



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ITZEL ALEJANDRA RAMÍREZ ESPINOSA

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres

Por brindarme el amor y el apoyo incondicional para salir adelante, aun cuando las adversidades eran muchas me enseñaron a no dejarme vencer y confiar en mí misma.

Gracias por todo, sé que hemos sacrificado mucho en el camino, los amo y

¡Lo logramos!

A mi hija

Por ser lo más hermoso que tengo en la vida, eres mi motor y por quien hago cada una de las cosas. Te amo Sofí y jamás dejaras de ser lo más importante para mí, siempre estaré ahí para ti mi niña hermosa.

A mi esposo

Por todos estos años juntos y por la familia hermosa que hemos formado, por ese clic y las aventuras desde el CCH, gracias por ser mi compañero, colega, pareja y amigo en estos 7 años.

A mis Abuelos

Que con su ejemplo me impulsaron a lograr mis sueños y me dieron la mejor infancia.

A mi tía Rosa

No me vio cumplir este sueño, pero siempre me apoyó, me motivó y mucho de lo que soy es gracias a usted, siempre me hablo con franqueza y me guió en base a su experiencia. La quiero mucho y espero que se sienta orgullosa de mí.

A mi tía Marina

Por ser mí guía, por mostrarme el mundo de CU desde pequeña y por quererme, así como lo hiciste.

A mi tío Daniel

Por su guía, comprensión y sobre todo apoyo para así poder concluir este sueño. Gracias por brindarme consejos y compartir experiencias profesionales.

A mis tíos

Porque cada uno de ustedes me ha apoyado, no sólo en la carrera sino en todo este camino. Gracias a todos no tengo palabras para agradecerles.

A mi tía Gaby por apoyarme en todos los aspectos de mi vida, a mi tío Pancho por apoyarme a mí y a mis papás, que junto con mi tía Lulú me hicieron sentir en casa, a mi tía Nancy por permitirme vivir en su casa y tratarme como a una hija, a mi tía Irene por su apoyo incondicional, a mi tía Carmen por ayudarme en este camino, por su apoyo para mí mamá y para mí al tío Ricardo.

A mis primos:

Que son como mis hermanos, Viridiana que hemos compartido tantas historias juntas llenas de buenos momentos, Jessica mi hermana pequeña, Luis el hermano mayor que siempre cuidó de mí, a Eder que con sus ocurrencias me hacía reír y sentirme en familia, a Arturo que me ha tendido la mano cuando lo he necesitado, a Cristina y Denisse que son las pequeñas que he visto crecer y las quiero mucho. A Gaby que me ayudó muchísimo durante la carrera.

A mi amiga Laura por apoyarme sobre todo en los años más difíciles que he pasado, que junto con **Nora** estuvieron ahí para mí cuando más pérdida me sentía. Al **Doctor Alan** por los consejos y compartir conmigo su experiencia en esta profesión.

A mi tutora

Por guiarme para poder realizar mi tesina.

¡A cada uno de ustedes gracias!

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN...	6
OBJETIVO.....	7
CAPÍTULO 1 ASPECTOS GENERALES DEL PROCESO DE HEMOSTASIA.....	8
1.1 Definición.....	8
1.2 Hemostasia primaria.....	8
1.2.1 Plaquetas	9
1.2.2 Formación del tapón plaquetario.....	10
1.2.2.1 Adhesión	10
1.2.2.2 Activación y secreción	11
1.2.2.3 Agregación.....	12
1.3 Hemostasia secundaria	13
1.3.1 Modelo celular de la coagulación	13
1.3.2 Cascada de la coagulación.....	16
1.3.3 Fibrinólisis y anticoagulación	17
CAPÍTULO 2 PRUEBAS DE LABORATORIO BÁSICAS PARA EVALUAR SISTEMA HEMOLÍTICO.....	21
2.1 Tiempo de protrombina.....	21
2.2 Tiempo de tromboplastina parcial.....	21
2.3 Tiempo de trombina	21
2.4 Razón internacional normalizada.....	22
2.5 Biometría hemática.....	23
CAPÍTULO 3 SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS	25
3.1 Definición y características	25
3.2 Antecedentes.....	26

3.3 Factores genéticos	29
3.4 Antecedentes personales y heredofamiliares	32
CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS.....	34
4.1 Diagnóstico diferencial del Síndrome de Plaquetas Pegajosas...	34
4.2 Pruebas diagnósticas de laboratorio para evaluar la función plaquetaria.....	34
4.2.1 Agregometría plaquetaria	35
4.2.1.1 Indicaciones al paciente para realizar el estudio	36
4.2.1.2 Metodología de agregometría para el diagnóstico del Síndrome de Plaquetas Pegajosas	36
4.2.1.3 Función de adenosín difosfato y epinefrina.....	39
4.2.2 Analizador de función plaquetaria PFA 100	40
4.3 Criterios de diagnóstico para el Síndrome de Plaquetas Pegajosas...	43
4.4 Tipos de Síndrome de Plaquetas Pegajosas.	44
CAPÍTULO 5 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS.....	45
CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS.....	50
6.1 Mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico	50
6.2 Posología terapéutica del ácido acetilsalicílico para el tratamiento del Síndrome de Plaquetas Pegajosas	52
CAPÍTULO 7 MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS	56
CONCLUSIONES	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

INTRODUCCIÓN

Los episodios trombóticos son mayormente asociados a factores de riesgo como la calidad de alimentación, hábitos sedentarios, estrés, enfermedades crónicas degenerativas como diabetes o hipertensión cuya evolución afecta al sistema circulatorio, pero, ¿qué pasa cuando existe un evento vascular sin causa aparente, es decir, el paciente no cuenta con factores de riesgo graves que lo expliquen, no existe un cuadro clínico claro, anatómicamente no hay alteraciones patológicas, más sin embargo se presenta.

Es aquí donde se sospecha que a nivel celular puede existir un problema, y que el proceso de hemostasia se encuentra alterado o en desequilibrio, lo que lleva a diversos diagnósticos presuntivos entre los cuales se encuentra el Síndrome de Plaquetas Pegajosas.

Dicho síndrome es un trastorno de la función plaquetaria, concretamente de hiperagregabilidad que causa trombos si no es tratado, pero cursa asintomático hasta que ocasiona un evento vascular oclusivo, lo que complica su diagnóstico.

Como todo paciente, aquellos con Síndrome de Plaquetas Pegajosas requieren atención dental y es ahí donde radica la importancia de conocer este tipo de síndromes, para saber el manejo odontológico del paciente.

OBJETIVO

Describir las generalidades y funciones de los trombocitos en la hemostasia para identificar los factores asociados al Síndrome de Plaquetas Pegajosas, el cual puede estar implicado en eventos vasculares sin causa aparente, para así realizar el manejo odontológico del paciente bajo tratamiento antiagregante plaquetario.

CAPÍTULO 1 ASPECTOS GENERALES DEL PROCESO DE HEMOSTASIA

1.1 Definición

Es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular.¹ Su objetivo es el cierre del vaso dañado a través de acciones procoagulantes y anticoagulantes, puesto que es un sistema que se encuentra en equilibrio y retoma su paridad al delimitar la lesión.

Las definiciones de hemostasia y su proceso han sido variables a través de los años, desde épocas griegas Platón describió la existencia de una “fibrina pura”, prosiguiendo en 1873 con la descripción de la morfología de las plaquetas y su participación en la coagulación de la sangre.

Esos conocimientos, fueron enriquecidos con nuevos avances técnicos y de observación, que resultaron en la ola de descubrimientos del siglo XX, ya fuese acerca de los modelos de coagulación como el de Morawitz de 1905, que sentaron las bases para que en 1950 se descubrieran los factores V,VII,VIII,IX,XI y de von Willebrand completando la Cascada de la coagulación como la conocemos para 1960, permitiendo la comprensión de la hemostasia desde la lesión del vaso sanguíneo hasta la formación del coágulo.

Sin embargo, aunque ambas etapas van de la mano, con el propósito de estudiar éste proceso fisiológico podremos dividirlo en dos: hemostasia primaria y hemostasia secundaria.

1.2 Hemostasia primaria

Se inicia a los pocos segundos de producirse la lesión al interactuar las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de la sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción

derivando la sangre del área lesionada. Las plaquetas que normalmente circulan de forma inactiva, se adhieren a la pared del vaso dañado², cuyo objetivo es la formación del tapón plaquetario proceso que es mediado por diversas sustancias como se explicará más adelante.

1.2.1 Plaquetas

Las plaquetas también conocidas como trombocitos son fragmentos celulares carentes de núcleo derivados de los megacariocitos que siguiendo su linaje provienen de megaloblastos de la médula ósea, el periodo de vida fluctúa entre los 8 y 12 días, después de cumplir su vida útil se eliminan por macrófagos tisulares del bazo y trabéculado. El diámetro oscila de 2 a 4 micras y sus valores en sangre son de 150 000-450 000 por microlitro, si éste número se ve disminuido se llama trombocitopenia y si se ve aumentada trombocitosis.

En la microscopia de luz se observan dos porciones, el hialómero, porción periférica pálida ligeramente acidófila y el granulómero una parte central basófila. El citoplasma tiene actina y miosina (proteínas contráctiles), sus mitocondrias producen ATP, ADP y sistemas enzimáticos que sintetizan prostaglandinas.

En la microscopia electrónica se aprecian cuatro zonas:

-Zona periférica: Formadas por la membrana con un grueso glucocaliz que contiene integrinas indispensables para la adhesión y la agregación.

-Zona estructural: Formada por actina, miosina, proteínas fijadoras de actina y microtúbulos dispuestos de manera circunferencial conservando la estructura discal de la plaqueta.

-Zona de organelos: En ella se encuentran mitocondrias, peroxisoma, glucógeno y gránulos que son de tres tipos (figura 1)^{3,4}.

Figura 1 Gránulos de las plaquetas y su contenido	
Alfa(α)	Que contiene fibrinógeno, molécula de adhesión de selectina P, factor de von Willebrand, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor plaquetario 4 (quimiocina que se une a heparina), factor V y factor beta de crecimiento.
Delta densos (δ)	Que tienen ADP, ATP (que son potentes agonistas plaquetarios), calcio ionizado y serotonina.
Lamba (λ)	Son lisosomas que ayudan a disolver el coagulo o cuando ha cumplido su función.

