



Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



CIRUGÍA CARDIOVASCULAR DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Trombosis venosa subclavia asociada a electrodo de marcapasos y síndrome de la plaqueta pegajosa

Carolina Ocampo-Salgado^a, Mauricio Duque-Ramírez^{a,*},
María del Mar Serna-Posada^{a,b}, Juan Carlos Díaz-Martínez^a
y Julián Aristizábal-Aristizábal^a

^a *Cardiología y Electrofisiología. Universidad CES, Medellín, Colombia*

^b *Enlace Cardiología, Medellín, Colombia*

Recibido el 23 de septiembre de 2017; aceptado el 21 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 9 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Agregación
plaquetaria;
Electrodo;
Marcapasos;
Trombosis;
Trombosis venosa

Resumen El síndrome de la plaqueta pegajosa en un trastorno cualitativo plaquetario en el que bajas concentraciones de epinefrina y adenosina difosfato producen hiperagregabilidad plaquetaria considerable. Se ha especulado mucho sobre la etiología de este trastorno sin que sean claros sus mecanismos fisiopatológicos. Desde el punto de vista clínico, se asocia a trombosis arteriales y venosas recurrentes en pacientes jóvenes, pérdidas gestacionales, otras complicaciones obstétricas y cefalea recurrente. En la literatura se ha descrito su presentación familiar, lo que hace sospechar su comportamiento hereditario autosómico dominante; también se ha reportado un fenotipo adquirido de la enfermedad en algunas poblaciones especiales como pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal o posterior al trasplante renal y en pacientes con cuadros inflamatorios o inmunosupresión. Se expone el caso de una paciente con antecedente de cefalea de difícil manejo, síndrome hipertensivo asociado al embarazo y mortinato, con síndrome del nodo enfermo y disautonomía manejadas con implantación de marcapasos definitivo bicameral con sensor CLS, que desarrolló trombosis de la vena subclavia, asociada al electrodo de marcapasos, recurrente a pesar de anticoagulación con warfarina y rivaroxabán e incluso a pesar de antiagregación con ácido acetilsalicílico, con posterior diagnóstico de síndrome de la plaqueta pegajosa.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mauricioduquemd@gmail.com (M. Duque-Ramírez).

KEYWORDS

Platelet aggregation;
Electrode;
Pacemaker;
Thrombosis;
Venous thrombosis

Subclavian venous thrombosis associated with pacemaker electrode and sticky platelet syndrome

Abstract Sticky platelet syndrome is a qualitative platelet disorder in which low concentrations of adrenaline and adenosine diphosphate produce considerable platelet hyperaggregability. There has been much speculation on the origin of this disorder as its pathophysiological mechanisms of action are not yet clear. From a clinical point of view, it is associated with recurrent arterial and venous thrombosis in young patients, miscarriages, other obstetric complications and recurrent headaches. Its familial presentation has been described in the literature, suspecting that it is of a dominant autosomal hereditary nature. An acquired phenotype of the disease has also been reported in some particular patients, such as patients with chronic kidney disease on renal replacement therapy or after a kidney transplant, as well as in patients with inflammatory processes or immunosuppression. The case is presented of a patient with a history of difficult to manage headaches, a hypertensive syndrome associated with the pregnancy, and a foetal death. She also had sick sinus node syndrome and dysautonomia managed with a definitive dual-chamber pacemaker with a CLS sensor. There was then a thrombosis in the subclavian vein associated with the pacemaker electrode, being recurrent despite anticoagulation with warfarin and rivaroxaban, and even despite anti-aggregation treatment with acetyl salicylic acid. She was subsequently diagnosed with sticky platelet syndrome.

© 2018 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Hasta el momento han sido bien estudiados y descritos en la literatura los defectos en los factores de la coagulación de los que se derivan los estados de hipercoagulabilidad y sus manifestaciones trombóticas; sin embargo, hay menor entendimiento de los desórdenes cualitativos y cuantitativos de las plaquetas que favorecen los estados protrombóticos; un ejemplo de ello es la reciente descripción del defecto Wien-Penzing en 1991¹. A la fecha, existen 59 publicaciones en la base de datos Pubmed sobre el síndrome de la plaqueta pegajosa. Esta es una entidad caracterizada por hiperagregabilidad plaquetaria inducida por bajas cantidades de adenosín difosfato y/o epinefrina, tanto o más prevalente que otras trombofilias como el síndrome antifosfolípido, asociada a manifestaciones trombóticas arteriales y venosas recurrentes y a pérdidas gestacionales tempranas. Su descripción reciente y el desconocimiento de la entidad contribuyen al subdiagnóstico de la misma.

Caso

Paciente de 36 años con antecedente de cefalea migrañosa de difícil manejo, con embarazo previo en el que presentó síndrome hipertensivo asociado y mortinato, que consultó con cuadro clínico de varios años de evolución, conformado por mareos y síncope recurrentes y prueba de mesa basculante positiva para síncope mixto. Se inició manejo con cambios del estilo de vida y fludrocortisona, sin mejoría significativa.

