

## Frecuencia del síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con pérdidas fetales recurrentes

### Frequency of sticky platelet syndrome in patients with recurrent fetal loss

Lic. Loreta M Rodríguez-Pérez, Dra. Dunia Castillo-González, Lic. Maribel Tejeda-González, Lic. Yaneth Zamora-González, Dra. Yusselys Cabrera-Payne, Téc. Cristina Fonseca-Polanco

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de las plaquetas pegajosas es un trastorno plaquetario autosómico dominante considerado como una de las causas más frecuentes de eventos trombóticos. Se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y está caracterizado por un incremento anormal en la agregabilidad de las plaquetas con difosfato de adenosina, epinefrina, o ambos. En estudios realizados acerca de esta entidad se ha descrito una elevada incidencia, pero esta se ha calculado en pacientes que han tenido episodios trombóticos previos (enfermedad tromboembólica, infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular), antecedentes familiares o tienen factores de riesgo para este tipo de eventos, mientras que su incidencia en una población de mujeres en edad fértil, con dos o más pérdidas de embarazo y sin antecedentes es desconocida. En el presente trabajo se estudiaron un total de 126 pacientes femeninas con al menos dos pérdidas de embarazo; de ellas, 27 resultaron positivas al estudio de hipersensibilidad plaquetaria con difosfato de adenosina y

epinefrina mediante pruebas de agregometría, lo que representa el 21 % de positividad en la población estudiada. Es significativo que la clase de síndrome de plaqueta pegajosa predominante fue de tipo II (hipersensibilidad con epinefrina). Finalmente, destacar que el seguimiento y tratamiento oportuno durante la gestación en las pacientes incluidas en el estudio ha permitido el nacimiento de 4 niños saludables de madres con síndrome de plaquetas pegajosas.

**Palabras clave:** síndrome de plaquetas pegajosas, hiperagregabilidad plaquetaria.

---

## ABSTRACT

The sticky platelet syndrome is an autosomal dominant platelet disorder considered one of the most frequent causes of thrombotic events. It is supposed that the specific fault can be localized to the platelet surface receptor and is characterized by an abnormal increase in aggregability adenosine diphosphate and/or epinephrine. In studies on this entity a high incidence has been described, but this was calculated in patients who have had previous thrombotic events (thromboembolic disease, myocardial infarction and stroke), family history or risk factors for this kind of events, while its incidence in a population of women of childbearing age with two or more pregnancy losses and no previous history is unknown. During our research a total of 126 female patients with at least two miscarriages were studied; 27 of them showed platelet hypersensitivity to adenosine diphosphate and epinephrine by testing aggregometry, which represents 21 % positivity in the population studied. It is significant that the sticky platelet syndrome was predominantly of type II (hypersensitivity with epinephrine). In conclusion, we consider important to remark that with the monitoring and opportune treatment during pregnancy, four of the patients included in our study gave birth four healthy children despite the sticky platelet syndrome.

**Keywords:** sticky platelet syndrome, platelet hyperaggregability.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP) es un trastorno plaquetario autosómico dominante considerado como una de las causas más frecuentes de eventos trombóticos. Se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y se caracteriza por un incremento anormal de la agregabilidad de las plaquetas con difosfato de adenosina (ADP), epinefrina, o ambos. En estudios realizados acerca de esta entidad se ha descrito que su incidencia es alta, pero esta se ha calculado en pacientes que han tenido episodios trombóticos previos (enfermedad tromboembólica, infarto agudo del miocardio y accidente cerebrovascular), antecedentes familiares o tienen factores de riesgo para este tipo de eventos, mientras que su incidencia en una población de mujeres en edad fértil con dos o más pérdidas recurrente de embarazo (PRE) y sin antecedentes es desconocida, de ahí el interés en la investigación.<sup>1-4</sup>

Las manifestaciones clínicas más frecuentes durante la gestación son los fenómenos trombóticos (trombosis periféricas arteriales o venosas, trombosis retiniana y síndrome de muerte fetal intrauterina). También se ha descrito que este síndrome se puede asociar con otras anomalías hereditarias de los mecanismos de inhibición de la coagulación, como resistencia a la proteína C activada y la deficiencia de proteína S. Se han detallado, además, muchas enfermedades que cursan con hiperagregabilidad plaquetaria como: diabetes mellitus, síndrome nefrítico, fibrosis quística y anorexia nerviosa, entre otras.<sup>5</sup> En estos casos se ha encontrado que los niveles del factor 4 plaquetario (PF4), beta-tromboglobulina y tromboxano A2 se encuentran elevados, lo cual sugiere la existencia de mecanismos intrínsecos, probablemente secundarios a activación plaquetaria en la circulación.<sup>6,7</sup>

La existencia de factores ambientales y fisiológicos como el ejercicio físico, estrés, tabaquismo, alcoholismo, resfriados comunes e irritabilidad, entre otros, pueden provocar hiperagregabilidad plaquetaria de manera fisiológica, elementos a tener en cuenta para diagnosticar y realizar seguimiento de esta entidad.<sup>8</sup>

Por lo antes expuesto esta investigación tuvo como objetivo determinar la frecuencia del SPP en pacientes con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes, sin historiales de eventos trombóticos ni factores de riesgo para ello.

