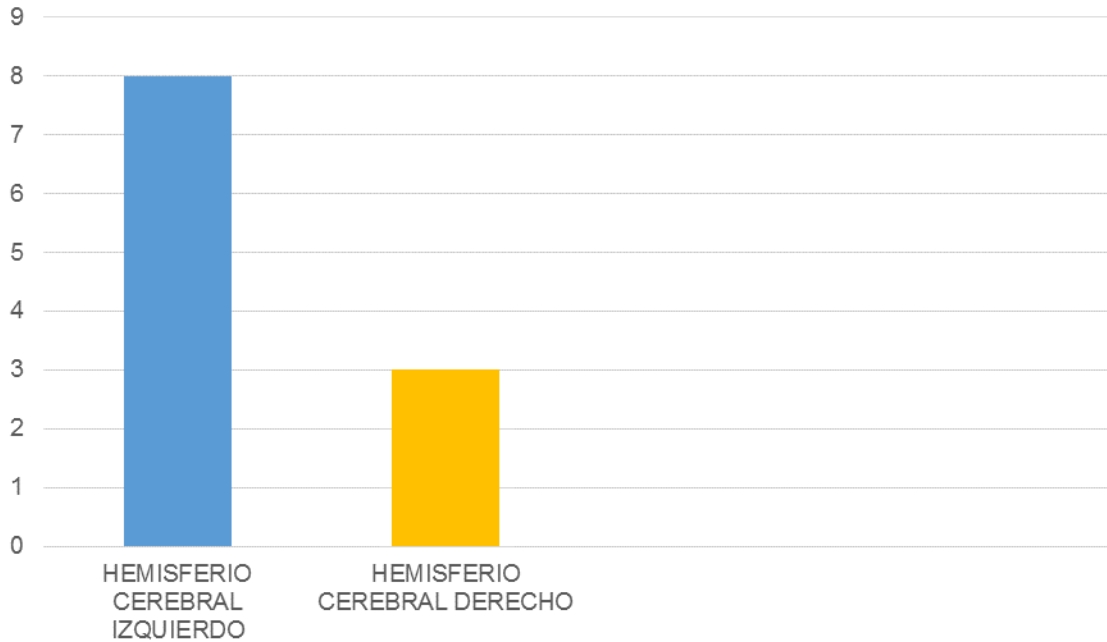
**Figura 4. Resultados de los pacientes positivos a hiperagregabilidad plaquetaria de acuerdo al tipo de síndrome de plaquetas pegajosas y sexo.**

De los 11 pacientes positivos a hiperagregabilidad plaquetaria, el SPP tipo I se presentó en 9 pacientes y el tipo III en 2 pacientes (81.81% y 18.18%, respectivamente). 5 pertenecen al género femenino y 6 al género masculino.



**Figura 5. Resultados de los pacientes con SPP y la distribución de la trombosis en el hemisferio cerebral.**

De los pacientes con SPP, 8 presentaron la trombosis en el hemisferio cerebral izquierdo y 3 en el hemisferio cerebral derecho.



De los 11 pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria, 4 presentaban antecedentes familiares de trombosis, 2 de infarto agudo al miocardio y 2 de evento vascular cerebral, 1 de línea directa o segundo grado y 3 de línea colateral o transversa, 5 presentaban sobrepeso (definido como índice de masa corporal igual o superior a 25 según la Organización Mundial de la Salud).

## DISCUSIÓN

La trombosis es la obstrucción local del flujo de sangre en algún vaso sanguíneo arterial o venoso. Las trombososis no tienen un origen único que pueda explicar por completo el fenómeno, tiene un origen diverso donde confluyen múltiples factores, hereditarios o adquiridos.

Los factores más importantes en la fisiopatología de la trombosis arterial son la lesión endotelial y la activación plaquetaria.

Las trombofilias consisten en un grupo de trastornos clínicos asociados con un aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos. Los individuos afectados tienen mayor tendencia para el desarrollo de trombosis en relación al resto de la población general.

Se ha sugerido que los defectos hereditarios son responsables de un número significativo de eventos trombóticos arteriales y venosos y por lo tanto responsables de una significativa morbilidad y mortalidad, sin embargo se ha observado que los médicos no están familiarizados con estos defectos ya que presentan fallas en el estudio apropiado de estos pacientes así como falla en ofrecer el tratamiento apropiado. Poco es conocido acerca de los defectos plaquetarios que predisponen a trastornos tromboembólicos, sin embargo las plaquetas juegan un papel muy importante en la patogénesis de la trombosis, especialmente en los eventos arteriales. Esto es en parte, debido a la dificultad que existe para analizar la función plaquetaria; las técnicas para analizar la adhesión plaquetaria y particularmente la agregación plaquetaria son prolongadas y costosas, además de difíciles de estandarizar.