Durante el seguimiento persistió con sintomatología vasovagal, fatiga, limitación de su clase funcional, hipotensión y bradicardia, por lo que se realizó prueba ergométrica y monitorización Holter, en la que se evidenció disfunción

sinusal. Se descartaron alteraciones metabólicas (carbohidratos y lípidos), tiroideas e hidroelectrolíticas. Por lo anterior, se llevó a estudio electrofisiológico que demostró disfunción sinusal y se decidió implante de marcapasos con sensor CLS para su síndrome del nodo enfermo y su disautonomía.

Tres meses después, presentó edema importante en miembro superior izquierdo, documentándose trombosis venosa profunda de la vena subclavia, por lo que se realizó angioplastia con balón e implantación de stent. Se inició anticoagulación con warfarina. Dos meses más tarde presentó nuevamente edema y dolor en la extremidad superior izquierda; en venografía se encontró trombosis intrastent y se realizó angioplastia e implante de stent intrastent. Continuó anticoagulación con warfarina con INR dentro de metas pero con múltiples manifestaciones hemorrágicas espontáneas como gingivorragia o hematoma espontáneo en muslo derecho. Dos meses después de la implantación del segundo stent consultó con cuadro clínico consistente en trombosis venosa profunda aguda de la extremidad superior izquierda por lo que fue llevada a nueva venografía con evidencia de trombo intrastent no oclusivo, luego de lo cual se decidió cambio de tratamiento médico con inicio de anticoagulación con rivaroxabán 20 mg/día.

Consultó de manera recurrente por cefaleas que ameritaron interconsulta con Neurología; fue difícil el control del dolor y no se documentaron lesiones intracraneales ocupantes de espacio o complicaciones hemorrágicas asociadas. Un año después presentó recurrencia del cuadro y en nuevo procedimiento se evidenció oclusión del stent por trombo extensivo a venas axilar y humeral izquierda, con circulación por colaterales desde tronco venoso tirocervical hacia yugular interna e innominada. Fue llevada a trombólisis selectiva con rTPA y se realizó angioplastia con balón liberador de paclitaxel. Se decidió adicionalmente antiagregación con

AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Test Type: Platelet Aggregation
Test Name: *Screen4

Date & Time: 14/03/2016 10:02:48 a.m.
Run Type: Patient

Worklist No.: 891

Worklist ID: AGREGACIÓN EPI

Chnl	Curve No.	Patient ID	Patient Name
1	2679		
2	2680		
3	2681		

Chnl	Reag	Lot No.	Reag. Conc.	Units	PPP	PRP
1	Epinephrine		11	uM	0,105	0,826
2	Epinephrine		1,10000002384186	uM	0,11	0,804
3	Epinephrine		0,600000023841858	uM	0,109	0,816

Chnl	Curve No.	% Paciente	TMax	Slope	Slope2
1	2679	85,3	263	87,4	13,5
2	2680	88,5	205	36,0	75,6
3	2681	87,9	336	25,9	71

Comment

Estudio de agregación plaquetaria con EPI compatible con plaqueta pegajosa y/o hiperactiva.

