

Artículo de revisión

Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos

Israel Parra Ortega,* Roberto A. Estrada Gómez,* Guillermo J. Ruiz Argüelles**

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de las plaquetas pegajosas supone trastornos en la agregabilidad de las plaquetas, caracterizados por incremento anormal de las mismas y tendencia a fenómenos vasoclusivos, arteriales y venosos. El mecanismo patogénico no se conoce; su existencia sólo puede determinarse con las pruebas de agregación plaquetaria. Su prevalencia tampoco se conoce pero hay datos que sugieren que es frecuente. Algunos autores opinan que es responsable de 20% de las trombosis arteriales inexplicables y de 13% de las venosas en las que no es posible identificar una causa.

Objetivos: revisar la información disponible sobre el síndrome de las plaquetas pegajosas y su trascendencia en México.

Conclusiones: el síndrome de las plaquetas pegajosas es la condición de trombofilia más frecuente en México. Existen pocos reportes de la evaluación clínica de pacientes mexicanos, lo que hace imperativo realizar estudios prospectivos rigurosos para establecer su magnitud.

Palabras clave: síndrome de las plaquetas pegajosas, pruebas de agregación plaquetaria, trombosis arteriales, trombosis venosas.

ABSTRACT

Background: Sticky platelet syndrome (SPS), described in 1983, is a clinical entity that supposes a disorder in platelet aggregation characterized by its abnormal increase in numbers and a trend towards the occurrence of arterial and venous vasoocclusive phenomena. Its pathogenesis remains unknown; its existence can only be determined by platelet aggregation tests. The prevalence of the SPS is unknown, but there are data that suggest that it is frequent. Some authors have indicated that SPS is the cause of 20 % of the inexplicable arterial thrombosis and 13 % of venous thrombosis where it is not possible to identify the cause.

Objectives: To review available information about sticky platelet syndrome and its importance in Mexico.

Conclusions: SPS is the most frequent thrombophilic condition in Mexico; there are few reports of the detailed evaluation of Mexican patients, which makes it imperative to conduct rigorous clinical and laboratory studies to document the importance of this syndrome.

Key words: Sticky platelets syndrome, tests of platelet aggregation, arterial thrombosis, venous thrombosis.

El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP) supone trastornos en la agregabilidad de las plaquetas caracterizados por incremento anormal de las mismas y tendencia a la ocurrencia de fenómenos vasoclusivos, arteriales y venosos. En 1983, Holliday y Mammen describieron un síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo nombraron

síndrome de las plaquetas pegajosas.¹ Su reconocimiento en la bibliografía médica fue en 1985; un año más tarde, Mammen y colaboradores publicaron un estudio en 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales, en quienes encontraron hiperagregabilidad plaquetaria en pruebas realizadas con los agonistas difosfato de adenosina (ADP) y epinefrina.²⁻⁵ Este estudio confirmó la importancia clínica del SPP. Su causa no se conoce; su existencia sólo puede definirse con las pruebas de agregación plaquetaria y para ello ha sido importante descartar que se trate de una casualidad de laboratorio.¹⁻⁵ Los argumentos que rechazan esta posibilidad son: 1) los pacientes en quienes se hace la prueba de manera repetida muestran la misma alteración; 2) estas alteraciones desaparecen cuando el paciente ingiere aspirina y reaparecen cuando la suspenden, 3) se ha en-

* Laboratorios Clínicos de Puebla.

** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles. Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla. Blvd. Díaz Ordaz, núm. 808, colonia Anzures. CP 72530, Puebla, Pue., México. Tel.: 01 (222) 243-8100, fax: 01 (222) 243-8428.