-Zona membranosa:

- Sistema canalicular abierto que tiene comunicación con el exterior y forma un sistema laberíntico dentro de la plaqueta que aumenta el área de superficie plaquetaria, favoreciendo la captación y liberación rápida de las sustancias en la plaqueta.
- Sistema tubular denso, que es el equivalente del retículo endoplásmico liso, el cual secuestra a los iones de calcio para evitar la activación plaquetaria cuando no se requiere³.

1.2.2 Formación del tapón plaquetario

La formación de dicho tapón consiste en tres fases.

- Adhesión.
- Activación y secreción.
- Agregación.

1.2.2.1 Adhesión

Es la respuesta inmediata a una lesión vascular, las plaquetas que se encuentran en el torrente sanguíneo se unen al subendotelio o al tejido

perivascular expuesto en el área traumatizada. Esta reacción es mediada por proteínas adhesivas y sus receptores específicos en la membrana plaquetaria, fundamentalmente por interacciones con el FvW (Factor von Willebrand), que sirve como puente entre la glucoproteína Ib (GpIb), receptor de la superficie de plaquetas y el colágeno expuesto resultado de la lesión.

Es decir, el colágeno se une a la plaqueta mediante GpIb/IX Y FvW, éste se une al colágeno y cambia su conformación lo que permite que la GPIb/IX se le una fijando la plaqueta al colágeno¹.

1.2.2.2 Activación y secreción

Después de adherirse, los trombocitos pasan de una forma discoide a una forma esférica con pseudópodos, referida en la literatura como “erizos de mar”, dicho cambio se acompaña de alteración en la glucoproteína IIb/IIIa que aumentan su afinidad por el fibrinógeno y de la translocación de fosfolípidos con carga negativa (fosfatidilserina), estos fosfolípidos se unen al calcio y funcionan como zonas de inicio para el ensamblaje de complejos de factores de coagulación.

Simultáneamente, ocurre la secreción plaquetaria de las sustancias almacenadas en los gránulos alfa, delta y lambda entre ellas existen las agonistas que aceleran la formación del coagulo plaquetario y la reparación tisular (epinefrina, trombina, ATP, colágeno, tromboxano A2).

La activación plaquetaria esta desencadenada por distintos factores, como trombina y ADP. La trombina activa las plaquetas a través de un tipo especial de receptor acoplado a proteínas G denominado *receptor activado por proteasa* (PAR), que se activa mediante una escisión proteolítica realizada por la trombina. El ADP es un componente de los gránulos densos, así pues, la activación plaquetaria y la liberación de ADP generan nuevos ciclos de activación plaquetaria, fenómeno denominado *reclutamiento*.^{1,4}

1.2.2.3 Agregación

Los agonistas estimulan la unión de plaquetas en forma de agrupación, reclutando a más trombocitos, ya que el cambio de la glucoproteína IIb/IIIa permite la unión de fibrinógeno causando la agregación, en primera instancia de manera reversible, pero al incrementarse la trombina aumenta la activación y agregación promoviendo la contracción plaquetaria de forma irreversible que dependerá de las características de la plaqueta, interviniendo también en la conversión de fibrinógeno a fibrina, que compete a la hemostasia secundaria (figura 2)¹.

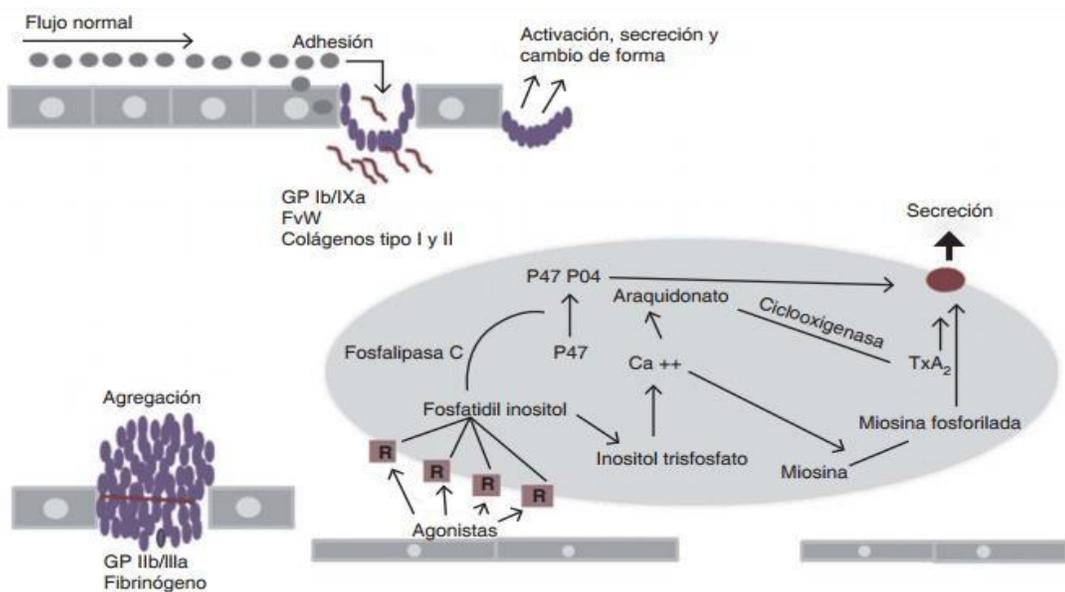


Figura 2 Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular. La adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, factor de von Willebrand (FvW) Y GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La otra enzima ciclooxygenasa convierte al araquidonato en tromboxano A2 (TxA2) un agente agonista y vasoconstrictor.

Además de estos componentes los trombocitos tienen receptores en sus membranas los cuales permiten la formación del tapón plaquetario, mediados con un sistema de agonistas y antagonistas, manteniendo la equidad.

1.3 Hemostasia secundaria

Es en esta fase donde se produce la interacción entre sí de factores de la coagulación, proteínas procoagulantes, anticoagulantes, entre otros que activan un sistema clásicamente denominado cascada que actualmente se llama modelo celular de la coagulación. De acuerdo a éste, la vía intrínseca es un amplificador iniciada por la vía extrínseca a través de la expresión del factor tisular⁵.

1.3.1 Modelo celular de la coagulación

Dicho modelo identifica a células como fibroblastos, monocitos, neutrófilos y especialmente plaquetas, como aquellas cuya membrana es capaz de presentar FT (Factor tisular, tromboplastina o factor III), sitios donde es posible que surja la activación de la coagulación.

Podemos dividir el proceso en 3 fases simultáneas:

- A. Iniciación
- B. Amplificación
- C. Propagación

A. Iniciación: Esta fase inicia cuando la vasculatura es dañada y las células endoteliales como las células musculares lisas, los fibroblastos, monocitos, células mononucleares son expuestas al flujo sanguíneo, lo que provoca la liberación de macropartículas que expresan el (FT) inactivo en sus superficies. Este FT se une al factor VII actuando como cofactor y activándolo, formando el complejo FT/FVIIa que activara directamente al factor X e indirectamente al FIX, lo que permite que FXa se una a FVa para formar un complejo protrombinasa en las superficies fosfolipídicas de células productoras de FT que se convierte en protrombina (FII) en trombina en cantidades no suficientes para la formación de fibrina. Proteasas como el

inhibidor de factor tisular (TFPI) y la inhibidora de antitrombina limitan la difusión (figura 3)⁵.

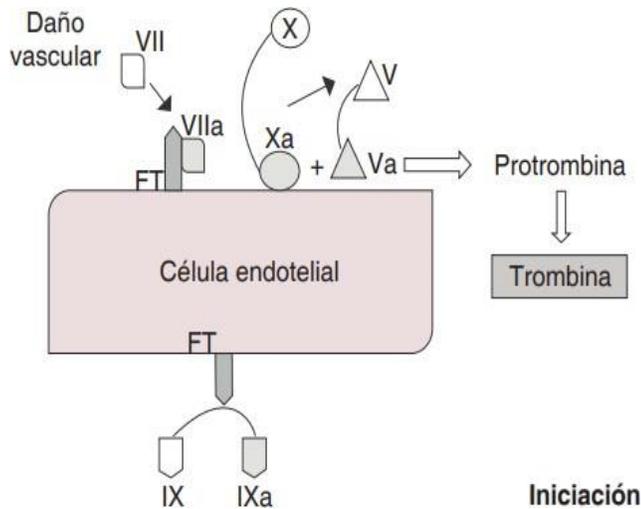


Figura 3 Expresión de FT (factor tisular) en las superficies celulares. Activación de los factores VII, X y V para la conversión de protrombina en trombina.

B. Amplificación: La trombina acumulada, activa las plaquetas adheridas al colágeno subendotelial por un receptor específico (glucoproteína Ia/IIa) y el factor de Von Willebrand, que forma uniones entre las fibras de colágeno y las plaquetas para activarlas.

La trombina activa el FV, amplificando la actividad de protrombinasa y convirtiendo FVIII en activado, el cual funciona como cofactor del FIXa para mantener la generación del FXa, así mismo la trombina convierte FXI en FXIa.

La trombina es un potente activador plaquetario a través de la vía de los receptores activados por proteasas (PAR). Este periodo trombotico ascendente es referido como amplificación y resalta en la activación de las plaquetas con exposición de los fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con liberación del contenido de los gránulos.

Durante la activación, las plaquetas liberan de sus gránulos alfa a la superficie, factor V parcialmente activado el cual es completamente encendido por la trombina y el factor Xa. La trombina también activa al factor XI. Por otro lado, la trombina escinde al factor de von Willebrand del factor VIII para activarlo posteriormente. Las plaquetas reclutadas al sitio de lesión durante esta fase, proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación .(figura 4)⁵.