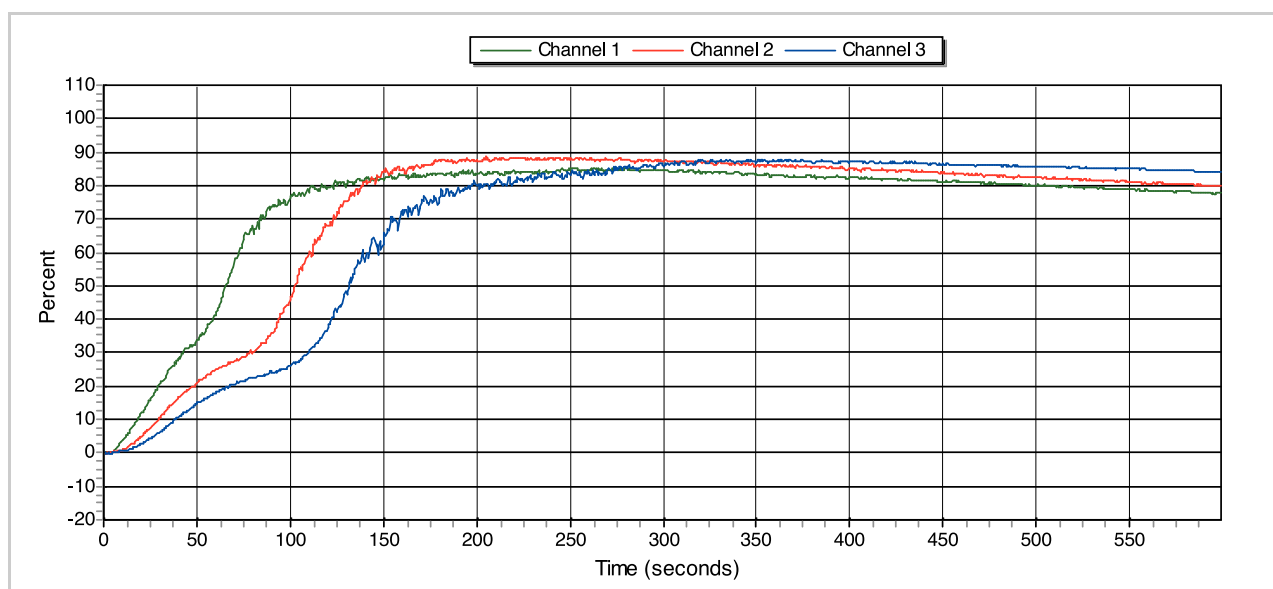


Figura 1 Agregometría plaquetaria con epinefrina.

ácido acetil salicílico 100mg/día. Para este entonces se habían realizado estudios seriados de hipercoagulabilidad con los cuales se descartaron trombofilias adquiridas y congénitas como deficiencia de las proteínas C y S, resistencia a la proteína C activada, mutación del factor V de la coagulación (factor V de Leiden), mutación de la antitrombina 3, síndrome antifosfolípido, síndrome nefrótico, neoplasia activa de base e hiperhomocisteinemia, entre otros.

Unos meses después tuvo recurrencia del dolor y edema en la extremidad superior izquierda. Se complementaron estudios con ecocardiografía transtorácica que descartó trastornos segmentarios de la movilidad o disfunción sistólica sospechosa de cardiopatía isquémica. Una vez más se hizo venografía donde se encontró trombosis intrastent

pero abundante circulación colateral con drenaje eficiente, por lo cual se decidió no realizar nuevamente intervencionismo.

La paciente fue valorada de manera conjunta por los servicios de Hemodinamia, Electrofisiología y Hematología. Se realizaron estudios de extensión incluida agregometría plaquetaria que demostró hiperagregabilidad con epinefrina y con ADP (figs. 1 y 2), por lo que se decidió continuar tratamiento con rivaroxabán y clopidogrel teniendo en cuenta la recurrencia de los fenómenos trombóticos a pesar de la terapia dual (anticoagulación con inhibidor directo del factor Xa y antiagregación con ASA). Se decidió continuar monoterapia con clopidogrel teniendo en cuenta la refractariedad al tratamiento con ASA y anticoagulación. Desde entonces permanece en seguimiento clínico y no se han documentado

AGREGACIÓN PLAQUETARIA

Test Type: Platelet Aggregation Date & Time: 14/03/2016 10:17:42 a.m. Worklist No.: 892
 Test Name: Adenosine Diphosphate Run Type: Patient Worklist ID: AGREGACIÓN ADP

Chnl	Curve No.	Patient ID	Patient Name
1	2682		
2	2683		
3	2684		

Chnl	Reag	Lot No.	Reag. Conc.	Units	PPP	PRP
1	Adenosine Diphosphate		2,29999995231628	uM	0,135	0,882
2	Adenosine Diphosphate		1,20000004768372	uM	0,138	0,85
3	Adenosine Diphosphate		0,600000023841858	uM	0,13	0,859

Chnl	Curve No.	% Paciente	TMax	Slope	Slope2
1	2682	90,1	282	128,7	
2	2683	83,0	589	87,0	
3	2684	18,1	591	39,6	

Comment

Estudio de agregación plaquetaria con ADP compatible con plaqueta pegajosa y/o hiperactiva.