E-mail: gruiz1@clinicaruiz.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

contrado un patrón autosómico dominante hereditario; 4) las alteraciones de laboratorio se reproducen empleando diversos tipos de agregómetros, y 5) varios investigadores en diversas partes del mundo han encontrado las mismas alteraciones.^{4,6} La microscopia electrónica de las plaquetas de los pacientes con SPP no muestra datos de alteraciones morfológicas, pero informa mayor tendencia a formar grumos plaquetarios.¹⁻⁵

La prevalencia del síndrome no se conoce en detalle, pero hay informes que sugieren que es frecuente. Algunos autores señalan que el SPP es responsable de 20% de las trombosis arteriales, y 13% de las venosas en las que no es posible identificar una causa.⁴ Se ha identificado en 50% de pacientes con trombosis de vasos retinianos, en 30% con isquemia cerebral transitoria, en 20% con infartos al miocardio y en 15% con pérdidas fetales repetidas.³⁻⁷

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y METODOLOGÍA

Para establecer el diagnóstico de SPP debe demostrarse la hiperagregabilidad plaquetaria. El método más utilizado es el descrito por Mammen:²⁻⁷ se obtiene sangre del paciente en ayuno entre 8 y 10 de la mañana. Después de realizar la punción venosa, se libera el torniquete y se desechan los primeros 5 mL de sangre. Luego se aspiran 18 mL en una jeringa de 20 mL que contenga 2 mL de una solución de citrato de sodio a 3.8%. Se centrifuga lo antes posible durante 10 minutos a 100 Gys y temperatura ambiente para obtener plasma rico en plaquetas (PRP). La mitad de este plasma se vuelve a centrifugar a 2,000 Gys durante 20 minutos a temperatura ambiente para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP). Para las pruebas de agregación, el PRP se diluye con PPP para obtener una cuenta plaquetaria de $200 \times 10^9/L$. La agregación plaquetaria se mide en un agregómetro y se registran los cambios en la densidad óptica, manteniendo una temperatura de 37 grados centígrados y el agitador a velocidad constante. La agregación se induce con tres concentraciones de dos reactivos (cuadro 1). La agregación máxima se expresa como el porcentaje de la transmisión de la luz calibrado para cada muestra. Se estudian controles normales para cada caso. Los valores anormales para la agregación plaquetaria con las tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μmol) son variables, pero casi siempre están por encima de 55, 36 y 12%, respectivamente,²⁻⁸ en tanto

Cuadro 1. Valores de referencia en la investigación del síndrome de las plaquetas pegajosas.

Reactivo	Valor de referencia (%)
EPI 11 μmol	39-80
EPI 1.1 μmol	15-27
EPI 0.55 μmol	9-20
ADP 2.34 μmol	7.5-55
ADP 1.17 μmol	2-36
ADP 0.58 μmol	0-12

que para las tres concentraciones de epinefrina (11, 1.1 y 0.55 μmol) estos mismos valores están por encima de 80, 27 y 20%.²⁻⁸ Los tipos del SPP se definen de acuerdo con los resultados en la agregación: el tipo I se caracteriza por hiperagregabilidad con ADP y epinefrina, el tipo II supone hiperagregabilidad plaquetaria sólo con epinefrina, y el tipo III exhibe hiperagregabilidad plaquetaria sólo con ADP.¹⁻⁸ El diagnóstico sugestivo se da cuando existe hiperagregación sólo con un reactivo y a una sola concentración con antecedente de trombosis; dicha presunción se concreta cuando se repite la prueba y persiste la misma alteración. Los datos que respaldan con firmeza el diagnóstico son: 1) antecedentes de trombosis con hiperagregabilidad plaquetaria con dos concentraciones y dos reactivos diferentes, 2) antecedentes de trombosis con hiperagregabilidad a una concentración con dos reactivos diferentes, y 3) antecedentes de trombosis, alteración en una sola concentración y con un reactivo en dos ocasiones (cuadro 2).⁵⁻⁸ Debe tomarse en cuenta

Cuadro 2. Criterios diagnósticos del síndrome de las plaquetas pegajosas.

