

Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas

Marcela Elizabeth Núñez-Martínez,* Carlos Martínez-Murillo,**
Jesús Ignacio Simón-Domínguez,* Javier Pizzuto-Chávez***

RESUMEN

Introducción. El síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) es una patología asociada a eventos tromboembólicos arteriales y venosos en sujetos jóvenes. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de casos con SPP del Centro Médico ABC. **Material y métodos:** Estudio corte transversal del 2003 al 2008, se incluyeron pacientes con historia de trombosis arterial o venosa a los cuales se les efectuó estudio para determinar hiperagregabilidad plaquetaria con ADP y epinefrina. Se analizaron variables como: género, edad, antecedentes hereditarios, antecedentes personales patológicos, diagnóstico, tratamiento y complicaciones. **Resultados:** Se estudiaron 967 pacientes con historia de trombosis, 525 con trombosis arteriales y 442 con trombosis venosas, de los que 25 presentaron hiperagregabilidad y se clasificaron de acuerdo al criterio establecido por Mammen. Del total de agregaciones, 17 (68%) correspondieron al tipo I, tres (12%) al tipo II y cinco (20%) al tipo III. La distribución de los casos por género fue 11 (44%) hombres y 14 (56%) mujeres, relación 1:1.2. La mediana de edad fue 56 años (rango 28 a 78 años). La prevalencia del SPP fue 2.58 pacientes en seis años. **Conclusiones:** El presente estudio es el inicio de una línea de investigación que tiene como finalidad dar a conocer la importancia del SPP relacionado a eventos trombóticos de tipo idiopático.

Palabras clave: Síndrome de plaquetas pegajosas, agregación plaquetaria, hiperagregabilidad plaquetaria, trombophilia, trombosis.

ABSTRACT

Introduction: The Sticky Platelet Syndrome (SPS), associated with arterial and venous thromboembolic events in young subjects. **Objective:** To determine the incidence and promote the analysis of patients with CM ABC of SPS over six years of study. **Material and methods:** It is a cross sectional study from 2003 to 2008, which included patients with a history of arterial or venous thrombosis and who are conducting studies to determine hyperaggregability platelet with ADP and epinephrine. We analyzed variables such as gender, age, background hereditary, medical history, diagnosis, treatment and complications. To use the statistical analysis. **Results:** Were obtained from 967 patients with a history of thrombosis 525 with arterial thrombosis and 442 with venous thrombosis, of whom 25 had hyperaggregability and were classified according to criteria established by Mammen. Of all the additions, 17 (68%) corresponded to type I, three (12%) type II and five (20%) type III. Fourteen patients are female (56%) and 11 males (44%) in 1.2:1 ratio. The median age was 56 years for both genders with a range of 28 to 78 years. The prevalence of SPS corresponds to 2.58 in six years. **Conclusion:** The study is the beginning of a line of research that aims to raise awareness of the importance of the SPS basically related to idiopathic thrombotic events.

Key words: Sticky platelet syndrome, platelet aggregations, platelet hyperaggregability, thrombophilia, thrombosis.

INTRODUCCIÓN

En los años 80, durante la IX Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación General realizada en Phoenix, Arizona, Mammen y Holliday

describieron un síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo describieron como síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), el cual es un desorden autosómico dominante asociado fuertemente a eventos trombóticos arteriales y venosos de etiología desconocida.^{1,2}

La prevalencia del síndrome no se conoce con exactitud. En 1979, Mefty AL y colaboradores describieron a un grupo de pacientes adultos con eventos cerebrales isquémicos transitorios, en los que se encontró agregación y adhesividad plaquetarias aumentadas, pero no corroboraron cuál había sido la causa de este evento.³ No fue sino has-

* Departamento de Laboratorio Clínico, Centro Médico ABC.

** Servicio de Hematología, Hospital General de México SS.

*** Servicio de Hematología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 20/06/2010. Aceptado: 24/11/2010.

Correspondencia: Dra. Marcela Elizabeth Núñez-Martínez

Centro Médico ABC, Departamento de Patología Clínica

Sur 136 núm. 116, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.