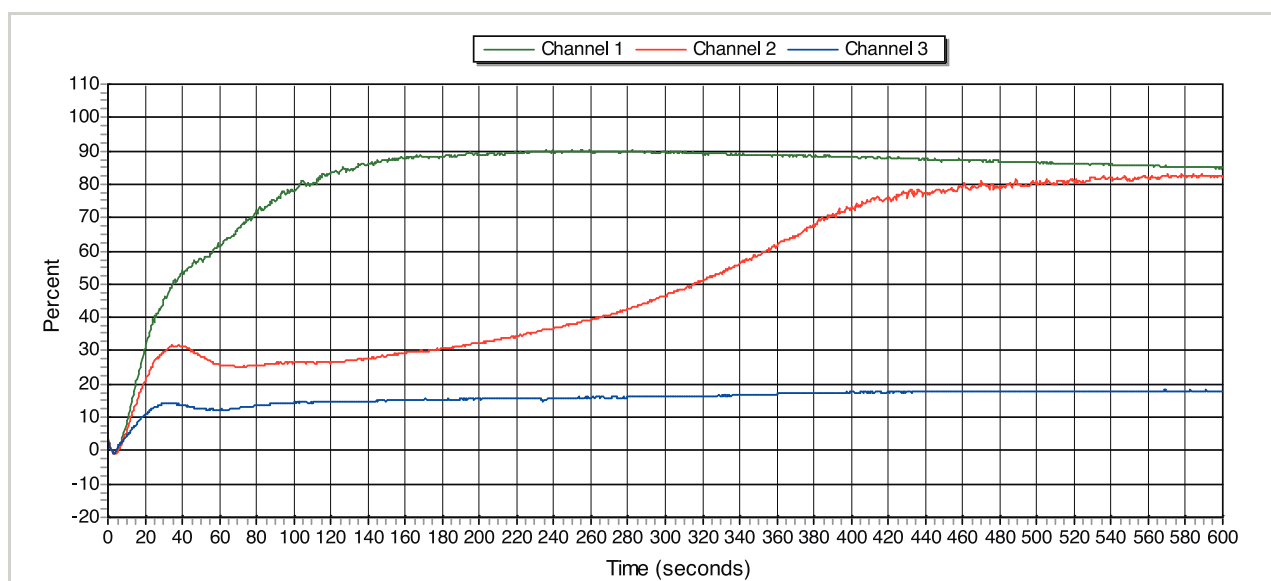


Figura 2 Agregometría plaquetaria con adenosín difosfato (ADP).

nuevos episodios de trombosis de la vena subclavia o en otro territorio vascular.

Historia del síndrome de la plaqueta pegajosa

Las plaquetas pueden presentar desórdenes cualitativos y cuantitativos que, a su vez, pueden ser de naturaleza hemorrágica o trombótica. Fueron Bilzzozero y Osler en 1873, quienes hicieron la primera descripción de la plaqueta como componente celular de la sangre y su asociación con la coagulación. Posteriormente se documentó su presencia en los trombos de placas ateroscleróticas, vegetaciones valvulares y aneurismas aórticos. Hacia 1910, Duke describió la relación inversamente proporcional entre el recuento plaquetario y el sangrado².

Desórdenes plaquetarios cualitativos hemorrágicos como la anomalía de May-Hegglin, la trombostenia de Glanzmann y el síndrome de Bernard-Soulier fueron ampliamente descritos a inicios del siglo xx, mientras que los desórdenes plaquetarios cualitativos trombóticos solo empezaron a describirse en 1979 cuando Al Mefty publicó una serie de 22 pacientes con isquemia cerebral transitoria sin enfermedad aterosclerótica por angiografía, lesiones intracraneanas por TAC, evidencia de cardioembolia, arteritis, collagenopatía o antecedente de migraña, en quienes el único hallazgo común fue el aumento de la agregabilidad plaquetaria. Describió también el efecto terapéutico de la Aspirina y la recurrencia de los eventos trombóticos con su discontinuación^{2,3}.

En 1983, Holidey estableció la relación entre la epinefrina y el ADP con la hiperagregabilidad, y reportó su asociación con trombosis arteriales en pacientes jóvenes.

La definición inicial del síndrome de la plaqueta pegajosa fue planteada por Mammen en 1984, como un trastorno autosómico dominante caracterizado por hiperagregabilidad plaquetaria *in vitro* como respuesta a bajas concentraciones de ADP y/o epinefrina, en la que no hay respuesta a otros inductores como el colágeno, ácido araquidónico, ristocetina o trombina^{1,4,5}.

En 1986 Rubenfire documentó el trastorno en 41 pacientes con síndrome coronario agudo³, y en 1995 nuevamente Mammen estableció la relación del trastorno con complicaciones gestacionales y la presentación familiar del mismo. En su serie de más de 200 pacientes jóvenes reportó tanto trombosis arteriales como venosas, y postuló la hipótesis de que el estrés fisiológico podía desencadenar eventos trombóticos. Describió los subtipos 1 y 2 de acuerdo con la respuesta a ADP y epinefrina en la prueba de agregometría⁴.

Fue en 1998 cuando Brick describió el subtipo 3, el más infrecuente de todos, donde el trastorno de la agregación aparece en respuesta a ADP de manera aislada. Brick reportó además que hasta un 20% de los abortos recurrentes podrían ser explicados por el síndrome de la plaqueta pegajosa, así como la quinta parte de los fenómenos trombóticos arteriales¹.

En los últimos años, Chitoor documentó el fracaso de la anticoagulación en fenómenos tromboembólicos venosos recurrentes y planteó la hipótesis de la multifactorialidad de esta trombofilia y su coexistencia con otras trombofilias. De igual forma, Yagmur reportó la asociación con la enfermedad renal crónica, la hemodiálisis y el trasplante renal⁶.

Recientemente Lewerenz y Moncada describieron algunas manifestaciones cutáneas asociadas como atrofia, *livedo reticularis*, eritema nudoso, fenómeno de Raynaud, entre otros^{2,7}. Velásquez-Sánchez-de-Cima reportó el uso potencial del clopidogrel y la antiagregación dual².