El síndrome de plaquetas pegajosas es una trombofilia hereditaria, autosómica dominante y se caracteriza por hiperagregación de las plaquetas después de

concentraciones bajas de inductores de las plaquetas como son difosfato de adenosín y epinefrina.

El cuadro clínico se caracteriza por presentar tendencia a fenómenos vasoclusivos, arteriales y venosos, que se puede manifestar con angina de pecho, infarto agudo al miocardio, accidentes isquémicos transitorios, accidentes cerebrovasculares, trombosis retiniana, pérdida recurrente del embarazo, trombosis de arterias periféricas y trombosis venosas, frecuentemente recurrente bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

El mecanismo patogénico no se conoce, su existencia solo puede determinarse por las pruebas de agregación plaquetaria. Algunos autores mencionan que es responsable del 20% de las trombosis arteriales y del 13% de las venosas en las que no es posible identificar la causa.

A través de los años, varios estudios se han enfocado en la etiología y en la patogénesis del síndrome de plaquetas pegajosas, pero han fallado en revelar de manera fidedigna o completa la base genética subyacente del síndrome.

Considerando que el papel de las plaquetas en la formación del coagulo sanguíneo requiere de varias glicoproteínas, la mutación de genes que codifican para varias proteínas plaquetarias podrían estar implicadas en el defecto genético de la agregación, por lo tanto la hiperagregabilidad es una expresión fenotípica de varios genes heredados.

La búsqueda de estas alteraciones se ha enfocado en la glicoproteína IIIa, Gas 6 y glicoproteína VI, ya que se ha observado que ciertas mutaciones en sus genes modulan el riesgo de tromboembolismo en humanos.

Hasta ahora no se ha encontrado el sustrato molecular que explique la hiperagregabilidad plaquetaria, siendo esta la razón por la que pocos grupos de

investigación han aceptado esta entidad como una verdadera condición trombofílica.

La prevalencia del síndrome de plaquetas pegajosas en la población general se desconoce debido a que los estudios realizados solo se han enfocado a la subpoblación con tromboembolismo. De manera similar, la prevalencia de esta subpoblación no puede ser analizada ya que todos los estudios publicados con un número relevante de participantes solo examinan a una proporción de estos pacientes con trombosis inexplicable. En este grupo particular de pacientes, el SPP se ha visto que es relativamente frecuente. Bick en su estudio de 195 pacientes con eventos de trombosis inexplicada encontró el SPP en un 17.6%. Andersen encontró el SPP en 56 (28%) de 195 pacientes seleccionados con tromboembolismo. Existe un número limitado de estudios relacionados con la prevalencia de los defectos en síndrome de plaquetas pegajosas.

Desde la primera descripción de este síndrome a inicios de los 80, varios autores han publicado sus experiencias con el síndrome. En las bases de datos de la literatura médica existen reportes que incluyen estudios no aleatorizados y reportes de casos, algunos estudios retrospectivos y pocos analizan más de 20 pacientes.

La mayoría de los estudios fueron realizados en raza blanca por lo que las conclusiones que se han emitido en relación a este síndrome pertenecen a esta población en particular.

El síndrome de plaqueta pegajosa se define por sus características clínicas y de laboratorio y no por pruebas genéticas. Actualmente los criterios diagnósticos propuestos por Mammen y Bick son generalmente aceptados y han sido usados en todos los estudios publicados. De acuerdo a este criterio, el síndrome de plaquetas pegajosas es una trombocitopatía trombofílica caracterizada por incremento en la agregación plaquetaria in vitro después de bajas concentraciones



de ADP y/o epinefrina. De acuerdo al patrón de agregación se pueden identificar 3 tipos de síndrome.

El tipo II es el más común (hiperagregabilidad solo con epinefrina ) seguida por el tipo I (hiperagregabilidad con ADP y epinefrina), mientras que el tipo III (hiperagregabilidad solo con ADP) es raro. En el estudio de Kubisz et al se reportó el tipo I en un 30%, el tipo II en un 69.3% y el tipo III en un 0.7%.