Tel. (55) 5230 8000 ext. 8920, 8921. E-mail: me80nm@hotmail.com

ta 1983 cuando Holliday y Mammen efectúan el diagnóstico del SPP.^{1,2}

En 1986, Melvyn y Mammen publican un estudio realizado en 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales, en quienes encontraron hiperagregabilidad plaquetaria, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en comparación con 73 controles.^{4,5}

En 1995, después de diez años de experiencia con el SPP, Mammen publicó un estudio que involucró 200 pacientes de entre cinco y 45 años, así como el estudio familiar; los pacientes presentaban trombosis de predominio arterial y en varios casos no había otros factores de riesgo asociados.⁶

El diagnóstico se fundamenta básicamente en la demostración de la hiperagregabilidad plaquetaria mediante pruebas de agregación con adenosindifosfato (ADP) y epinefrina. En 1962, Born⁷ descubre el método turbidimétrico, en el cual la activación y agregación plaquetaria son medidas por el incremento de transmisión de la luz. No fue sino hasta 1983 que Mammen¹ hace algunas modificaciones a esta metodología y observa que este estudio es útil para demostrar hiperagregabilidad plaquetaria.

Con base en esto, Mammen clasifica el SPP en tres tipos. Tipo I: hiperagregación plaquetaria con ADP y epinefrina. Tipo II: hiperagregación con epinefrina. Tipo III: hiperagregabilidad con ADP. El diagnóstico probable se sospecha en aquellos pacientes que muestren hiperagregabilidad a un solo reactivo y a una sola concentración con historia de trombosis.

El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de una historia previa de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria con un solo reactivo a dos concentraciones, historia de trombosis más hiperagregabilidad con un solo reactivo e historia de trombosis e hiperagregabilidad con una concentración de un solo reactivo por duplicado.¹

El tratamiento de la hiperagregabilidad que presentan los enfermos con SPP revierte de forma considerable con la utilización de antigregantes plaquetarios.^{8,9} Cuando el paciente suspende el consumo, las alteraciones en las pruebas de laboratorio vuelven a presentarse; por lo tanto, el riesgo de desarrollar eventos vasooclusivos es mayor.^{5,6}

En un estudio realizado en México por Ruiz-Arguelles y colaboradores en 18 pacientes mestizos mexicanos, la distribución encontrada para el SPP fue la siguiente: 39% para el tipo I, 33% el tipo II y 28% el tipo III;¹¹ se encontró que 60% de los individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria presentaban SPP concomitante.⁹

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.

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia del SPP en nuestro hospital mediante el diagnóstico por laboratorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio corte transversal del 2003 al 2008, donde se incluyeron a pacientes con historia de trombosis arterial o venosa y a quienes se les efectuó estudio para determinar hiperagregabilidad plaquetaria con ADP y epinefrina.

En los pacientes se investigaron las siguientes variables: género, edad, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos, diagnóstico, tratamiento y complicaciones.

Método. A todos los pacientes se les tomaron muestras utilizando cuatro tubos de ensaye con citrato de sodio al 3.2% (0.105 M) con un volumen mínimo de 4.5 mL de sangre total, para la realización de estudio de agregometría óptica. Después de tomadas las muestras, se procesaron en un periodo no mayor a tres horas, durante ese tiempo permanecieron a temperatura ambiente. Para la obtención de plasma rico en plaquetas (PRP), las muestras en citrato de sodio se centrifugaron a 300 g por 10 minutos, posteriormente se separó el plasma en tubos de plástico y se ajustó el PRP 250-300,000 plaquetas/mm³. La muestra en citrato de sodio remanente se recentrifugó a 2,000 g por 15 minutos para la obtención de plasma pobre en plaquetas (PPP): $\leq 10,000$ plaquetas/mm³. Se usó un agregómetro óptico Crono-Log, el cual se encendió 10 minutos antes de realizar la prueba para alcanzar la temperatura de 37 °C. Las cubetas de vidrio se colocaron en los pozos de la incubación del agregómetro con un agitador magnético en su interior; se adicionaron 500