Clasificación
Tipo I: hiperagregación con EPI y con ADP
Tipo II: hiperagregación sólo con EPI
Tipo III: hiperagregación sólo con ADP
Diagnóstico probable
Hiperagregación sólo con un reactivo y a una sola concentración con historia de trombosis
Diagnóstico firme
Historia de trombosis más:
1) Hiperagregabilidad plaquetaria con dos concentraciones y dos reactivos diferentes
2) Hiperagregabilidad a una concentración con dos reactivos diferentes
3) Alteración en una sola concentración y con un reactivo en dos ocasiones

que la investigación del síndrome debe realizarse sin que el paciente hay ingerido fármacos que inhiban la agregación plaquetaria en los últimos 10 días, porque pueden obtenerse resultados falsos negativos.

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES MEXICANOS

Estudios realizados en México reportan que 60% de los individuos con algún marcador clínico de trombofilia primaria tienen SPP concomitante.⁹⁻¹⁵ En este país el síndrome es la condición de trombofilia heredada más frecuente,¹⁴⁻¹⁵ incluidas la deficiencia de proteínas C y S de coagulación, de antitrombina, la resistencia a la proteína C activada, las mutaciones Leiden, Liverpool, Hong-Kong, Cambridge, el haplotipo R2 gen del factor V y la mutación 20210 del gen de la protrombina (cuadro 3).¹⁶⁻²¹ Otros investigadores informan que 30% de los infartos cerebrales arteriales en pacientes jóvenes y 60% de infartos cerebrales venosos son ocasionados por el SPP.⁸ La distribución de los tres tipos del síndrome en pacientes mexicanos no muestra predominio hacia ninguno de ellos. En un informe previo, en 18 pacientes la distribución fue la siguiente: para el tipo I es de 39%; el tipo II, 33% y el tipo III, 28% (figura 1).¹⁵ Dada su alta prevalencia, es lógica la coexistencia del SPP con otras condiciones trombofílicas (cuadro 3).¹⁴ En México, 80% de los pacientes con síndrome tienen alguna otra condición trombofílica heredada.^{11,14,15,21}

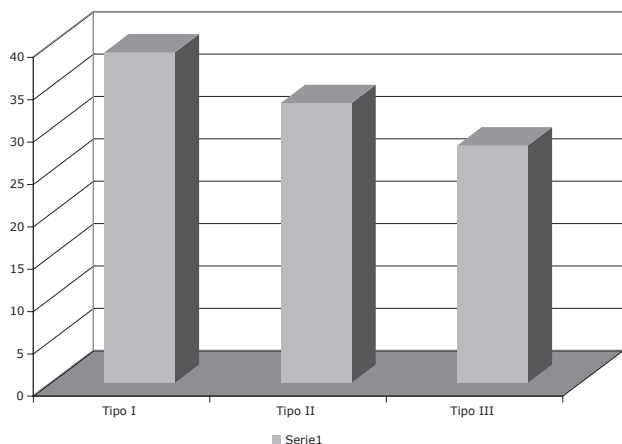


Figura 1. Clasificación de los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas.¹⁵

Cuadro 3. Hallazgos relacionados con trombofilia en 100 pacientes mestizos mexicanos estudiados en la Clínica Ruiz de Puebla.^{14,21}

Condición	%	% en sanos
Mutación C677T del gen MTHFR	67	78
Síndrome de las plaquetas pegajosas	57	0
Haplotipo HR2 del gen FV	21	8
Fenotipo RPCa	20	2
Antifosfolípidos	15	3
Mutación Leiden del gen FV	13	0.7
Mutación G20210A del gen protrombina	11	0
Deficiencia de proteína C	7	0
Deficiencia de proteína S	6	0
Deficiencia de AT-III	1	0
Mutación Hong Kong del gen FV	1	0

Las cifras encontradas en mestizos mexicanos sanos se incluyen para propósitos de comparación.