Fisiopatología

Las plaquetas, responsables de la hemostasia primaria, son fragmentos citoplasmáticos pequeños derivados de los megacariocitos con una vida media de 7-10 días. Poseen gránulos densos ricos en adenosín difosfato y calcio, y gránulos alfa ricos en factor de Von Willebrand (cuyo receptor es la glicoproteína Ib) y fibrinógeno (cuyo receptor es la glicoproteína IIb/IIIa). La trombogénesis se inicia como respuesta a la lesión endotelial, en la que hay exposición del colágeno subendotelial que se une el factor de Von Willebrand circulante. La glicoproteína Ib plaquetaria se une al factor de Von Willebrand, con lo cual se inducen cambios conformacionales que resultan en la liberación de adenosín difosfato que, a través de la estimulación de los receptores P2Y12 y P2Y1, activa la plaqueta e induce la liberación de fibrinógeno, la exposición de glicoproteína IIb/IIIa y la salida de calcio para activar más plaquetas y la cascada de la coagulación.

La agregación plaquetaria es mediada por la glicoproteína IIb/IIIa que une cada extremo de una molécula de fibrinógeno circulante de tal manera que dos plaquetas adyacentes puedan agruparse, fenómeno que al magnificarse produce la formación del coágulo. Trastornos cualitativos y cuantitativos de algunos de los mediadores descritos previamente, conducirán a trastornos plaquetarios

que se traducen en trombofilias o complicaciones hemorrágicas.

Las trombofilias son condiciones que pueden tener cursos asintomáticos o asociarse a enfermedades tromboembólicas. Cuando se asocian a defectos congénitos se trata de trombofilias primarias o hereditarias y cuando se asocian a enfermedades como el cáncer, la exposición a fármacos como los anticonceptivos orales, a estados fisiológicos como la gestación y el parto, se tratará entonces de trombofilias secundarias o adquiridas.

El síndrome de la plaqueta pegajosa es una trombocitopatía clásicamente descrita como una trombofilia primaria hereditaria con patrón autosómico dominante, en la que hay un desorden cualitativo de la agregación plaquetaria determinado por hiperagregabilidad en respuesta a epinefrina y adenosín difosfato, que favorece fenómenos trombóticos arteriales y venosos recurrentes, así como pérdidas gestacionales tempranas³. Estudios de núcleos familiares de pacientes "caso índice" avalan el patrón autosómico dominante de herencia⁸. En la actualidad, la literatura sugiere que es el defecto plaquetario hereditario más común, con frecuencia igual o incluso superior a la del síndrome antifosfolípido.

Algunos trabajos han propuesto hiperagregabilidad plaquetaria inducida por mediadores diferentes a adenosín difosfato y epinefrina, como por ejemplo la hipersensibilidad al colágeno y la sobreexpresión de TRAP-6 (péptido activado por el receptor de trombina 6).

Hasta ahora se atribuye este síndrome a diferentes mutaciones en mediadores de la activación plaquetaria. Mammen describió que mutaciones en diferentes glicoproteínas de membrana de las plaquetas se asocian a aumento de la agregabilidad. Múltiples autores documentan el aumento en la expresión de CD62 – P selectina, CD 63, CD 61 y CD51 (estos dos últimos receptores para la vitronectina) en la superficie de las mismas, que sugiere hiperactividad además de hiperagregabilidad^{9,10}.

Polimorfismos de la GPIIIa PLA A1/A2 parecen tener también alguna asociación, aunque hasta ahora los estudios no son concluyentes¹¹. La proteína GAS6, miembro de las proteínas dependientes de la vitamina K y presente en los gránulos alfa plaquetarios, tiene alta homología estructural con la proteína S de la coagulación, así como alta interacción con las tirosina kinasas que a ella se asocian, al igual que con los receptores plaquetarios para ADP, por lo cual se considera actúa directamente como estimulante de su activación y agregación¹². Sin embargo, no todos los estudios han logrado establecer una relación entre el polimorfismo de la proteína GAS6 y el síndrome de la plaqueta pegajosa¹³.

Así mismo, el receptor endotelial para la agregación plaquetaria 1 PEAR1, con dominio extracelular similar al del factor de crecimiento epitelial y presente en plaquetas y endotelio, es fosforilado con el contacto entre las primeras para favorecer su activación. Polimorfismos en PEAR1 se han asociado con aumento de eventos trombóticos y menor respuesta a la Aspirina¹².

La glicoproteína 6 es una proteína transmembrana de la plaqueta que interactúa con el colágeno expuesto en el endotelio lesionado para facilitar su activación y adhesión. Múltiples polimorfismos de la misma encontrados en pacientes con diagnóstico de síndrome de la plaqueta pegajosa se

han asociado con abortos recurrentes^{14–17}. Debe anotarse que a pesar de múltiples factores propuestos dentro de la fisiopatología del síndrome de la plaqueta pegajosa, a la fecha no existe claridad sobre los mecanismos causales de este desorden cuya naturaleza es multifactorial¹⁸.