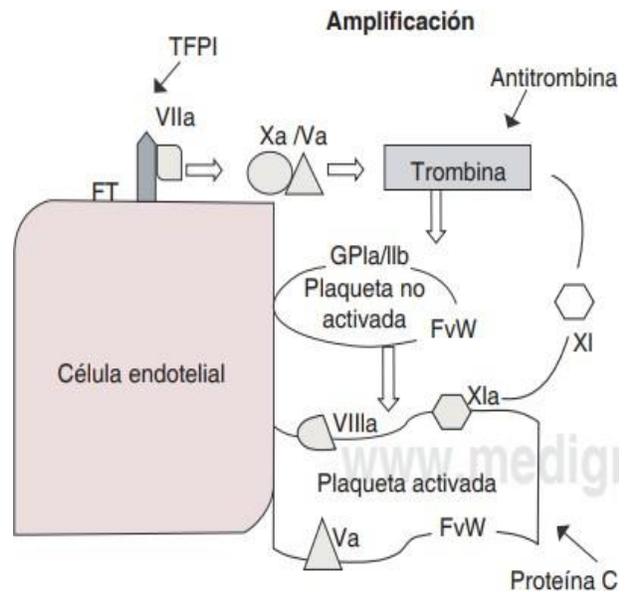


Figura 4 Activación plaquetaria por acumulación de trombina, expresando en su superficie factores de coagulación activados y moléculas de adhesión.

C. Propagación: En las superficies celulares ricas en fosfolípidos procoagulantes, principalmente en las plaquetas, el factor XIa convierte a FIX en activado, al unirse éste al FVIIIa (FIXa + FVIIIa + Ca) cataliza la conversión de FX en FXa, formando el complejo FXa/FVa + Ca, que cataliza la conversión de trombina suficiente para la formación de fibrina mediante la cascada de trombina (figura 5)⁵.

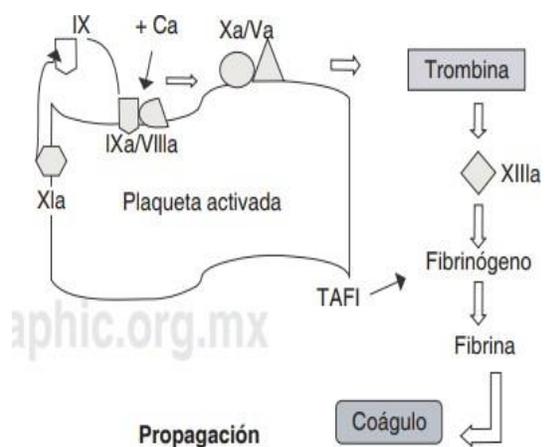


Figura 5 En la superficie plaquetaria, el aumento en la conversión de trombina, activa el factor XIII para la formación y estabilidad del coágulo; y a su inhibidor TAFI que limitara la lisis.

La trombina activa a FXIII o factor estabilizado de fibrina, responsable de la formación de enlaces covalentes entre las cadenas de fibrina para la formación del coágulo y del inhibidor fibrinolítico (TAFI), que tiene un efecto positivo en la estabilidad del coágulo y una resistencia a la plasmina que limita la lisis⁵.

1.3.2 Cascada de la coagulación

El modelo clásico consiste en una serie de reacciones enzimáticas amplificadoras que conducen a la formación del coágulo en fibrina insoluble. Es decir, son una serie de conversiones de proenzimas inactivas y enzimas activadas que culmina en la generación de fibrina insoluble a partir de la proteína plasmática soluble fibrinógeno.

Existen dos vías de activación intrínseca y extrínseca que convergen en una vía común (figura 6)⁴.

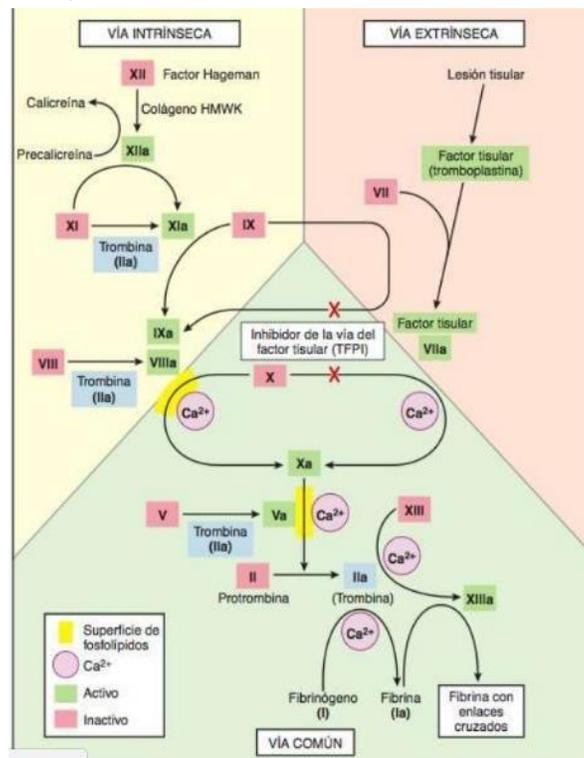


Figura 6 Cascada de la coagulación.

En cada reacción participan una enzima conocida como Factor de coagulación activado, un sustrato o proenzima inactiva de los factores de coagulación y un cofactor (acelerador de la reacción). Estos componentes llegan a la superficie de los fosfolípidos con carga negativa aportados por las plaquetas activadas (figura 7)^{6,7}.

Figura 7 Factores de la cascada de coagulación	
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina o factor tisular
IV	Calcio
V	Procalícrcina
VII	Proconvertina o factor estable
VIII	Antihemofílico A
IX	Antihemofílico B o factor Christmas
X	Autotrombina C Stuart Prower
XI	Antecedente tromboplástico del plasma
XII	Factor de Hageman o factor de vidrio
XIII	Estabilizador de la fibrina

El montaje de los complejos de reacción depende también de los iones de Calcio, que se unen a residuos de ácido glutámico carboxilado presentes en los factores II, VII, IX y X.

Las reacciones enzimáticas que producen el ácido glutámico carboxilado utilizan vitamina K como cofactor antagonizadas por fármacos como la warfarina.

Vía extrínseca: La activa una lesión tisular y a su vez al FT.

Vía intrínseca: Inicia con el factor XII o Factor Hageman

1.3.3 Fibrinólisis y anticoagulación

Como todo sistema requiere un equilibrio regulatorio que evite una situación patológica de propagación de la coagulación fuera de la región vascular dañada. El control se lleva a cabo por diversos componentes.

- Proteasas inhibitorias circulantes como la antitrombina, cofactor de heparina II, TFPI (inhibidor del factor tisular) e inhibidor CI, eliminan los factores de coagulación atacando sus sitios activos de acción.
- Vía de la proteína C/ proteína S.
- Sistema fibrinolítico (figura 8)^{2,5}.

Proteínas y serinas inhibitoras de la coagulación	
Proteína C	Glucoproteína dependiente de vitamina K, que es activada en la superficie de células endoteliales por la trombina y la TM (trombomodulina) con su cofactor la proteína S. Inactiva el FV y el FVII (En estudios recientes se ha observado que sólo actúa cuando provienen de células endoteliales y no de plaquetas) como cofactor de FX Y FII promoviendo fibrinólisis por la inhibición de PAI-I.
Proteína S	Por sí sola tiene actividad anticoagulante compitiendo por protrombina por la unión al FVa, inhibiendo al factor Xa o favoreciendo la interacción FXa-TFPI(Inhibidor del factor tisular)
Complejo proteína C/proteína S	Al unirse al FV disminuye la actividad de la protrombina.
Inhibidor del factor tisular (TFPI)	Presente en el endotelio microvascular y en las plaquetas. Actúa de dos formas: En la coagulación imitando sus sustratos, inhibiendo al FXa y mediante una interacción transitoria con el complejo FT/FVIIa/FXa.
Antitrombina	Inhibidores de la generación de trombina y su función gracias a su afinidad a los glucosaminoglucanos de las células endoteliales ya que se une e impide la activación de tres proteasas: FIXa, FXa y trombina.

Figura 8 Tabla de las principales proteínas y serinas inhibitoras de la coagulación²

La fibrinólisis: Consiste en la conversión de una proenzima llamada plasminógeno en su forma activa plasmina, la cual es capaz de degradar la fibrina y por ende eliminar el coagulo, provocando desechos PDF (productos de digestión del fibrinógeno) que contienen restos de lisina y arginina.

Esto depende de la acción proteolítica de dos enzimas principalmente: tPA (activador tisular del plasminógeno) uPA (Activador del plasminógeno tipo

urocinasa) quienes se adhieren a los PDF que poseen sitios de unión específicos (figura 9)^{2,5}.

Activadores del plasminógeno		
Nombre de los activadores		Descripción
Activador tisular de plasminógeno (t-PA)		Es una proteasa que se une a la fibrina gracias a un complejo formado con el plasminógeno sobre su superficie.
Activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA)		Es una proteasa que carece de afinidad específica por la fibrina y activa al plasminógeno circulante y al ya unido con la fibrina.

Figura 9 Tabla de nombre y características de activadores del plasminógeno.

Por otro lado están los inhibidores de los activadores de plasminógeno, que participan en la regulación de la fibrinólisis (figura 10)^{2,5}.

Inhibidores de los activadores de plasminógeno		
Nombre de los Inhibidores		Descripción
Inhibidor del activador de plasminógeno (PAI)		PAI-1 sintetizada en el endotelio vascular, plaquetas en gránulos alfa e hígado, es el principal inhibidor de tPa y uPA. PAI-2 sintetizada en placenta con aumento en tercer trimestre de gestación. PAI-3 de menor acción fibrinolítica, inhibe a uPA, también neutralizando a la trombina y FXa, Xla reacciones aceleradas en presencia de heparina.
Inhibidor de la fibrinólisis activable por protrombina (TAFI)		En su forma activa gracias a la trombina TAFIa es capaz de eliminar a la lisina y arginina de la superficie de la fibrina.
α 2-antiplasmina		Principal inhibidor fisiológico a nivel directo.

Figura 10 Cuadro de inhibidores de los activadores de plasminógeno.

Aunque el estudio de la interacción de las reacciones de ambas partes del modelo se realiza por separado, se pueden observar las interacciones de forma más clara en el siguiente esquema (figura 11)⁵.