μL de PRP y PPP en sus cubetas correspondientes. Se evaluó la agregación de PRP a cuatro agonistas: ADP, colágeno (COL), epinefrina y ristocetina, utilizando las siguientes dosis: ADP en dosis de 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 10 μM , 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 5 μM y 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 2.5 μM . Colágeno en dosis de 1 μL para 500 μL de muestra para una concentración final de 2 $\mu\text{g/mL}$. Epinefrina en dosis de 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 10 μM , 5 μL para 500 μL de muestra

para una concentración de 1 μM , 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 0.5 μM . Ristocetina 5 μL para 500 μL de muestra para una concentración de 125 mg/mL . Cuando las plaquetas se agregan, aumenta la cantidad de luz capaz de pasar a través del cambio espectrofotométrico; el cambio en la densidad de la luz es registrado en una gráfica como patrón de agregación en porcentaje (*Figura 1*). El recuento de plaquetas se realizó en el contador celular marca Beckman Coulter; los valores de referencia para cuenta plaquetaria fueron de 150,000 a 450,000/ mL .

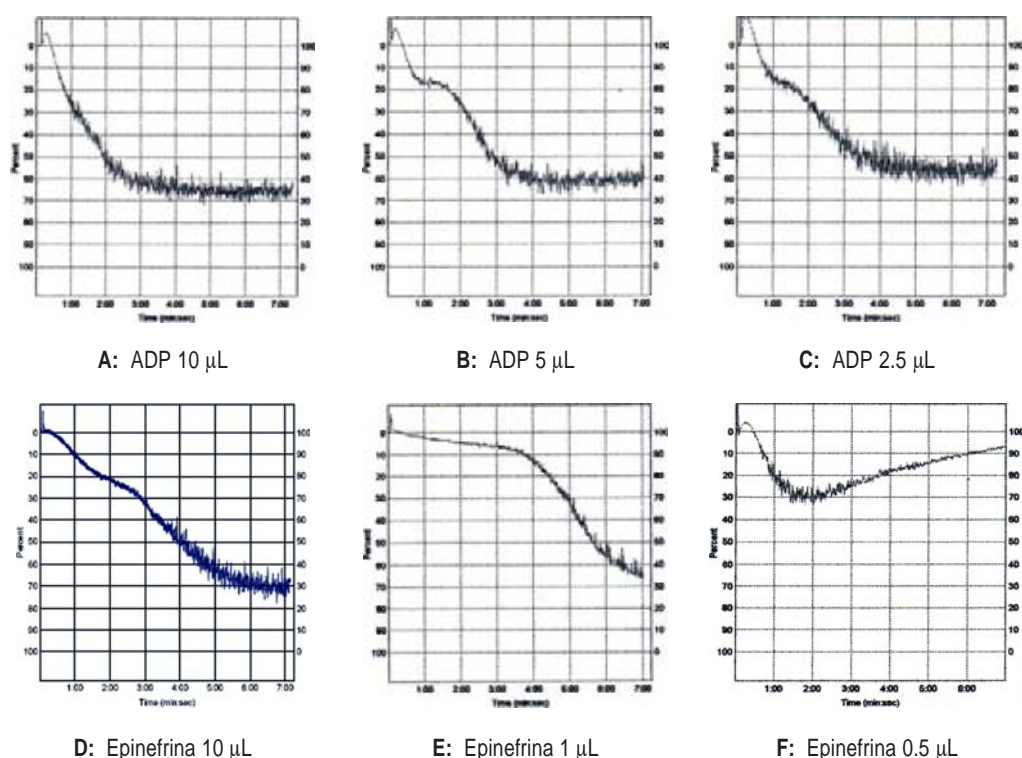


Figura 1. Estudio de agregación plaquetaria en paciente con síndrome de plaquetas pegajosas (SPP).