## MÉTODOS

El diagnóstico del SPP se realiza mediante la técnica de agregometría que determina el porcentaje de agregación por turbidimetría en presencia de los agonistas ADP y epinefrina a diferentes concentraciones.<sup>8</sup>

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo y lineal que incluyó 126 mujeres con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes, en las edades comprendidas entre 18 y 40 años, que fueron remitidas de las consultas de hemostasia y trombosis de todo el país y de las consultas de ginecología de los Hospitales "Enrique Cabrera" y "Ramón González Coro", en quienes se descartaron causas ginecológicas, genéticas, infecciosas y endocrinas como origen de las pérdidas fetales.

A cada paciente se le solicitó por escrito el consentimiento informado para su participación en el estudio y se le recogieron los datos relevantes para la investigación (datos demográficos, antecedentes personales y familiares relacionados con diabetes, enfermedades de la sangre, hipertensión, obesidad, migraña, historia de abortos, consumo de medicamentos, cigarrillo y alcohol). Luego de la selección se procedió a la toma de muestra de sangre venosa en tubos con anticoagulante de citrato de sodio al 3,2 %, las que se procesaron de acuerdo con el protocolo establecido para la técnica de agregometría utilizada en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) (*Platelet Aggregation Profiler PAP-8 BIO/DATA Corporation*). Las muestras se centrifugaron para obtener plasma rico en plaquetas (PRP) y una segunda centrifugación para plasma pobre en plaquetas (PPP) (*PDQ Platelet Function Centrifuge BIO/DATA Corporation*). El análisis estadístico fue

realizado a través de Microsoft Office Excel 2007 y Origin® Versión 6,0. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas de hiperagregabilidad plaquetaria con los dos agonistas utilizados y la frecuencia del SPP a partir de los datos obtenidos en el Departamento de Hemostasia del IHI:

$$P = \frac{\text{Nº de casos con hiperagregabilidad plaquetaria}}{\text{Total de mujeres con PRE}}$$

En todas las pacientes, según el protocolo de diagnóstico de laboratorio establecido, se confirmaron los resultados en tres ocasiones.<sup>9-11</sup> Todas las pacientes que lograron una gestación a término fueron evaluadas con estudios de hiperagregabilidad plaquetaria durante el embarazo y en circunstancias establecidas por los médicos de asistencia según individualización de los casos. Hasta el momento ninguna paciente diagnosticada y tratada ha tenido recurrencia de pérdidas fetales.

Para la clasificación de las mujeres por tipo de hiperagregabilidad (I, II o III) se utilizaron los criterios del Grupo Cooperativo Latinoamericano de Hemostasia y Trombosis. (CLAHT):

- Tipo I: hiperagregación con epinefrina y ADP
- Tipo II: hiperagregación solo con epinefrina
- Tipo III: hiperagregación solo con ADP

Para ello se compararon los resultados obtenidos con cada concentración de agonista y el valor de referencia establecido en el laboratorio de Hemostasia del IHI:<sup>12</sup>

	ADP			Epinefrina		
Concentraciones (µmol/L)	2,34	1,17	0,58	11	1,1	0,55
Valores de referencia (%)	7,5-55	2-36	0-12	39-80	15-27	9-20

## RESULTADOS

De las 126 mujeres estudiadas con pérdidas fetales recurrentes, 27 presentaron hipersensibilidad plaquetaria con uno o ambos agonistas, lo que representó el 18 % de las pacientes con SPP.

En el periodo comprendido entre 2010-2013, la frecuencia del SPP en la población de mujeres con pérdidas recurrentes de embarazo de causa desconocida en gran parte del territorio nacional, fue del 21 %. Se encontraron 4 pacientes (14,8 %)

con hiperagregabilidad tipo I; 18 (66,7 %) con hiperagregabilidad tipo II; y 5 (18,5 %) con hiperagregabilidad tipo III. Como se observa, existió mayor hiperagregabilidad plaquetaria de tipo II seguida de la III y la I.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de hipersensibilidad plaquetaria encontrada sugiere que el riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas en el embarazo o su pérdida es elevado. En ese sentido se recomienda administrar tratamiento antiagregante plaquetario y prevención desde las primeras semanas de la gestación.