Anticoagulantes naturales

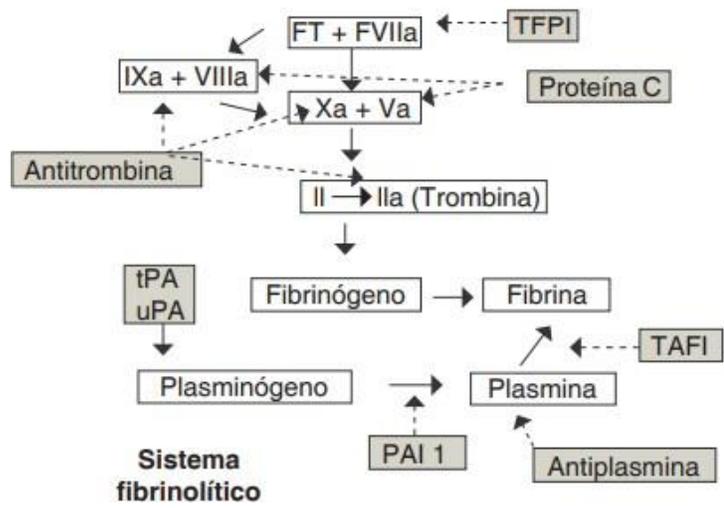


Figura 11 Acción de las proteasas inhibidoras y el sistema fibrinolítico en el control de la coagulación.

CAPÍTULO 2 PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio funcionan como un auxiliar diagnóstico para complementar la historia clínica del paciente y proporcionarnos la mayor información posible acerca del estado de salud⁸.

2.1 Tiempo de protrombina

Tiempo de protrombina (TP) evalúa la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, V, II y fibrinógeno). En la prueba se agrega Factor tisular (FT) y Calcio, registrando el tiempo necesario para que se forme un coagulo de fibrina.

Valor normal: 10-14 segundos >60%⁸.

2.2 Tiempo de tromboplastina parcial

El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno).

En esta prueba, la coagulación del plasma se inicia añadiendo partículas con carga negativa, como vidrio esmerilado para que se active el factor XII junto con los Fosfolípidos y Calcio e igual que en el proceso de TP se registra el tiempo necesario para que se forme un coágulo de fibrina.

Valor normal: 25-45 segundos.⁴

2.3 Tiempo de trombina

El tiempo de trombina (TT) evalúa la conversión del fibrinógeno en fibrina, la última etapa de la vía común, esto se obtiene agregando trombina bovina al plasma citratado.

Valor normal: 9-35 segundos⁸.

2.4 Razón internacional normalizada

La razón internacional normalizada (INR) se plantea debido a las posibles variaciones en las pruebas anteriores, con el fin de normalizar los resultados de un estudio con menos probabilidad de discrepancias.

La importancia de este parámetro radica en su utilidad para evaluar la efectividad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, pero una de sus desventajas es la baja eficiencia en otros estados de coagulopatía como en la insuficiencia hepática.

Valor normal: 0.8-1.2⁸.

Fibrinógeno:

Última proteína de la cascada de coagulación medible por métodos químicos inmunitarios.

Valor normal: 200-400mg/dL⁸.

Vitamina K:

Es un compuesto químico que se encuentra de manera natural en verduras verdes, producido en la flora intestinal o de manera sintética, siendo estos sus tres tipos. Es conocido por funciones antihemorrágicas, debido a que es el cofactor que permite que ciertas proteínas retengan el calcio, el cual es necesario para la activación de algunos factores de la coagulación que son sintetizados en el hígado. Participa también en la absorción de calcio.

Factores dependientes de vitamina K

- II, VII, IX y X así como las dos proteínas reguladoras de proteínas C y S.

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

- Inhiben directamente a la vitamina K y sus dependientes, ejemplos de estos agonistas son la warfarina o acenocumarol⁸.

Dímero D

Se realiza mediante un anticuerpo monoclonal específico contra las regiones D de la fibrina fragmentada. Valores normales: <500ng/mL.

Prueba de Duke o tiempo de sangrado de Duke

Es provocar sangrado con una lanceta en el lóbulo de la oreja del paciente y observar la duración de la hemorragia que normalmente es de 3 a 7 minutos. Solo permite evaluar de forma muy general la retracción del capilar, la cantidad y la calidad de las plaquetas⁸.

Tiempo de coagulación de Lee-White

Puede realizarse de manera breve y permite conocer el funcionamiento de los factores de coagulación. Se obtiene una muestra de sangre en una jeringa estéril que debe verterse en tres tubos depositando aproximadamente 1ml de sangre sin anticoagulantes en cada tubo encendiendo el cronometro, se colocan en un baño a 37 grados Celsius, y se saca el primero inclinándolo para ver si fluye la sangre, cuando esta no fluya se saca el segundo y así sucesivamente hasta parar el cronómetro en el tercer tubo cuando éste no fluya. Valores normales 5 a 10 minutos.^{7,8}

2.5 Biometría hemática

También conocida como citometría hemática, es el examen de laboratorio que nos permite examinar los valores de tres líneas celulares en un solo estudio, las cuales son:

- Serie roja
- Serie leucocitaria

- Serie plaquetaria

Los valores se manejan de forma estandarizada para su interpretación, sin embargo es importante constatar los valores de cada laboratorio⁹. Figura 12.

PARÁMETRO	VALORES NORMALES EN ADULTO	UNIDADES
LEUCOCITOS	4.50-11.00	10 ⁹ /μl
NEUTROFILOS %	40-85	%
LINFOCITOS %	18-45	%
MONOCITOS %	3-10	%
EOSINOFILOS %	1-4	%
BASOFILOS %	0.3-4	%
NEUTROFILOS	1.80-7.70	10 ⁹ /μl
LINFOCITOS	1.00-4.80	10 ⁹ /μl
MONOCITOS	0.00-0.80	10 ⁹ /μl
EOSINOFILOS	0.02-0.45	10 ⁹ /μl
BASOFILOS	0.02-0.10	10 ⁹ /μl
ERITROCITOS	H: 4.50-6.30 M: 4.20-5.40	10 ⁹ /μl
HEMOGLOBINA	H: 14.00-18.00 M: 12.00-16.00	g/dL
HEMATOCRITO	H: 42-52 M: 37-47	%
VCM	83-100	fL
HCM	28-32	pg
CHCM	32-34.50	g/dL
RDW	11.40-14.40	%
PLAQUETAS	150.00-450.00	× 10 ³

H: HOMBRES; M: MUJERES
VCM= Volumen corpuscular medio; HCM= Hemoglobina corpuscular media;
CHCM= Concentración de HCM; RDW= Distribución media eritrocitaria

NOTA: Estos valores pueden variar dependiendo del instrumento con el que se hagan las mediciones, por lo cual cada laboratorio maneja sus valores de referencia.

Figura 12 Valores de referencia de la citometría hemática.¹⁰

CAPÍTULO 3 SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

3.1 Definición y características

El síndrome de plaquetas pegajosas consiste en una hipersensibilidad a agonistas específicos: ADP y/o epinefrina, ya que en presencia de ellos se genera agregación plaquetaria incluso a muy bajas concentraciones, mostrando mayor nivel de respuesta que con el resto de los agonistas, con los que la reacción resulta dentro de los valores normales.

La causa sigue siendo controversial debido a que se encuentra una tendencia hereditaria, la cual, es referida por algunos autores como autosómica dominante,¹¹⁻¹⁵ porque si un miembro de la familia es diagnosticado es muy probable que varios integrantes lo presenten, siendo claros en que el síndrome puede o no asociarse a más patologías hemáticas, enfermedades sistémicas crónicas degenerativas y otras alteraciones genéticas.

Sin embargo, no ha podido establecerse una asociación clara y contundente para determinar su etiología que se sospecha, son mutaciones en los receptores membranales de los trombocitos como se explicara a lo largo de este capítulo.

Como características clínicas en el paciente (en caso de presentar signos y síntomas, por lo regular posteriores a algún evento vascular, cuando el paciente no se encuentra bajo tratamiento farmacológico) serán similares a otras alteraciones trombóticas: Afectación a arteriolas y vasos pequeños, sumados a antecedentes de eventos vasculares, fenómenos anginosos, infarto agudo del miocardio, isquemia cerebral transitoria, cuadros de apoplejía trombosis retiniana, trombosis de arterias periféricas, en mujeres pérdidas fetales recurrentes, entre otros.¹⁵⁻¹⁹ ya que el diagnóstico se obtiene si cumple con ciertos criterios establecidos, pruebas de laboratorio

estandarizadas y mediante una historia clínica bien realizada que denote posibles antecedentes.

3.2 Antecedentes

Los trastornos plaquetarios se han descrito a lo largo de los años, sin embargo se remontan a la comprensión de la morfología y fisiología de los trombocitos, así como en el diseño de las pruebas diagnósticas para conocer datos cuantitativos y cualitativos de las mismas, por tal motivo resaltaremos que desde que en 1873 Bizzozero y Osler describen la morfología de las plaquetas y su participación en la coagulación sanguínea, estudio completado en 1880 por este segundo autor que evidencia la participación de estas células en padecimientos trombóticos.

Prosiguiendo con Hayem y Duke que de 1900 a 1910 a través de la observación de pacientes con trombocitopenia se dieron cuenta que el recuento de plaquetas disminuido se relacionaba con la hemorragia, y que ésta cesaba con el aumento de plaquetas a través de transfusiones sanguíneas.

Fue hasta 1962 que con los conocimientos anteriores se comprendió la necesidad de desarrollar métodos de laboratorio especialmente para la agregación plaquetaria, es así que el estudio de laboratorio descrito por Born como la técnica para estimar la cinética de la agregación plaquetaria por medio de turbidometría (medición de la turbidez o densidad óptica)¹³, permitió evaluar la función de respuesta de los trombocitos a ciertos agonistas, como evaluaremos más adelante en éste capítulo.

Este método estandarizado se consideró dentro de las pruebas de laboratorio necesarias para el análisis de funciones plaquetarias, y sus interacciones con respecto a padecimientos trombóticos, como lo concluyo Al-Meftry en 1979 que describió a 22 pacientes con accidente isquémico

transitorio (TIA por sus siglas en inglés) que en pruebas repetidas presentaba un incremento en la adhesión y agregación plaquetaria, pero sin ningún otro desorden hemostático, por lo que sugirió que la hiperagregabilidad podría ser la causa, esta idea basada en la observación de que al administrar ASA (ácido acetilsalicílico) los síntomas cesaban y al suspenderlo volvían a presentarse en algunos casos consecuencia de la función plaquetaria anormal.