En un análisis del SPP realizado por Peter Kubis en el 2013 se menciona que desde el 2002 se han examinado 1500 pacientes y se ha confirmado SPP en 315 pacientes y que se encontró trombosis arterial en aproximadamente dos terceras partes de todos los pacientes con SPP (con evento vascular cerebral isquémico y síndrome coronario).

En un estudio de Ruiz-Argüelles et al realizado en 95 pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas en población mexicana mestiza se reportó que 61 pacientes correspondían al tipo I, 6 al tipo II y 28 al tipo III.

En un estudio realizado en México por Nuñez-Martínez y cols. se incluyeron 967 pacientes con trombosis, 525 de tipo arterial y 442 venosas, de estos individuos, 25 presentaron hiperagregabilidad plaquetaria, 17 (68%) correspondieron al tipo I, tres (12%) al tipo II y cinco (20%) al tipo III. La prevalencia del SPP correspondió al 2.58 de los pacientes con trombosis en un periodo de seis años. El SPP ocurrió con una frecuencia de 30.6% en los eventos venosos y 60% en los arteriales. De las trombosis arteriales, el 60% presentaron afección cerebral y coronaria.

Nuestro estudio incluyó un grupo de 14 pacientes diagnosticados con trombosis arterial cerebral con perfil de trombofilia normal y se sometieron a estudio de agregometría plaquetaria por medio de agregómetro óptico con los agonistas plaquetarios ADP y epinefrina en el tiempo de 1 año y 6 meses. Un total de 11 pacientes se detectaron con hiperagregabilidad plaquetaria, representando el

78.57% de la muestra, (9 con tipo I y 2 con tipo III, 81.81% y 18.18%, respectivamente). El presente estudio tiene características particulares en los pacientes estudiados que influyeron para que se observara una elevada cantidad de pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria como son; una edad menor de 45 años, pacientes seleccionados únicamente con trombosis arterial y que la afección fuera en región cerebral ya que es uno de los sitios de mayor afección en los pacientes con SPP. Llama la atención que en los estudios realizados en población blanca predomina el SPP tipo II, sin embargo en el presente estudio realizado en población mexicana predominó el SPP tipo I correlacionándose con el estudio realizado por Ruiz-Argüelles y cols. y el realizado por Núñez-Martínez y cols, en México.

## **CONCLUSIONES.**

El síndrome de plaquetas pegajosas es una trombocitopatía trombofílica caracterizada por un incremento en la agregación plaquetaria in vitro en respuesta a diferentes concentraciones de difosfato de adenosín y/o epinefrina.

En los pacientes con trombosis arterial cerebral y perfil de trombofilia normal incluidos en este estudio se determinó hiperagregabilidad plaquetaria en un 78.57% (11 de 14 pacientes), de los cuales predominó el tipo I del síndrome de plaquetas pegajosas, representando el 81.81% de los pacientes positivos y del tipo III un 18.18%.

La media de edad de los pacientes con diagnóstico de trombosis arterial cerebral incluidos en esta muestra fue de 34±6 años.

En el presente estudio no se observó predominio del síndrome de plaquetas pegajosas en el sexo femenino.

De los 11 pacientes positivos solo 4 presentaban antecedentes familiares de trombosis, 2 de infarto agudo al miocardio y 2 de evento vascular cerebral, 1 de línea directa o segundo grado y 3 de línea colateral o transversa.

De los 11 pacientes positivos, 5 presentaban sobrepeso (definido como índice de masa corporal igual o superior a 25 según la Organización Mundial de la Salud)

El hemisferio cerebral más afectado en los pacientes positivos a síndrome de plaquetas pegajosas en nuestro estudio fue el izquierdo.

El síndrome de plaquetas pegajosas es una condición de trombofilia frecuente en México, pero existen pocos informes de la evaluación clínica de pacientes

mexicanos, lo que hace imperativo realizar estudios prospectivos para documentar la magnitud de este síndrome.

Es indispensable incorporar la búsqueda del síndrome de plaquetas pegajosas por agregometría plaquetaria convencional en todo paciente que se sospeche trombofilia primaria.

La experiencia con esta patología es limitada debido a la baja prevalencia del síndrome y a la falta de diagnóstico por medio del clínico a través del laboratorio.