Descripciones recientes han propuesto además una forma adquirida del síndrome de la plaqueta pegajosa de manera aislada en casos en los que no se identifica un componente familiar, o también en relación a trastornos metabólicos como la diabetes mellitus y la aterosclerosis, trastornos inflamatorios como la sepsis, pacientes con inmunosupresión farmacológica, pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral y pacientes con enfermedad renal crónica, en especial aquellos llevados a trasplante renal.

Se propone que el estrés fisiológico y la liberación de catecolaminas incrementa la agregabilidad plaquetaria. En otros fenómenos inflamatorios se considera que el daño endotelial induce adhesión y activación y perpetúa la agregabilidad de las plaquetas.

In vitro se ha observado como la ciclosporina A y el tacrolimus aumentan la agregación plaquetaria a través de la fosforilación de proteínas moduladoras; la ciclosporina además aumenta prostanoïdes y endotelina, y el tacrolimus y el sirolimus tienen potenciales efectos pronecróticos y antiangiogénicos con los que aumenta el daño endotelial y posiblemente el ATP almacenado a nivel granular, así como su liberación y por ende la activación plaquetaria.

No puede descartarse que este síndrome se trate de una condición genotípica cuya manifestación fenotípica requiere de un segundo estímulo, por ejemplo los fenómenos inflamatorios, de acuerdo con lo referido en múltiples reportes de caso.

Clasificación

El síndrome de la plaqueta pegajosa se clasifica de acuerdo con el resultado de la agregometría plaquetaria según respuesta a diferentes concentraciones de los reactantes adenosín difosfato (ADP) y epinefrina (tabla 1).

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia del síndrome de la plaqueta pegajosa. De acuerdo con la literatura disponible este síndrome explicaría el 20 al 28% de las enfermedades trombóticas en general, el 20% de los casos de trombosis

arteriales inusuales y el 13% de las trombosis venosas profundas inexplicadas. Adicionalmente, puede contribuir en el 20% de los casos de infarto agudo del miocardio, isquemia cerebral transitoria y ataque cerebrovascular. Como se mencionó anteriormente, diferentes series han descrito el síndrome de la plaqueta pegajosa en hasta el 20% de las pérdidas fetales tempranas³.

En la enfermedad renal crónica se ha descrito una prevalencia del 82% en pacientes en hemodiálisis y del 67% en pacientes con trasplante renal⁶. Se cree que está asociado al 44% de las trombosis recurrentes de accesos vasculares en pacientes en hemodiálisis. También debe sospecharse en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped^{1,19}.

Ruiz-Argüelles et al. en su trabajo sobre trombofilias en mestizos mexicanos encontraron que el síndrome de la plaqueta pegajosa puede cursar de manera concomitante con otras anomalías protrombóticas. Describieron el componente familiar de la misma y la evolución clínica satisfactoria una vez iniciada la antiagregación con ácido acetil salicílico documentada por normalización de la agregometría plaquetaria durante el tratamiento hasta en el 75% de los casos, con necesidad de antiagregación dual con clopidogrel solo en el 25% de los casos restantes y una recurrencia de episodios vasooclusivos del 3,6% en su seguimiento promedio de 13 meses. Encontraron además que hasta el 32% de las mujeres con SPP han presentado un aborto previamente en sus vidas²⁰.

En 2004 se describió en Colombia una serie de casos de mujeres con antecedente de trombosis venosa y pérdidas gestacionales en el hospital Militar Central en Bogotá, en cuyo estudio se documentó el síndrome de la plaqueta pegajosa²¹.

Posteriormente, en el Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín en 130 pacientes a quienes se les ordenó agregometría plaquetaria entre 2013 a 2014 (17 meses) y diagnosticó síndrome de la plaqueta pegajosa, se encontró de manera consecuente con otros trabajos reportados, mayor incidencia en mujeres que en hombres (30% hombres, 70% mujeres), y que el fenotipo más prevalente de la enfermedad en nuestro medio es el tipo 1 (70%) seguido de los tipos 2 y 3 (29,2% y 0,8% respectivamente), como se ha descrito en la literatura mundial³.

Manifestaciones clínicas

El síndrome de la plaqueta pegajosa se asocia con manifestaciones trombóticas en pacientes jóvenes, usualmente menores de 40 años, sin otros factores de riesgo conocidos. Con frecuencia se observan trombosis arteriales pero también venosas en localizaciones inusuales (venas y arterias de la retina, senos cerebrales) y en algunos casos son recurrentes a pesar de anticoagulación óptima, especialmente con warfarina. En muchos de estos casos, es claro el antecedente familiar de manifestaciones trombóticas²².