Con todas bases, en 1983 Holiday, Mamen et al, presentan un caso muy similar de observación clínica en 9th International Joint Conference on Stroke and cerebral circulation en Arizona en el que se analizaron un grupo de pacientes con TIA e hiperagregabilidad plaquetaria únicamente en respuesta a la epinefrina y/o ADP mediante el estudio de agregometría. A la intensa respuesta ante estos agonistas se le asignó el nombre Síndrome de plaquetas pegajosas.

Para el año siguiente Mammen continua la investigación junto con otros colaboradores recolectando datos clínicos, detallando sus características, clasificación (en dos tipos) y el diagnóstico del síndrome, exponiendo el caso particular de una de una joven que sufrió un ataque agudo al miocardio en el séptimo mes de su primer embarazo y que en las pruebas no reveló ninguna alteración hemostática anormal excepto por el incremento invitro de la agregación plaquetaria a ADP y Epinefrina.

Mediante la historia clínica descubrió que su madre y su hermano también sufrían alteraciones trombóticas: la madre infarto agudo al miocardio durante uno de sus tres embarazos y su hermano un inexplicable ataque de angina de pecho cuya angiografía era normal.

Ante los antecedentes familiares, Mammen tuvo la idea de que el síndrome no sólo se presentaba en pacientes con infarto cerebral, sino otros eventos trombóticos y que se heredaban en el patrón autosómico, especialmente en

pacientes jóvenes sin aparentes factores de riesgo graves. En dicho estudio no observa características clínicas específicas y apoya el tratamiento con ASA descrito por Al-Meftys.

En pruebas de laboratorio establece que al diluir el ADP y la Epinefrina a mitad de la concentración normal estandarizada para la prueba (como se describirá el método más adelante) se obtenían respuestas a estos dos agonistas y es de acuerdo a esta respuesta que clasifica el síndrome en dos tipos: Tipo I y tipo II, clasificación complementada por Bick que describe el tipo III , reportando el papel del síndrome en pacientes con eventos tromboembólicos inexplicables y en mujeres con problemas de fertilidad o pérdidas fetales recurrentes con bases en un estudio de 153 pacientes en colaboración con Hopensteadt.

Chittor y colaboradores reportaron un caso clínico de una mujer de 30 años en la que se origina una trombosis sagital, se inicia tratamiento con warfarina según la norma estandarizada; sin embargo la paciente sufrió trombosis venosa recurrente de las extremidades inferiores después de 7 meses de medicación anticoagulante, ante el hecho inexplicable se analiza su caso a fondo y se diagnostica síndrome de plaquetas pegajosas, concluyendo con el planteamiento de la incapacidad de los anticoagulantes para influir en la agregación plaquetaria.

Para 1999 Chaturuedi y Dzieczkowski relacionan en SPP con otro desorden trombofílico en el mismo individuo, en este caso deficiencia de proteína S.

El síndrome sigue siendo investigado y para 2004 Lewrence y Moncada reportan cambios cutáneos y es en el 2007 que Mühlfeld et al que mediante la observación de pacientes con hemodiálisis o con trasplante de riñón se dieron cuenta que gran porcentaje de la población de estudio presentaban hiperagregabilidad plaquetaria asociada al SPP.

En la primera década del siglo XXI Ruíz Argüelles y Kubisz publican un amplio campo de defectos genéticos que se le relacionan con el Síndrome de Plaquetas Pegajosas, posteriormente Ruiz expone en el 2013 un artículo titulado “Trombofilia primaria en México. Parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas.” enfocándose a nivel nacional (figura 13)¹³.

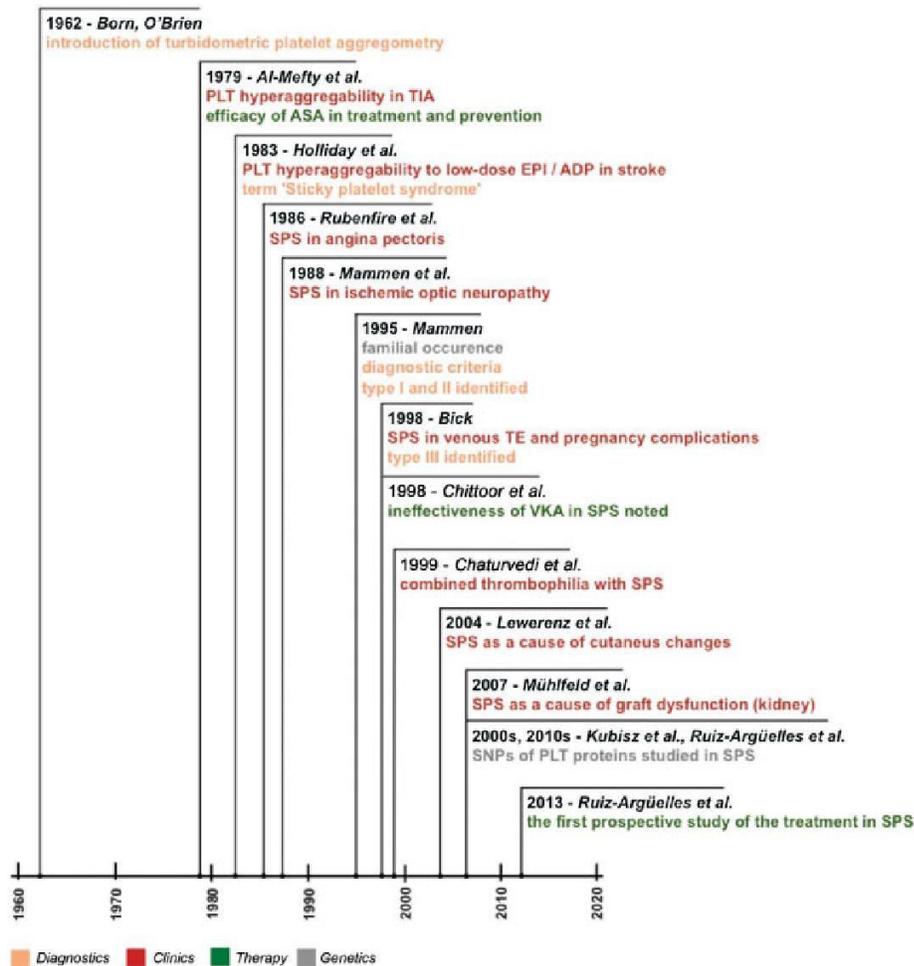


Figura 13 Línea del tiempo de los antecedentes y principales estudios realizados acerca del Síndrome de Plaquetas Pegajosas.

3.3 Factores genéticos

La etiología de la enfermedad no está definida, sin embargo es una constante de búsqueda entre los investigadores, si bien ha podido

establecerse el tratamiento la causa y prevalencia permanecen en suspenso. Durante décadas se ha sospechado de alteraciones genéticas en la membrana plaquetaria, pero es hasta ahora que con los avances tecnológicos causas probables se estudian más ampliamente y podemos resumirlas de la siguiente manera:

- Expresiones aumentadas de neoantígenos
- Growth Arrest Specific Gas6 (proteína de detención de crecimiento específico)
- Glicoproteína VI GP6
- Single Nucleotide Polymorphism SNP (polimorfismo de un solo nucleótido)
- GPIIIa PIA A1/A2

Todas estas alteraciones genéticas han sido referidas en publicaciones de estudios realizados en grupos de pacientes con Síndrome de Plaquetas Pegajosas, incluso algunos de ellos en mujeres con pérdidas fetales recurrentes.

Primordialmente existe presencia de factor activador plaquetario 4 (PAF4) y β tromboglobulina, que sugieren que las plaquetas no permanecen activadas, se hiperactivan después de la presencia de EPI (epinefrina) y ADP.²¹

Expresiones aumentadas de neoantígenos

Existe un aumento en la expresión de CD62 (P-selectina), CD51 (integrina alfa), CD63(LAMP-3), los cuales se expresan sólo después de la activación plaquetaria en pacientes con SPP en estado tranquilo posterior a un episodio trombótico en comparación con la población normal.^{14,20,21}

Proteína de detención de crecimiento específico Gas6

Es una proteína que pertenece al grupo de dependientes de vitamina K altamente homólogo estructuralmente con la proteína S, está almacenado

en los gránulos α y está involucrado en la activación de plaquetas a través del modulación adrenérgica con los receptores de ADP y la activación endotelial de las células musculares lisas.

En específico el alelo GAS6 c.834+7AA fue estudiado por Kubisz en el año 2010 en 128 pacientes con SPP Y 137 de control todos de raza blanca, resultando diferencias mínimas con respecto al grupo de control, sin embargo se evidenció que es más frecuente el alelo G en SPP Tipo II.^{18,20,21}

Glicoproteína VI GP6

Participa en la activación, adhesión y agregabilidad plaquetaria. Kotulicova y colaboradores realizaron un estudio en 2010 en 77 personas diagnosticadas con SPP y 77 personas de control, que complementado con las aportaciones de Kubisz y Sokol respectivamente en estudios por separado, se concluye que el haplotipos TTGTGA es el más común en los pacientes con el síndrome Tipo I respecto a los de control, mientras que CGATAA Y TTGTGG son dos haplotipos menos en el gen de la glicoproteína 6, por último que CTGAG y CGATAG son bastante frecuentes en SPP.

Anexo a esto Kubisz en el artículo publicado en el 2016, se enfatizó la alta prevalencia de los haplotipos ACGG y CCGT en pacientes con aborto espontaneo.^{18,20,21}

Single Nucleotide Polymorphism SNP (Polimorfismo de un solo nucleótido)

Existe un amplia prevalencia a polimorfismos de nucleótidos específicos, por ejemplo rs16136662 y rs1654419 en pacientes con el Síndrome de Plaquetas Pegajosas, en tanto que rs1671153 y rs1654419 son comunes en el tipo II y para el tipo I rs166620286.