TRATAMIENTO

La hiperagregabilidad plaquetaria que caracteriza a estos pacientes revierte habitualmente con el empleo de inhibidores de la agregación plaquetaria; se recomienda el ácido acetilsalicílico y existen informes de los resultados de este tratamiento en pacientes con SPP.¹⁻⁶ La dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico es suficiente para reducir el riesgo de trombosis en pacientes con SPP. Cuando suspenden su consumo, vuelven las alteraciones en las pruebas de laboratorio y aumenta el riesgo de evento vasclusivo.³⁻⁴

CONCLUSIONES

El SPP es la condición de trombofilia más frecuente en México, pero existen pocos informes de la evaluación clínica de pacientes mexicanos,⁹⁻¹⁵ lo que hace imperativo realizar estudios prospectivos rigurosos para documentar la magnitud de este síndrome. El SPP es una entidad más que puede explicar la ocurrencia de eventos vasclusivos arteriales o venosos. Es indispensable investigar esta condición en todos los pacientes que muestren datos clínicos de trombofilia primaria.⁴ Probablemente todos los eventos trombóticos tengan una predisposición genética heredada,²⁰ y dependiendo del número de mutaciones o el polimorfismo en los genes, un evento trombogénico puede ocasionar trombosis leve o grave.¹⁵ Por tanto, entre más estudios se realicen a los pacientes con estados trombofílicos,

mayor es la probabilidad de encontrar alguna alteración relacionada con episodios vasocclusivos,^{14,15} por lo que de acuerdo con la información discutida, se sugiere incorporar la búsqueda del SPP por agregometría plaquetaria convencional en todo paciente que reúna las características clínicas descritas.

REFERENCIAS

- Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25:361-5.
- Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J, Buday J, et al. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation 1983; Phoenix, AZ. Abstracts.
- Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, Laughlin WR. Sticky platelet syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:280-4.
- Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz DGJ, López MB. El "síndrome de las plaquetas pegajosas", una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002;54:394-96.
- Rubensfire 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;57:657-60.
- Mammen EF. Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;1:66-72.
- Bick RL. Sticky platelet syndrome: a common cause of unexplained venous and arterial thrombosis. Results of prevalence and treatment outcome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:77-81.
- Hernández HD, Villa R, Murillo BLM, y col. Hiperagregabilidad plaquetaria y síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) en eventos vasculares cerebrales en jóvenes. *Rev Hematol* 2002;3:19.
- Ruiz-Argüelles GJ, Gonzalez-Estrada S, Garces-Eisele J, Ruiz-Argüelles A. Primary thrombophilia in Mexico: a prospective study. *Am J Hematol*. 1999;60:1-5.
- Ruiz-Argüelles GJ, Garces-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ramirez-Cisneros F. Primary thrombophilia in Mexico II: factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in thrombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol*. 2001;66:28-31.
- Ruiz-Argüelles GJ, Lopez-Martinez B, Cruz-Cruz D, Esparza-Silva L, et al. Primary thrombophilia in Mexico III. A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8:273-7.
- Ruiz-Argüelles GJ, Poblete-Naredo I, Reyes-Núñez V, Garces-Eisele J, et al. Primary thrombophilia in Mexico IV: frequency of the Leiden, Cambridge, Hong Kong, Liverpool and HR2 haplotype polymorphisms in the factor V gene of a group of thrombophilic in Mexican Mestizo patients. *Rev Invest Clin* 2004;56:600-4.
- Ruiz-Argüelles GJ, Valdés-Tapia P, Ruiz-Delgado GJ. El concepto de trombofilia multifactorial: el caso de México. *Rev Hematol* 2005;6:35-42.
- Ruiz-Argüelles GJ, Lopez-Martinez B, Valdes-Tapia P, Gomez-Rangel JD, et al. Primary thrombophilia in Mexico V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005;78:21-6.
- 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;22:93-6.
- Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J Physiol* 1963;168:178-95.
- Zoller B, Dahlback B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1536-8.
- Lunghi B, Castoldi E, Mingozzi F, Bernardi F. A new factor V gene polymorphism (His 1254 Arg) present in subjects of african origin mimics the R2 polymorphism (His 1299 Arg). *Blood* 1998;91:364-5.
- Kluijtmans LA, Van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Kearon C. Thrombotic disorders: diagnosis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2003:520-39.
- Ruiz-Argüelles GJ, González Carrillo ML, Estrada Gómez RA, Valdés Tapia P, et al. Trombofilia primaria en México. Parte VI: falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Mex* 2007 (en prensa).