No es infrecuente en estos pacientes el antecedente de migraña ni en las mujeres el antecedente de insuficiencia placentaria, síndromes hipertensivos asociados al embarazo, restricción del crecimiento intrauterino y abortos previos; así mismo manifestaciones trombóticas precipitadas por anovulatorios y hormonas de sustitución.

Tabla 1 Clasificación según resultado de agregometría

Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
- Hiperagregación con epinefrina y ADP*.	-Hiperagregación con epinefrina.	- Hiperagregación con ADP*.
- Es el más común en latinos (mestizos mexicanos).	- Es el más común en caucásicos.	- Es el más infrecuente.

* Adenosín difosfato.

Debe considerarse el síndrome de la plaqueta pegajosa en la enfermedad tromboembólica venosa, incluida tromboembolia pulmonar, especialmente en ausencia de factores desencadenantes claros²³.

Hasta el 50% de los pacientes presentará trombosis de vasos retinianos. Existen amplios reportes de caso en la literatura sobre complicaciones oftalmológicas diferentes y complejas, incluido el daño del nervio óptico²⁴⁻²⁶.

También debe descartarse esta condición de base en pacientes con complicaciones trombóticas alrededor de procedimientos invasivos como en el caso reportado de trombosis durante endarterectomía carotídea²⁷.

Diagnóstico

En la agregometría plaquetaria de los pacientes con síndrome de la plaqueta pegajosa, es normal la respuesta a estimulantes como colágeno, ácido araquidónico y ristocetina.

En la prueba de agregabilidad con epinefrina y adenosín difosfato se exponen las plaquetas a diferentes concentraciones de las mismas y se valora la respuesta comparada con parámetros de normalidad para la prueba. Debe recordarse que la función plaquetaria tiene variación circadiana, por lo que la prueba debe realizarse durante la mañana. Las muestras deben ser recolectadas en citrato y no en EDTA (ácido etilendiaminetetraacético) y debe evitarse el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes por lo menos en los siete días previos a la realización de la prueba. No debe valorarse la agregabilidad plaquetaria dentro de los tres meses siguientes a un evento trombótico³.

La prueba de agregometría plaquetaria se diseñó inicialmente para valorar hipofunción plaquetaria en condiciones hemorrágicas. Detecta agregados de gran número de plaquetas, no pequeños; grupos puede ser subóptima para valorar hiperagregabilidad e hiperreactividad plaquetaria. La citometría de flujo podría aportar información acerca de los mecanismos (receptores de superficie) que median la hiperagregabilidad, mayor sensibilidad para detectar pequeñas agrupaciones de plaquetas. En la [tabla 2](#) se encuentran los criterios para realizar el diagnóstico del síndrome de la plaqueta pegajosa.

Tabla 2 Criterios diagnósticos del síndrome de la plaqueta pegajosa	
Diagnóstico sugestivo	- Historia de tromboembolia e hipercoagulabilidad plaquetaria en una sola concentración de un solo reactivo.
Diagnóstico confirmatorio	- Historia de tromboembolia. - Hipercoagulabilidad plaquetaria en dos o más concentraciones de un solo reactivo. - Historia de tromboembolia e hipercoagulabilidad plaquetaria en una o más concentraciones de ambos reactivos.

Adaptada de: Medicina y Laboratorio 2014; 20(11-12)^{1,3}.

Tratamiento

Se ha demostrado que la antiagregación con ácido acetil salicílico en dosis bajas es costo-efectiva como medida de prevención primaria y secundaria en pacientes con síndrome de la plaqueta pegajosa para disminuir episodios trombóticos.

La dosis usual de ácido acetilsalicílico empleada es de 80 a 100mg/día. Su administración se asocia a normalización de la agregometría plaquetaria. En caso de recurrencia de eventos trombóticos la dosis puede titularse hasta 325 mg/día^{1,22}. La Aspirina ha demostrado ser segura e igualmente efectiva en mujeres en etapa preconcepcional y durante la gestación¹⁰.

Si hay contraindicación o fracaso terapéutico con ácido acetilsalicílico (recurrencia en menos del 5% de los casos), se ha descrito la antiagregación con clopidogrel 75 mg/día como monoterapia o en antiagregación dual. La suspensión de los antiagregantes se relaciona con recaídas.

El síndrome de la plaqueta pegajosa no es una indicación de anticoagulación como tal y por lo tanto ésta solo debe prescribirse si existe otra patología concomitante que así lo amerite (síndrome antifosfolípido, resistencia a la proteína C activada, etc.)³.

Conclusiones

El síndrome de la plaqueta pegajosa es una trombofilia primaria o adquirida caracterizada por un trastorno cualitativo de las plaquetas, en el que hay hiperagregabilidad con epinefrina y ADP (adenosín difosfato); adicionalmente se ha descrito su clara asociación con manifestaciones clínicas como cefalea, abortos recurrentes, complicaciones obstétricas, así como manifestaciones trombóticas venosas y arteriales en pacientes jóvenes y en sitios inusuales.