Concretamente las pérdidas fetales recurrentes han sido reportadas en la literatura con lo que se ha podido conocer los polimorfismos relacionados, del gen GAS6 rs9550270 más frecuente en pacientes con abortos previos y rs7400002. Recientemente rs1671152, rs1654433 y rs1671215, finalmente rs1256688, 12041331 del gen de PEAR1 (Receptor endotelial de agregación plaquetaria 1) del que se descubrió tiene un polimorfismo en el alelo T con rol protector en la pérdida fetal c.-9-4663G≥T. ^{18,20,21}

Complejo GPIIIa PIA A1/A2

Con el fin de conocer la etiología se ha considerado la posibilidad de que la membrana y sus receptores interfieran, sin embargo, se realizaron dos estudios, el primero realizado por Kubisz en el 2006 en 9 pacientes con SPP y sin embargo no se evidencio una clara relación entre síndrome de plaquetas pegajosas y SNP. Para 2012 Ruíz Argüelles realiza un estudio comparativo acerca de enfermedades trombofílicas, evaluando a 127 pacientes con 95 con dicho síndrome, mas no existió una diferencia considerable entre el grupo de control y los pacientes, lo que no permitió una relación como causa^{18,20,21}.

3.4 Antecedentes personales y heredofamiliares

La definición de varios autores incluía que el Síndrome de Plaquetas Pegajosas era heredado de manera autosómica dominante, no obstante, el estudio realizado en el 2007 por Mühlfeld et al reporta que existen pacientes con hemodiálisis o con trasplante de riñón que en gran porcentaje presentaban hiperagregabilidad plaquetaria asociada al SPP, que no fue diagnosticado antes del trasplante, enfatizando la posibilidad de que éste pueda adquirirse, al igual que la constante asociación con otros padecimientos trombóticos y enfermedades crónico degenerativas, complementando la teoría de una herencia no definida ya que miembros de

una misma familia poseen diferentes tipos del síndrome o pacientes que no tienen antecedentes familiares y más aún lo presentan.

Así que partiendo de estas excepciones, en base a lo referido por diversos autores, la mayoría de los que padecen el síndrome presentan ciertas características que comparten con otras alteraciones en los trombocitos, enfatizando que el diagnóstico no es clínico debido a dichas similitudes, más si es complementado con la anamnesis¹⁴. Figura 14.

Elementos que sugieren realización de pruebas de función plaquetaria
La persona en cuestión puede haber padecido un episodio trombótico de lo más leve a lo más severo, pero generalmente es muy joven y no hay causa aparente.
Angina de pecho, síndrome nefrótico, fibrosis cística, migrañas, infartos, prolapsos de la válvula mitral, trombosis en la arteria de la retina, son los tipos de eventos trombóticos más comunes en pacientes con SPP más aún sin causa aparente.
Pacientes no presentan factores de riesgo graves relacionados a eventos trombóticos.
Los episodios trombóticos pueden darse durante el embarazo, ya sea en la madre o con pérdidas fetales recurrentes sin causa aparente.
Refiere antecedentes familiares (incluso finados) con características similares a las descritas.
Refiere familiares diagnosticados con el SPP u otra alteración plaquetaria.
Paciente bajo tratamiento de anticoagulantes y con reincidencia de episodio trombótico incluso con medicación pertinente.
Estudios de gabinete y laboratorio con valores normales (Prueba de coagulación con valores normales, INR normal, angiografía sin alteraciones anatómicas)

Figura 14 Cuadro de elementos que sugieren la realización de pruebas de función plaquetaria.^{11,16,18}

Estas características pudiesen sugerir la necesidad de pruebas de función plaquetaria, sólo con ellas es posible diagnosticar el síndrome de plaquetas pegajosas.

CAPÍTULO 4 DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

4.1 Diagnóstico diferencial del Síndrome de Plaquetas Pegajosas

El diagnóstico del síndrome de plaquetas pegajosas por lo regular no es la primera opción de diagnóstico frente a una afección trombótica, más sin embargo empiezan a considerarse las alteraciones en la función plaquetaria cuando se realizan estudios de laboratorio que nos guían a estas disfunciones y en base a la historia clínica se podría sugerir el padecimiento, así que básicamente el diagnóstico diferencial sería eliminar las causas probables del evento trombótico con el que se presente el paciente, si no se encuentra una etiología, evaluar la respuesta plaquetaria ante agonistas específicos, tomando en cuenta que el síndrome de plaquetas pegajosas puede complementarse con algún otro padecimiento trombofílico asintomático.

4.2 Pruebas diagnósticas de laboratorio para evaluar función plaquetaria

Existen pruebas de laboratorio para cuantificar a las plaquetas y otras para evaluar la función de los trombocitos.

Principalmente en el diagnóstico del síndrome de plaquetas pegajosas se emplea el estudio de laboratorio descrito por Born como la técnica para estimar la cinética de la agregación plaquetaria por medio de turbidometría, que fue estandarizado de manera más específica para evaluar la respuesta ante bajas concentraciones de ADP y EPI de acuerdo a un protocolo elaborado por Mammen¹³, que se sigue vigente hoy en día para el diagnóstico del síndrome de plaquetas pegajosas, además se implementa otro estudio que es el PFA-100 (del inglés Platelet Function Analyzer-100), el cual es fácil de usar y no requiere preparación de la muestra (figura 15)²².

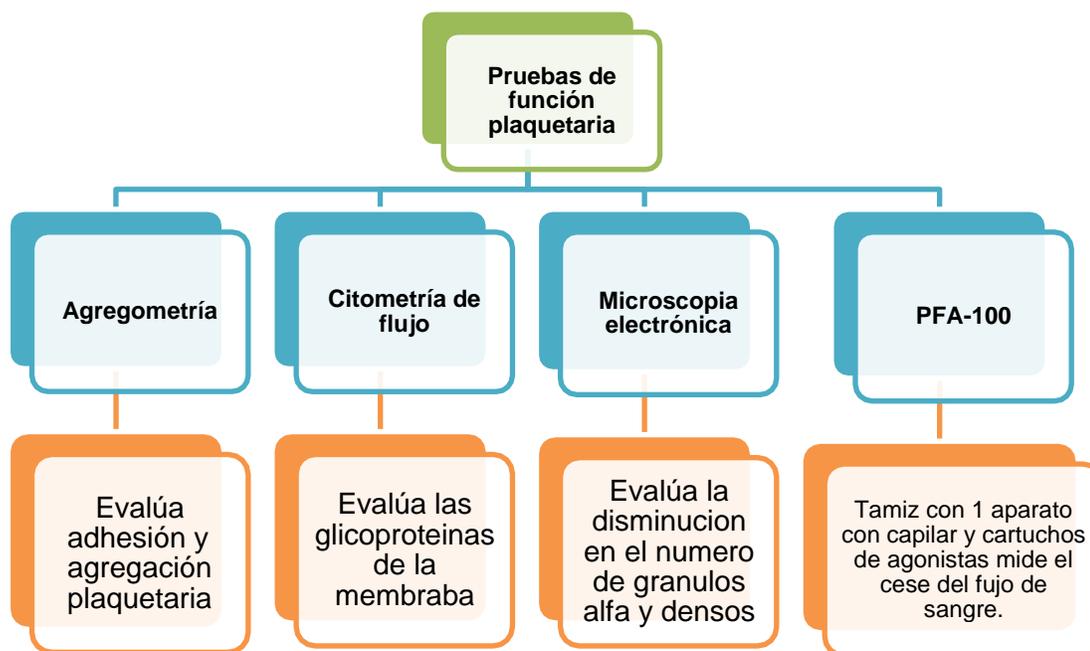


Figura 15 Nombre de las pruebas de laboratorio que estudian la función plaquetaria.

4.2.1 Agregometría plaquetaria

Es una prueba de laboratorio que evalúa la función plaquetaria al simular el proceso fisiológico de adhesión y agregación de forma que permite la cuantificación de la respuesta de los trombocitos y la identificación de una función anormal, gracias a la medición de la densidad óptica en la que se evalúa la respuesta ante diversos agonistas en tanto que a mayor agregación mayor porcentaje de transmisión de luz^{13,22,24}. Figura 16.

Figura 16 Valores normales en la agregometría plaquetaria ¹⁸		
Agonista	Concentración	Agregación %
ADP	5µM	68-88
	10µM	71-88
Acido araquidónico	0.5mM	74-99
Colágena	2µg/mL	70-94
Epinefrina	5µM	78-88
Ristocetina	1.25mg/mL	87-102

4.2.1.1 Indicaciones al paciente para realizar el estudio

- 1) El paciente no debe encontrarse bajo tratamiento médico a base antiagregantes plaquetarios como AINES principalmente de ácido acetilsalicílico.
- 2) Ayuno mínimo de 8 horas, si presenta hipertrigliceridemia mayor de 500mg/dL, aumentar el tiempo de ayuno.

4.2.1.2 Metodología de agregometría para el diagnóstico de Síndrome de Plaquetas Pegajosas

Según Ruiz Argüelles citando el método descrito por Mammen la muestra debe obtenerse en la mañana de 8:30 a 10:30 de preferencia y por venopunción, después de retirar el torniquete se descartan los primeros 5ml para luego aspirar 18ml de sangre en una jeringa de 20ml conteniendo 2ml de citrato de sodio al 3.8%.

La muestra anticoagulada se centrifuga durante 10 minutos a 100g a temperatura ambiente para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP). Después se centrifuga el resto de la sangre anticoagulada 10 minutos a 2000g para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP), calibrando el agregómetro PRP que representa el 0% mientras que PPP representa el 100% de la trasmisión de luz.

La agregación plaquetaria se lleva acabo cuando la muestra se coloca entre una fuente de luz y una fotocelda de medición que calcula la densidad óptica o turbidez del PRP^{18,25} y se agregan agonistas ADP y epinefrina en proporciones descritas a continuación (figura 17)¹⁵.

Figura 17 Concentraciones de los agonistas y valores de referencia para diagnosticar el Síndrome de Plaquetas Pegajosas.		
Agregante	Concentración (μmol/L)	Valores de referencia (% de agregación)
ADP	2.34	7.5-55
ADP	1.17	2-36
ADP	0.58	0-12
Epinefrina	11	39-80
Epinefrina	1.1	15-27
Epinefrina	0.55	9-20

Posterior al agonista las plaquetas se agregan y la muestra se vuelve menos turbia, por lo cual aumenta la transmisión de luz y la señal es detectada por el espectrofotómetro, a partir de ese cambio gradual se obtiene una curva de agregación. El porcentaje se calcula con la fórmula de Weiss:

$$\frac{(\text{Densidad óptica inicial} - \text{Densidad óptica máxima}) \times 100}{\text{Densidad óptica inicial}} = \% \text{ agregación}$$

Curva de agregación

Se compone de una fase previa a la inducción del agonista con una oscilación al azar de la línea, después de su adición se produce un retraso en la respuesta, seguido por cambios en la plaqueta e inicia el mecanismo. Posteriormente se forman agregados, lo que redundantemente da lugar a una onda de agregación hasta que alcanza su nivel máximo (figura 18)¹³.