En estas imágenes se muestran los gráficos de las agregaciones plaquetarias con ADP a 10 μL (concentración basal), 5 μL y 2.5 μL (diluciones) y epinefrina 10 μL (concentración basal), 1 μL y 0.5 μL (diluciones). El eje de las "X" representa el tiempo de siete minutos en el que se está llevando a cabo el fenómeno de agregación, el cual se ve favorecido por un agonista que se pone en contacto con el PRP; en el eje de las "Y" medimos el porcentaje de agregación a través del incremento en la trasmisión de la luz al entrar en contacto con PRP. En la imagen A se observa que el porcentaje de agregación es 68% lo que indica que el paciente tiene una función plaquetaria adecuada. B: Muestra una imagen con 60% de agregación, lo cual hace pensar que el PRP, al ponerse en contacto con el agonista diluido, continúa agregando. En condiciones normales, el porcentaje de agregación disminuiría considerablemente; pero como podemos observar en el gráfico C, a pesar que el agonista está más diluido, el plasma del paciente sigue presentando un comportamiento de hiperagregabilidad ante la presencia de ADP. El gráfico D muestra 74% de agregación, la imagen E muestra 65% y la imagen F presenta 9% de agregación. El agonista utilizado es epinefrina a diferentes concentraciones; como se observa, la tendencia de las gráficas sigue siendo muy similar a la observada con el ADP, es decir continúa con hiperagregabilidad plaquetaria que en condiciones normales y, al estar en contacto con un agonista diluido, el PRP no agregaría. Por lo que esta agregación es la imagen clásica de un paciente con SPP tipo I.

Cuadro I. Estudios de trombofilia en pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas (SPP).

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Clasificación	MTHFR	Anticardiolipinas
1	64	Masc	Trombosis venosa	Tipo III	Heterocigoto	—
2	28	Fem	Trombosis venosa	Tipo I	Heterocigoto	—
3	41	Masc	Trombosis arterial	Tipo II	Homocigoto	Positivo
4	34	Masc	Trombosis arterial	Tipo III	Heterocigoto	—
5	38	Masc	Trombosis venosa	Tipo I	Heterocigoto	—
6	33	Fem	Trombosis venosa	Tipo I	—	—
7	31	Masc	Trombosis venosa	Tipo III	Heterocigoto	—
8	46	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	—	—
9	28	Fem	Trombosis venosa	Tipo II	—	—
10	38	Fem	Trombosis venosa	Tipo I	—	—
11	58	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	Homocigoto	—
12	31	Masc	Trombosis arterial	Tipo I	—	—
13	70	Masc	Trombosis arterial	Tipo I	Homocigoto	—
14	64	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	—	—
15	56	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	—	—
16	56	Fem	Trombosis aterial	Tipo I	—	—
17	71	Masc	Trombosis arterial	Tipo III	Homocigoto	—
18	38	Fem	Trombosis venosa	Tipo I	—	—
19	66	Masc	Trombosis venosa	Tipo I	—	—
20	64	Masc	Trombosis arterial	Tipo I	—	Positivo
21	78	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	Homocigoto	—
22	73	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	—	—
23	59	Fem	Trombosis venosa	Tipo III	—	—
24	72	Masc	Trombosis arterial	Tipo II	—	—
25	61	Fem	Trombosis arterial	Tipo I	Homocigoto	—

Abreviaturas: MTHFR = Metilentetrahidrofolato reductasa. Masc = Masculino. Fem = Femenino.

A los pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria se les realizaron estudios de trombofilia como: antitrombina funcional y antigénica, mutación del factor II G20210A, proteína C funcional y antigénica, proteína S funcional y antigénica, factor V Leiden, dímero D, resistencia a la proteína C activada, mutación del gen de metilentetrahidrofolato reductasa, anticoagulante lúpico con veneno de Russell, anticardiolipinas.

Para análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 967 pacientes con trombosis: 525 arteriales y 442 venosas. De estos

pacientes, 25 presentaron hiperagregabilidad plaquetaria y se clasificaron de acuerdo a los criterios establecidos por Mammen (*Cuadro I*).

De los 25 pacientes que presentaron hiperagregabilidad plaquetaria, 17 (68%) corresponden al tipo I, tres (12%) al tipo II y cinco (20%) al tipo III. La prevalencia del síndrome de plaquetas pegajosas corresponde a 2.58 de los pacientes con trombosis en un periodo de seis años. La relación hombre:mujer fue 1:1.2. La mediana de edad fue 56 años para ambos géneros (rango 28-78 años).

Entre los 25 casos con presencia de hiperagregabilidad plaquetaria, 10 (40%) tuvieron trombosis venosas y 15 (60%) trombosis arteriales. De estos últimos, nueve 60% presentaron afección cerebral y coronaria. El 12% de los pacientes tenían carga genética para trombosis.