Su prevalencia parece ser igual o incluso superior a la de otras condiciones de hipercoagulabilidad como el síndrome antifosfolípido.

En la literatura actual se describe una respuesta adecuada a la monoterapia con ácido acetilsalicílico (ASA) en la prevención primaria y secundaria de eventos trombóticos; sin embargo, también se han descrito casos de resistencia en los que ha sido necesario el uso de otros antiagregantes e incluso de anticoagulación, como lo fue en el caso que se describe en esta revisión. Casos como el que el describe en el texto, llevan a considerar la gran importancia de que el personal del área de la salud se familiarice con este trastorno para aumentar su reconocimiento y así implementar medidas de prevención primaria y secundaria en la población afectada, con lo que se impactará de forma positiva la morbilidad y mortalidad de esta patología.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Sokol J, Skerenova M, Jedinakova Z, Simurda T, Skornova I, Stasko J, et al. Progress in the understanding of sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43:8–13.
2. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40:526–34.
3. Campuzano-Maya G, Escobar-Gallo GE. Síndrome de la plaqueta pegajosa. *Medicina y Laboratorio.* 2014;20(11–12):513–28.
4. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:361–5.
5. Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL. Sticky platelet syndrome: a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol Leipz Ger.* 1928;115:361–5, 1988.
6. Yagmur E, Frank RD, Neulen J, Floege J, Mühlfeld AS. Platelet hyperaggregability is highly prevalent in patients with chronic kidney disease: an underestimated risk indicator of thromboembolic events. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2015;21:132–8.
7. Castillo-Martínez C, Moncada B, Valdés-Rodríguez R, González FJ. Livedoid vasculopathy (LV) associated with sticky platelets syndrome type 3 (SPS type 3) and enhanced activity of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) anomalies. *Int J Dermatol.* 2014;53:1495–7.
8. Šimonová R, Bartosová L, Chudy P, Stasko J, Rumanová S, Sokol J, et al. Nine kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2013;19:395–401.
9. Staško J, Bartošová L, Mýtník M, Kubisz P. Are the platelets activated in sticky platelet syndrome? *Thromb Res.* 2011;128:96–7.
10. Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Skerenova M, Ivankova J, et al. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol.* 2016;9:21–35.
11. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Núñez V, Moncada-González B, Valdés-Tapia P, et al. Primary thrombophilia in Mexico IX: the glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2013;19:689–92.
12. Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Stasko J, Kubisz P, Danko J. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41:330–5.
13. Kubisz P, Bartosová L, Ivanková J, Holly P, Stasko J, Skerenová M, et al. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2010;16:701–4.
14. Kubisz P, Ivanková J, Škereňová M, Staško J, Hollý P. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematol Amst Neth.* 2012;17:355–62.
15. Sokol J, Skerenova M, Biringer K, Lasabova Z, Stasko J, Kubisz P. Genetic variations of the GP6 regulatory region in patients with sticky platelet syndrome and miscarriage. *Expert Rev Hematol.* 2015;8:863–8.
16. Škereňová M, Sokol J, Biringer K, Ivanková J, Staško J, Kubisz P, et al. GP6 haplotype of missense variants is associated with sticky platelet syndrome manifested by fetal loss. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* 2016;1076029616685428.
17. Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Hasko M, Bartosova L, Stasko J, et al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertil Steril.* 2012;98:1170–4.
18. Moncada B, Ruiz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C. The sticky platelet syndrome. *Hematol Amst Neth.* 2013;18:230–2.
19. Mühlfeld AS, Ketteler M, Schwamborn K, Eitner F, Schneider B, Gladziwa U, et al. Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007;7:1865–8.
20. Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA, et al. Primary Thrombophilia in Mexico XII: Miscarriages Are More Frequent in People with Sticky Platelet Syndrome. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol.* 2017;34:239–43.
21. Velásquez AI, Carmona V, Ramos G. The sticky platelet syndrome. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2004;55:232–9.
22. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:674–83.
23. Darulová S, Samoš M, Sokol J, Šimonová R, Kovář F, Galajda P, et al. Sticky platelets syndrome in a young patient with massive pulmonary embolism. *Am J Case Rep.* 2013;14:169–72.
24. Alexandra AO, Drenser KA. Hypercoagulable state in a patient with a retinal vein occlusion. *Retin Cases Brief Rep.* 2011;5:76–8.
25. Weber M, Gerdson F, Gutensohn K, Schoder V, Eifrig B, Hossfeld DK. Enhanced platelet aggregation with TRAP-6 and collagen in platelet aggregometry in patients with venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2002;107:325–8.
26. Randhawa S, Van Stavern GP. Sticky platelet syndrome and anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35:779–81.
27. Alsheekh AA, Puggioni A, Hingorani AP, Marks N, Ascher E. The sticky platelet syndrome during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:1317, e9-1317.e11.