## 10.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rubenfire M MD, Blevins R D PharmD, Barnhart M PhD et al. Platelet Hyperaggregability in Patients with Chest Pain and Angiographically Normal Coronary Arteries. Am J Cardiol 1986; 57: 657-660.
- 2.- Frenkel EP MD, Mammen EF MD. Sticky platelet syndrome and thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin N Am. 17. 2003. 63-83.
- 3.- Mammen E.F. MD. Sticky Platelet Syndrome. Seminars in Trombosis and hemostasis. Vol. 25 No. 4. 1999
- 4.- Bick R. Sticky platelet Syndrome: a common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. Clin Appl Thombosis/Hemostasis. 1998; 4(2): 77-81.
- 5.- Bick RL. Kaplan H. Syndromes of thrombosis and Hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. Med Clin North Am. 1998. May; 82 (3): 409-58.
- 6.- Gehoff A, Kluge G, Gehoff, Jurisch D, Pfeifer D, Hinz J, Popov F. Recurrent strokes under anticoagulation therapy: Sticky platelet syndrome comined with a patent foramen ovale. Journal of cardiovascular disease research 2014; 2(1): 68-70.
- 7.- Velásquez A MD, Carmona V MD, Ramos G. El Síndrome de la Plaqueta Pegajosa. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 55 No. 3. 2004. 232-239
- 8.- Mammen EF, Barnahart MI, Selik NR, Gilrov J, Klepach GL. "Sticky platelet syndrome": a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis. Folia Haematol Int Mag Klin Merphol Blutforsch. 1988; 115(3): 361-5.

- 9.- Yee DL, Sun CW, Bergeron AL, Dong JF, Bray PF. Aggregometry defects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood*. 2005. Oct 15; 106 (8); 2723-9.
- 10.- Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky Platelet Syndrome. *Semin Thromb Hemost*, 2013; 39:674-683.
- 11.- Césarman G, Villa R, Kubisz P, González M, Ruiz GJ, Ruiz GJ. El síndrome de Plaquetas Pegajosas (SPP). *Rev Hematol Mex* 2013; 14:149-153.
- 12.- Parra I, Estrada R, Ruiz G. Síndrome de las plaquetas pegajosas la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria* 2007; 9(34):20-23.
- 13.- Nuñez-Martínez M, Martínez-Murillo C, Simón-Domínguez J, Pizzuto-Chavez J. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med Mex* 2011;56(1):5-10
- 14.- Ruiz-Arguelles G, Alarcón C, Calderón J, Ruiz-Delgado G. Primary thrombophilia in México VIII: Description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011; 12(2): 73-78
- 15.- Kubisz P, Bartosová L, Ivanková J, Holly P, Stasko J, Skerenová M, Pullman R. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16(6) 701-704.
- 16.- Simonová R, Bartosová L, Chudý P, Stasko J, Romanová S, Sokol J, Kubisz P. Nine kindreds of familial sticky syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 19(4): 395-401.
- 17.- Córdova V, Vargas P, Vega C, Quintero M. Agregometría plaquetaria: el estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria. *Med Int Mex* 2011; 27 (1):58-74.
- 18.- Ruiz-Arguelles GJ, Valdés-Tapia P, Ruiz-Delgado GJ. El concepto de trombofilia multifactorial: el caso de México. *Revista de Hematología*. Vol. 6. No. 1. 2005.
- 19.- Kubisz P. Personal reflections on the Sticky Platelet Syndrome (SPS). *Rev Hematol Mex* 2013; 14:159-160.



**ANEXO I**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO**  
**CONTROL**

**Estudio de hiperagregabilidad plaquetaria**

Responsables:

NOMBRE: \_\_\_\_\_ AFILIACION: \_\_\_\_\_  
FECHA: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

El presente proyecto que hemos explicado a Usted, pretende investigar a través de muestras sanguíneas la función plaquetaria.

El estudio que se le propone realizar es una Agregación Plaquetaria y la finalidad de realizarla es que nos pueda servir como control normal y referencia y así poderlo comparar en pacientes que han cursado con infartos cerebrales.

Una condición a dicho estudio es no tomar antiagregantes plaquetarios 10 días antes del estudio.

El estudio será totalmente confidencial, pero Usted estará enterado de los resultados.