Al efectuar otras pruebas de trombofilia en los pacientes con SPP se documentó que cinco presentaron patrón homocigoto para la mutación de la metilente-tetrahidrofolato reductasa y cinco tuvieron patrón heterocigotos. Se registraron dos casos con presencia de anticardiolipinas. Los resultados para identificar la mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A, así como las pruebas de proteína C funcional y antigénica, proteína S funcional y antigénica, antitrombina fueron normales.

DISCUSIÓN

Hasta hace años, algunos pacientes con trombosis se consideraban casos idiopáticos. Sin embargo, con el conocimiento del síndrome de plaquetas pegajosas (SPP), un número cada vez mayor de casos han sido diagnosticados con esta patología. El SPP ocurre con una frecuencia de 30.6% en los eventos venosos y 60% en los arteriales.¹¹

Las trombosis arteriales y venosas representan la primera causa de muerte en el mundo, en las diferentes series revisadas se estima que casi dos millones de personas mueren en Estados Unidos a causa de un evento trombótico. El 50% de estos pacientes cuentan con un defecto a nivel de las plaquetas o de los factores de la coagulación, de origen hereditario o adquirido. En México no se cuenta con estadísticas precisas sobre el número de pacientes que cursan con eventos trombóticos, pero el total de trombosis es de aproximadamente 300,000 por año.^{23,24}

En este estudio realizado en el Centro Médico ABC de la Ciudad de México, la frecuencia del SPP fue de 2.58 en los seis años analizados, frecuencia inferior a la informada.^{10,18} En esta serie observamos predominio del SPP tipo I, lo que indica que existe mayor tendencia a presentar eventos trombóticos; sin embargo, otro estudio efectuado en México señala una frecuencia similar para los tres tipos de SPP¹¹ (*Cuadro II*).

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad que comprende dos patologías: la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, ambas causantes de una morbilidad y mortalidad importante (5-23%).¹⁹ En la población de estudio encontramos 40% de eventos trombóticos de etio-

logía venosa; tres de estos pacientes presentaron complicación de tromboembolia pulmonar durante la hospitalización.

Las trombosis arteriales se caracterizan por ser más graves. En nuestra serie 60% de los casos presentó eventos arteriales, resultados similares a lo informado por Mammen en Estados Unidos y Ruiz-Argüelles en México. Asimismo, en este estudio encontramos que las trombosis arteriales fueron las más frecuentes con predominio cerebral y coronario.

Mammen menciona que los pacientes con el SPP poseen factores de riesgo identificables para trombosis vasculares. Generalmente son jóvenes menores de 45 años con eventos trombóticos en lugares inusuales y de etiología inexplicable, presencia de múltiples alteraciones de la coagulación y, a pesar de un control óptimo con anticoagulantes orales, muestran recurrencia de eventos trombóticos.

En los estudios de trombosis solicitados adicionalmente en nuestros pacientes observamos que existen casos que presentan dos o más alteraciones relacionadas con trombofilia, lo que nos hace suponer que el SPP es una entidad que va relacionada con alguna otra causa de trombofilia hereditaria o adquirida. Es importante mencionar que en estos pacientes no se observaron las siguientes alteraciones: mutación del factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada, antitrombina, proteína S, mutación protrombina G20210A,^{20,22} síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, que se consideran las primeras causas de trombofilia primaria.

Cuadro II. Análisis comparativo de los resultados de la clasificación de los criterios diagnósticos.

Clasificación	Estudio clínico Ciudad de México (N = 25)		Estudio clínico Puebla (N = 18)	
	n	%	n	%
Tipo I	17	68	7	39
Tipo II	3	12	6	33
Tipo III	5	20	5	28

El SPP se debe sospechar en sujetos que, a pesar de estar bajo anticoagulación oral, presentan recurrencias de eventos trombóticos, por lo que es indispensable investigar esta condición en todos los pacientes jóvenes que muestren datos clínicos de trombosis.