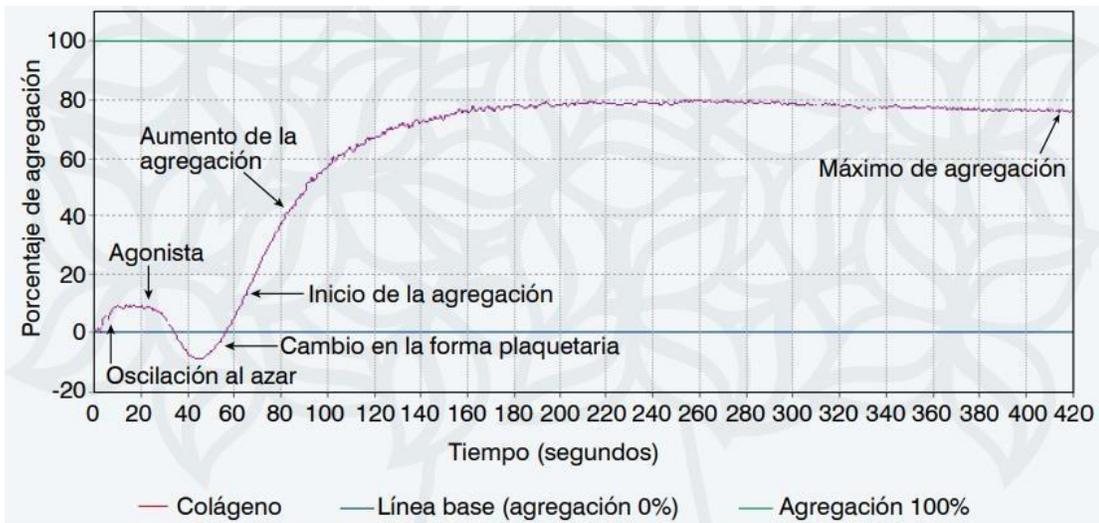


Figura 18 Componentes de la curva de agregación.

La onda de agregación puede ser única o bifásica, según el agregante (figura 19)¹³.

Figura 19 Clasificación del tipo de agregación de onda según su agonista.

Onda de agregación única	Onda de agregación bifásica
Acido araquidónico	ADP
Colágeno	Epinefrina
Agonistas del receptor de trombina	

Interpretación de la curva

En la primera fase inicia la formación de agregados pequeños hasta que se forman masas de agregados grandes que corresponden a la curva primaria, si se produce una reacción de liberación plaquetaria como el ADP de los gránulos densos, el proceso continúa de forma irreversible y es la onda secundaria llegando al máximo de agregación, si no hay una respuesta esta regresa hasta la base (figura 20)¹³.

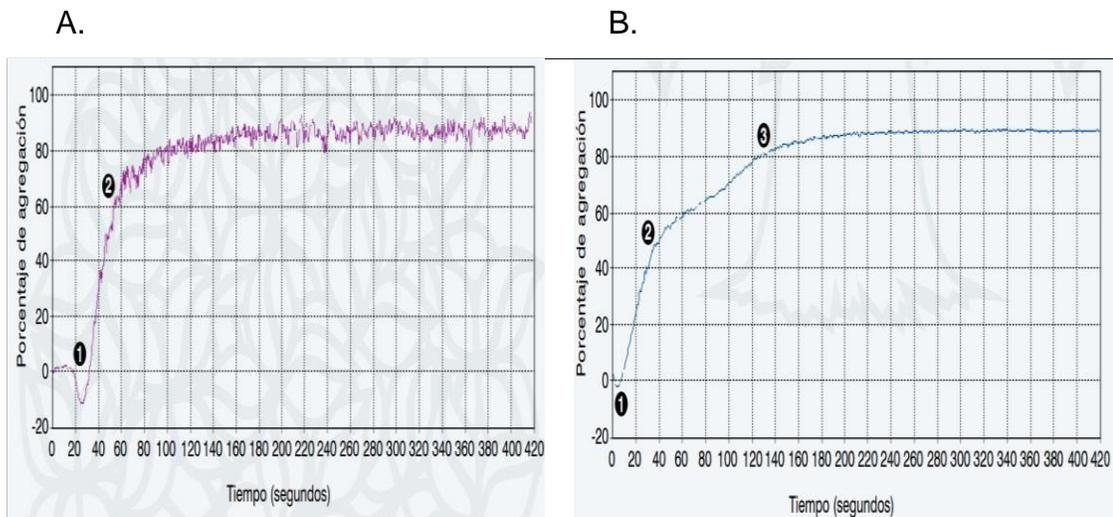


Figura 20 A. curva de agregación inducida por colágeno. (1) se observa una oscilación al azar antes de que se agregue el agonista. Después de adicionar el agonista se produce un retraso en la respuesta, seguido por el cambio de la forma plaquetaria; (2) posteriormente se forman los agregado y se produce el ascenso de la onda de agregación. B. Curva de agregación bifásica inducida por la epinefrina. (1) Se observa una oscilación al azar antes de que se agregue el agonista. Después de adicionar el agonista, se produce un retraso en la respuesta, seguido por el cambio de la forma plaquetaria y (2) la aparición de la onda primaria. (3) Cuando se libera el contenido granular, se produce la segunda onda y la curva de agregación continua en ascenso.

4.2.1.3 Función de adenosín difosfato y epinefrina

El adenosín difosfato (ADP) es una pieza muy antigua del metabolismo, éste componente aparece en moléculas claves como ATP, NADH, FAD, y coenzima A. es producido cuando hay descarboxilación de ciertos compuestos resultantes de la glucolisis al pasar por el ciclo de Krebs, es almacenado en los gránulos densos de la plaqueta e interactúa con los receptores plaquetarios, estimulando la agregación plaquetaria como cofactor al ser un reforzamiento^{19,26}.

La epinefrina es una catecolamina natural, que se elimina por vía renal y es rápidamente metabolizada por la monoaminoxidasa (MAO) y catecol-O-

metiltransferasa (COMT), o bien es recapturada por los gránulos de almacenamiento.

A grandes rasgos su función es ejercer efectos directos sobre los receptores, siendo inotrópico positivo (contráctil) en musculatura cardíaca y broncodilatador.

Puede administrarse por vía muscular o subcutánea debido a los efectos equilibrados entre sus receptores α y β .²⁷

4.2.2 Analizador de función plaquetaria PFA 100

Es una prueba de tamizaje que evalúa la función plaquetaria, para determinar defectos en la hemostasia primaria, ya sean adquiridos o congénitos.

Sus aplicaciones clínicas son:

- Evaluación de pacientes que serán sometidos a cirugías, con manifestaciones hemorrágicas, mujeres con sangrado menstrual abundante, pacientes pediátricos con sospecha de trombocitopenia congénita, pacientes con enfermedad renal crónica, con enfermedad de von Willebrand.
- Prueba de monitoreo terapéutico de trastornos en la función plaquetaria.
- Prueba de diagnóstico y de control en casos de resistencia a antiagregantes plaquetarios como la aspirina o el Clopidogrel.
- Prueba de control en banco sanguíneo para seleccionar a donadores de plaquetas.
- Prueba médico-legal en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hematológicas con manifestaciones hemorrágicas y el maltrato infantil.

- Arrieta Blanco et al sugirieron su empleo para la determinación del tiempo de hemorragia en cirugía oral²⁴.

Preparación del paciente

Muestra debe tomarse en ayunas en las horas de la mañana

El paciente debe

- Abstenerse de tomar alcohol consumir medicamentos como aspirina, cualquier otro AINES u otros agentes antiplaquetarios mínimamente una semana (a menos que sea de control)
- No consumir alimentos o productos naturistas que puedan interferir en la prueba (arándano, cúrcuma, Ginko biloba, ginseng asiático, americano, liberiano, jengibre sauce blanco)
- No consumir alimentos grasos²³.

Muestra

- La muestra debe de permanecer en reposo y a temperatura ambiente (15°C a 25°C) durante 10 minutos y máximo 4 horas.
- No debe transportarse ni en congelación ni refrigeración.
- No debe centrifugarse y si ya fue procesada aunque los componentes se incorporen de nuevo no debe usarse.
- No debe transportarse en un tubo neumático.

Mecanismo

Se trata de un dispositivo perfeccionado del Thrombostat 400 originalmente desarrollado por Kratzer y Born en 1835. Este analizador simula la hemostasia primaria en sangre periférica mediante una lesión de membrana con cartuchos reactivos de:

- Colágeno/ADP (COL/ADP membrana cubierta de 50mg de ADP)
- Colágeno/epinefrina (COL/EPI membrana cubierta de 10mg de EPI)

- PFA-P2Y® impregnado con 20µ de ADP, 5ng de prostaglandina E1 y 459µg de cloruro de Calcio, para analizar la antiagregación plaquetaria con Clopidogrel (figura 21)²³.

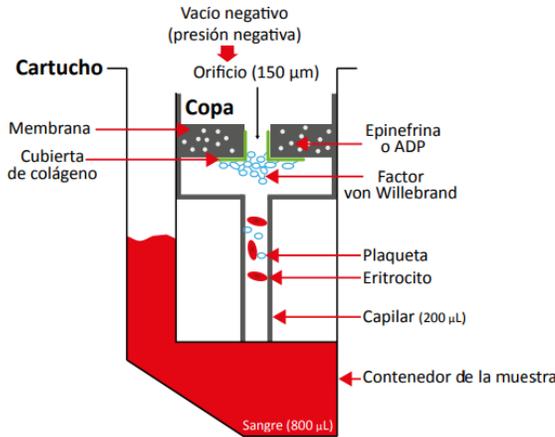


Figura 21 Esquema interno de un cartucho de PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics, In., Deerfield, IL, USA).

Se selecciona el o los cartuchos para colocarse en el dispositivo, posteriormente se deposita la sangre citratada en el contenedor, gracias a la presión negativa ejercida por el instrumento sobre el cartucho, es aspirada a través de un dispositivo capilar en el cual es retardada por varios agonistas que recubren la membrana del cartucho.