La mayor incidencia de hiperagregación con epinefrina ha sido informada por otros investigadores, quienes la relacionan con los receptores adrenérgicos, aunque su verdadera causa continúa siendo desconocida.<sup>4</sup>

La aspirina (ASA) es el tratamiento por excelencia para los pacientes con SPP. Este antiagregante plaquetario produce inhibición selectiva de la ciclooxigenasa plaquetaria tipo I, lo cual disminuye la producción del tromboxano A2 (potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria) y modifica el equilibrio entre estas dos sustancias antagónicas. Con dosis de 125 mg se logra una terapéutica adecuada en la mayoría de los casos; sin embargo, en ocasiones es necesario aumentar la dosis hasta 325 mg diarios para lograr la antiagregación deseada.<sup>13</sup> Esta terapéutica no presenta riesgos para el feto.<sup>14</sup> Su administración se suspende a las 34 semanas por el riesgo de sangramiento si se presentara un parto pretérmino.

En las embarazadas con evidente aumento de la actividad procoagulante se describe el uso de heparinas de bajo peso molecular junto al ASA.<sup>15</sup>

En la práctica médica diaria de nuestra institución se utiliza la nadroparina cálcica (fraxiparina) en dosis profiláctica o terapéutica, según el caso lo requiera. En la actualidad se han logrado 4 embarazos a término de madres con SPP de tipo II y una de tipo III, cuyos niños gozan de una excelente salud.

En el período comprendido entre 2010-2013 en Cuba se han mostrado resultados de la evaluación clínica de pacientes con pérdidas fetales recurrentes que presentan esta entidad, así como su frecuencia en esta población\*, pero se hace imperioso realizar estudios más profundos para establecer su magnitud y relación con otros marcadores trombóticos. Como se observa, establecer de forma oportuna el diagnóstico y tratamiento del SPP permitirá reducir las pérdidas fetales en pacientes con esta entidad y lograr embarazos satisfactorios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parra Ortega I, Estrada Gómez RA, Ruiz Argüelles GJ. Trombofilia multifactorial en México: síndrome de las plaquetas pegajosas. Medicina Universitaria. 2006; 8:143-7.

2. Moncada B, Ruíz-Arguelles GJ, Castillo-Martínez C. The sticky platelet syndrome. *Hematology*. 2013 Jul;18(4):230-2. doi: 10.1179/1607845412Y.0000000068.
3. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013 Sep;39(6):674-83. doi: 10.1055/s-0033-1353394.
4. Barbosa ST, Ramos GR, Ospino CB, Cortes YL, Clavijo AM. Determinación de la Prevalencia de Hiperagregabilidad Plaquetaria Primaria por Agregometría y punto de corte por Citometría de Flujo, en población Sana de Bogotá. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2010, 15(14):209-24.
5. Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis*. 1999 Mar-Apr; 9(2):127-30.
6. Alonso A, Soto I, Urgelles M, Corte Jr, Rodríguez MJ, et al. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 187:1337-1342.
7. Núñez-Martínez ME, Martínez-Murillo C, Simón-Domínguez JI, Pizzuto-Chávez J. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2011 Ene-Mar; 56 (1):5-10.
8. Levine SP, Towel BL, Suárez AM. Platelet activation and secretion associated with emotional stress. *Circulation*. 1985; 71(6): 1129-34.
9. Rodríguez L, Castillo D. El Síndrome de Plaquetas Pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011 oct-dic; 27 (4):382-8.
10. Vargas RAG, Hernández HD, Villa MR. Recomendaciones o guías. Evaluación de la función plaquetaria con agregometría. *Rev Hemost Trombo*. 2010; May 3(2): 29-38.
11. Kubisz P, Kotuličová D, Chudý P, Bartošová L, Dobrotová M, Ivanková J. Síndrome de las plaquetas pegajosas en un paciente con isquemia cerebral transitoria y en sus familiares . Informe de caso. *Rev Hematol Mexicana*. 2011; 12 (2): 99-104.
12. Parra Ortega I, Estrada Gómez R.A, Ruiz Argüelles G. J. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria*. 2007; 9 (34): 20-3.
13. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med*. 1994; 330:1287-94.
14. Aguilera C, Agustí A. Low dose of aspirin during pregnancy. *Med Clin (Barc)*. 2007 Jan 13;128(1):31-3.

15. Gehoff A, Kluge J G, Gehoff P, Jurisch D, Pfeifer D, Hinz J, Popov A F. Recurrent strokes under anticoagulation therapy: Sticky platelet syndrome combined with a patent foramen ovale. J Cardiovasc Dis Res 2011; 2: 68-70.

Recibido: Mayo 3, 2014.

Aceptado: Mayo 30, 2014.

*Lic. Loreta M Rodríguez Pérez.* Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

\* Presentación Día de la Medicina Latinoamericana Diciembre 2013, de los autores Rodríguez-Pérez L, Castillo-González D. Frecuencia del Síndrome de Plaquetas Pegajosas en pacientes con antecedentes de pérdidas fetales recurrentes.