Sugerimos el efectuar estudio de agregometría plaquetaria en todo paciente con eventos trombóticos primarios sin causa aparente para descartar la presencia de SPP, así como realizar estudio familiar.

Este estudio clínico es el inicio de una línea de investigación que tiene como finalidad dar a conocer la importancia del SPP relacionado básicamente con eventos trombóticos de tipo idiopático. Es necesario realizar estudios con una muestra mayor de pacientes para determinar la prevalencia del SPP y las características clínicas en la población mexicana.

BIBLIOGRAFÍA

- Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J et al. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Ninth Int Joint Conf on Stroke and Cerebral Circulation. Phoenix, AZ, 1983.
- Velazquez A et al. El síndrome de plaquetas pegajosas. Rev Obst Ginecol 2004; 55 (3): 232-239.
- al-Mefty O, Marano G, Rajaraman S, Nugent GR, Rodean N. Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness. Ultrastructural and functional correlation. J Neurosurg 1979; 50: 449-453.
- Mammen EF, Comp PC, Gosselin R, Greenberg C, Hoots WK, Kessler C et al. PFA-100 System: A new method for assessment of platelet dysfunction. Semin Thromb Hemostat 1998; 24: 195-202.
- Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1986; 57: 657-660.
- Mammen EF. Ten years experience with the sticky platelet syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 1995; 1: 66-72.
- Born GVR. Quantitative investigations into the aggregations of blood platelet. J Physiol 1962; 162: 67-71.
- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. Sem Thromb Hemost 1999; 25: 361-365.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. N Engl J Med 1994; 330: 1287-1294.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2002; 8: 273-277.
- Parra-Ortega I, Ruiz-Argüelles GJ. Trombofilia multifactorial en México: Descripción de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas. Med Inter Mex 2006; 22: 93-96.
- Lazo-Laguer A. Síndrome de plaquetas pegajosas. Rev Invest Clín 2004; 56 (1): 103-104.
- Kauhansky K. Trombopoietin: The primary regulator of production. Blood 1995; 86: 419-431.
- Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA. Platelet activity of high-dose factor VIIa is dependent of tissue. Br J Haematol 1997; 99: 542-547.
- Kjalke M, Ezban M, Monroe D. High-dose factor VIIa increases initial thrombin and mediates master platelet activation in thrombocytopenia-like conditions in a cell based model system. Br J Haematol 2001; 114: 114-120.
- Osterud B. The role of platelets in decrypting monocyte tissue factor. Semin Hematol 2001; 38: 2-8.
- Bom VJ, Bertina RM. The contributions of Ca, phospholipids and tissue factor apoprotein to the activation of human blood coagulation factor X by activated factor VII. Biochem J 1990; 265: 327-333.
- Andersen JC, Lachant NA, Haggood AS. Sticky platelet syndrome: Prevalence, clinical manifestations, and modulation by coexisting conditions in patients with thrombosis. Blood 1998; 92 (1): 188a.
- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. Lancet 2004; 363: 1295-305.
- De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: Indications and therapeutic implications. Haematologica 2002; 87: 1095-1108.
- Williamson D, Brown K, Luddington R, Baglin C, Baglin T. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306→Thr) associated with resistance to activated protein C. Blood 1998; 91: 1140-1144.
- Gutierrez-Tous MR. Trombofilia, ¿cuándo, qué pruebas y a quién? Sem Fund Esp Reumatol 2005; 6: 133-143.
- Martínez-Murillo C, Quintana GS, Ambriz FR, Hernández PM. El problema trombótico en México. Rev Hematol 2000; 1: 17-22.
- Rosendaal FR. Thrombosis in the young: Epidemiology and risk factors: a focus on venous thrombosis. Thromb Haemost 1997; 78: 1-6.
- Beltrán E, Linares P, Castaño S. El síndrome de la plaqueta pegajosa. Primer reporte de casos en niños en Colombia y revisión de la literatura. Pediatría 2002; 37: 15-21.
- Parra-Ortega I, Estrada-Gómez RA, Ruiz-Argüelles GJ. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. Medicina Universitaria 2007; 9 (34): 20-23.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz DGJ, López MB. El «síndrome de las plaquetas pegajosas», una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. Rev Invest Clin 2002; 54: 394-396.