Acepto la toma de muestra

\_\_\_\_\_  
PACIENTE

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 1

Investigador Responsable  
Dr. Luis A. Meillon G.  
Teléfono: 5627 6900 ext 21369

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 2



**ANEXO II**  
**CARTA DE CONSENTIMIENTO**

**Estudio de hiperagregabilidad plaquetaria**

Responsables:

PACIENTE: \_\_\_\_\_ AFILIACION: \_\_\_\_\_  
FECHA: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

El presente proyecto que hemos explicado a Usted, pretende investigar a través de muestras sanguíneas, una teoría que explique su padecimiento y posiblemente también justifique un tratamiento en forma más congruente.

El Infarto cerebral en personas jóvenes, es una enfermedad poco común, con secuelas o complicaciones que pueden llegar a ser muy importantes e incapacitantes y que como se le ha explicado su causa aún no está bien establecida.

El estudio que se le propone, consiste en la toma de sangre para analizar nuevos factores de riesgo cardiovasculares como la Hiperagregabilidad plaquetaria con ello demostrar o no la importancia el tener que tomar medicamentos como la aspirina o el Clopidogrel. De aceptar ingresar al estudio, deberá suspender el medicamento 8 días antes; desde luego esto tiene un riesgo que aunque sea pequeño debe considerarse, por lo que si Usted no acepta, no afectará de ninguna manera su atención en el IMSS.

El estudio será totalmente confidencial, pero Usted estará enterado de los resultados y en su oportunidad de la posibilidad de ser tratado en una forma más racional.

Acepto la toma de muestra

\_\_\_\_\_  
PACIENTE

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 1

Investigador Responsable  
Dr. Luis A. Meillon G.  
Teléfono: 5627 6900 ext 21369

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 2





ANEXO III

FORMA DE REGISTRO DE PACIENTE  
HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA EN PACIENTES ADULTOS JOVENES CON  
EVC ISQUEMICO

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Num. de registro \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Sexo M F Edad \_\_\_\_\_ Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla (metros) \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Escolaridad: Licenciatura ( ) Ninguna ( ) Prim. ( ) Sec. ( ) Prep. ( ) Otra \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltero(a) ( ) Casado(a) ( ) Viudo(a) ( ) Unión libre ( ) Otro (especifique) \_\_\_\_\_

Lugar de residencia \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

No. de Infartos Cerebrales \_\_\_\_\_ Sitios de infartos cerebrales \_\_\_\_\_

Fecha(s); \_\_\_\_\_

Antecedentes personales

Tabaquismo SI NO cigarrillos/día: <10( ) ≤20( ) ≤30( ) Duración (año o meses) \_\_\_\_\_

Alcoholismo, duración (años o meses) \_\_\_\_\_ Uso de drogas SI NO

Cuales \_\_\_\_\_

Terapia Hormonal SI NO Suplementación Vitamínica SI NO Cuales \_\_\_\_\_

Cáncer SI NO Tipo de cáncer \_\_\_\_\_

Hepatopatías SI NO Nefropatías SI NO DM SI NO

Antecedentes familiares de trombosis SI NO Sitio \_\_\_\_\_

Padre ( ) Madre ( ) Hermanos ( ) Otros \_\_\_\_\_ Abortos SI NO

Medicamentos \_\_\_\_\_



**ANEXO IV**  
**FORMA DE REGISTRO DE CONTROLES**  
**(FRC)**  
**HIPERAGREGABILIDAD PLAQUETARIA**

Nombre \_\_\_\_\_

Num. de registro \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Sexo M F Edad \_\_\_\_\_ Peso en Kg. \_\_\_\_\_ Talla (metros) \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_

Escolaridad: Licenciatura ( ) Ninguna ( ) Prim. ( ) Sec. ( ) Prep. ( ) Otra \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltero(a) ( ) Casado(a) ( ) Viudo(a) ( ) Unión libre ( ) Otro (especifique) \_\_\_\_\_

Lugar de residencia \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

Antecedentes personales

Tabaquismo SI NO cigarrillos/día: <10( ) ≤20( ) ≤30( ) Duración (año o meses) \_\_\_\_\_

Alcoholismo, duración (años o meses) \_\_\_\_\_ Uso de drogas SI NO

Cuales \_\_\_\_\_

Terapia Hormonal SI NO Suplementación Vitamínica SI NO Cuales \_\_\_\_\_

Cáncer SI NO Tipo de cáncer \_\_\_\_\_

Hepatopatías SI NO Nefropatías SI NO

Antecedentes familiares de trombosis SI NO Sitio \_\_\_\_\_

Padre ( ) Madre ( ) Hermanos ( ) Otros \_\_\_\_\_ Abortos SI NO

Medicamentos \_\_\_\_\_