Durante la prueba las plaquetas se adhieren a la membrana, se activan

y liberan su contenido granular agregándose, cuando se produce una oclusión del capilar a nivel del orificio de la membrana el flujo de sangre deja de pasar a través del instrumento lo que produce un cambio en la transmisión de luz detectada por el microprocesador que arroja una única lectura correspondiente al “Tiempo de cierre” (figura 22)²³.

Valores normales del PFA-100	
Cartucho	Tiempo de cierre (segundos)
COL/EPI	73 A 175
COL/ADP	50 A 112
PFA-P2Y	menor a 106

Figura 22 Valores de referencia del PFA-100 de acuerdo a los Tiempos de cierre según el cartucho.

- La interpretación de resultados depende del tiempo de cierre y se valora el agonista que influye en la reacción.
- Los valores de niños suelen ser más prolongados.

- En mujeres tienden a estar en más prolongados que en hombres a excepción de los valores durante el embarazo donde están más cortos.

Limitaciones

- Ante la sospecha de un desorden plaquetario, se sugiere pruebas de agregación plaquetaria clásicas, tiempos de coagulación y hemograma.
- No es sensible a defectos o deficiencias en el fibrinógeno o factores de la coagulación.
- Hemofílicos presentar respuestas normales.
- Citando a Arrieta Blanco et al²⁴, puede no ser tan sensible en detectar los antagonistas plaquetarios del ADP, mostrando en este campo una utilidad relativa siendo complemento de la agregometría.
- Cuantificación de plaquetas menor a 150 000 μ L producen alargamiento en el tiempo de cierre.
- Microtrombos o muestra con sedimentos suelen alterar el resultado.^{23,24}

4.3 Criterios de diagnóstico del Síndrome de Plaquetas Pegajosas

De acuerdo a la recopilación de reportes de diversos autores se establece un diagnóstico sugestivo cuando:

- Existen antecedentes de trombosis e hiperagregación con un solo reactivo a una sola concentración.
- Cuando existe una terapia antiagregante plaquetaria que desaparece las características, más al retirársele el tratamiento existe una recidiva.
- Presencia de SPP como antecedente familiar.

El diagnóstico firme o definitivo se establece cuando existen antecedentes de episodios trombóticos acompañados de:

-Hiperagregabilidad plaquetaria a dos concentraciones y dos reactivos diferentes.

-Hiperagregabilidad plaquetaria a una concentración con dos reactivos diferentes

-Hiperagregabilidad plaquetaria a una sola concentración y un reactivo en dos ocasiones diferentes.

Sumado a la terapia antiagregante plaquetaria que desaparece las características, más al retirársele el tratamiento existe una recidiva.

Estudios de laboratorio repetidos meses después y que expresen los mismos resultados al retirar la terapia medicamentosa.

Antecedentes familiares del SPP y que presente los puntos anteriores.

Debido a que el síndrome puede cursar con otras alteraciones trombofílicas es importante que se diagnostique al paciente, para evitar eventos trombóticos que puedan poner en riesgo su integridad, aunado a la posibilidad mínima de falsos positivos por factores externos.^{15,18,25,28,29}

4.4 Tipos de Síndrome de Plaquetas Pegajosas

De acuerdo a la clasificación de Mammen completada con Bick en 1998, existen tres tipos del síndrome se establecen de acuerdo a la susceptibilidad que reflejen con EPI y/o ADP (figura 23)^{11,14,15,18,21}.

Figura 23 Tipos de Síndrome de Plaquetas Pegajosas.	
Tipo	Hipersensibilidad al agonista
Tipo I	ADP y Epinefrina
Tipo II	Epinefrina
Tipo III	ADP

CAPÍTULO 5 EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

La epidemiología junto con la etiología son aspectos inconclusos dentro del síndrome de plaquetas pegajosas. Existen diversos artículos alrededor del mundo, los cuales reportan casos clínicos únicos o refieren el análisis en muestras estadísticas más grandes, sin embargo no ha podido establecerse una preferencia por sexo o raza, sólo se estableció la aparición de episodios trombóticos asociados al síndrome en personas jóvenes, sin intervalo de edad claro y con análisis en la población pediátrica carente para emitir una sugerencia.

De acuerdo a algunos de los estudios se pudiesen plantear la relación de los resultados, el año y autor (figura 24)^{11,14,16,21,25,28,29,30,31,32,33}.

Figura 24 Estudios reportados en pacientes con episodios trombóticos y Síndrome de Plaquetas Pegajosas.			
Autor	Año	Características de la muestra	Resultados
Mammen	1984	Mujer de 24 años embarazada con ataque al miocardio en el 7mo mes de gestación	Asociación familiar del SPP con hermano y madre de mismos antecedentes.
Mammen	1988	20 pacientes con neuropatía óptica idiopática y SPP	Asociación del SPP con trombosis retiniana.
Bick "SPS in venous TE and pregnancy complications"	1995-1998	153 pacientes con eventos trombóticos venosos y arteriales sin explicación	21% de pacientes con eventos arteriales inexplicables padecieron SPP, sugiere ser el 2º defecto hereditario más común para la trombosis por debajo de APC-R.
Andersen	1998 E.U.A.	195 mujeres de raza blanca con eventos trombóticos	56 mujeres 28% presentaron SPP
			Continuación

Núñez-Martínez et al. "Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas"	México 2003-2008 "Centro médico ABC"	967 pacientes con trombosis 525 arteriales 442 venosos	25 pacientes presentaron hiperagregabilidad plaquetaria a S.P.P 17 (68%) tipo I 3 (12%) tipo II 5 (20%) tipo III Prevalencia del 2.58 de los pacientes con trombosis en 6 años. Relación hombre mujer 1:1.2
Bick et al	2005	351 mujeres de raza blanca con pérdidas fetales espontáneas.	64 mujeres (18.2%) padecen SPP
Parra Ortega y Ruíz Argüelles "Trombofilia multifactorial en México..."	2006 México	18 pacientes con SPP	Tipo I (39%) Tipo II (33%) Tipo III (28%) En 5 solo se encontró esa anomalía, el resto presentó de 2 a 4 más.
Mühlfeld Yagmur et al. "SPS as a cause of graft dysfunction (kidney)"	2007 (2013-2015)	Pacientes con hemodiálisis o trasplante renal	30 pacientes con hemodiálisis y 34 con trasplante renal padecen SPP.
Ruíz-Argüelles et al. "Trombofilia primara en México. Parte VI: Falta de asociación estadística entre las conversiones trombofílicas heredadas"	México 2007	100 pacientes mestizos mexicanos, 29 hombres, 71 mujeres. Edades entre 10-66 años	6 individuos sin alteración, en los 94 restantes había resultados anormales. 19% (18) solo una anomalía. 81% (76) se detectaron entre 2 y 5 anomalías. Referente al SPP lo presentaron el 57 sujetos 36 (63%) tipo I 7 (12%) tipo II 14 (25%) tipo III
			Continuación

Sokol	2012 Eslova- quia.	27 pacientes con SPP y pérdida fetal 42 pacientes control sin SSP y sin antecedentes de pérdida fetal o trombosis.	Encontramos una mayor incidencia de tres SNP del gen GP6 en pacientes con SPS versus sujetos control. Mayor presencia de haplotipos CTGAG y CGATAG
Tekgündüz et al	2013	28 pacientes de raza blanca con trombosis venosa no provocada.	6 pacientes (21%) padecen SPP
Vasillev et al.	2013	172 pacientes de raza blanca con trombosis	41% presento SPP
Rodríguez-Pérez et al	2014 Cuba	126 mujeres con pérdidas fetales recurrentes con edad de 18 a 40 años	De 126 pacientes 27 (18%) resultaron positivas a SPP por agregometría, siendo predominante el tipo II, resultando 4 niños saludables durante los tres años del estudio
Ruíz Argüelles et al "Trombofilia primaria en México XII: Los abortos espontáneos son más frecuentes en pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas."	2017 México	108 pacientes mestizos mexicanos trombofílicas 77 mujeres con embarazos referidos de las cuales 28 habían sufrido aborto	24 de las 28 pacientes (86%) con pérdidas fetales tenían SPP. Del resto de las 77 mujeres sin abortos referidos 31 de 49 (63%) presentaban SPP. el riesgo de aborto para mujeres con SPP en México es 2.66 veces mayor, respecto al 12-13% de embarazos en la población en general que terminan en aborto

La mayoría de los estudios presentados siguen el mismo patrón de prevalencia y con tamaño de muestras similares.

En el caso particular de México, existen diversos estudios con resultados no tan variables al respecto de la prevalencia del síndrome y sus asociaciones a otras enfermedades, a pesar de que las muestras de estudio se han incrementado en cantidad, no existe una epidemiología concluyente.

Sin embargo, después de los primeros artículos publicados por Ruíz Argüelles, al nombrar al Síndrome de Plaquetas Pegajosas como: “La condición de trombofilia más frecuente en México” basado en estudios de autoría propia cuya muestra inicio con 10 personas con trombofilias de los cuales 6 resultaron con SPP ^{34,35}, Lazo-Langer envía una carta al editor en la cual refirió que debía de interpretarse con prudencia, ya que con un número tan reducido de enfermos no se puede hacer tal afirmación, y sugiere que más bien parecería ser la manifestación de polimorfismos de glucoproteínas y receptores plaquetarios. Hasta que se disponga de estudios bien diseñados con adecuado número de pacientes, de diagnósticos bien establecidos y de pruebas de laboratorio con una buena reproducibilidad, los datos publicados con SPP deben ser interpretados con precaución³⁶, no obstante en ese mismo año Ruíz Argüelles refuta algunos puntos de la carta editorial³⁷ y en los años posteriores, presenta estudios con una muestra más amplia^{25,29,30,33}, cuyos resultados se encuentran en la tabla 12 junto con los de Nuñez-Martínez et al los cuales conforman la muestra que posiblemente es de las más grandes que han sido estudiadas.

Así que haciendo referencia al artículo publicado por Kubisz, Holly y el mismo Ruíz Argüelles “Sticky Platelet Syndrome: History and Future Perspectives”¹⁴ al descender los números de reportes científicos la epidemiología es limitada y no se conoce la prevalencia exacta, ya que la mayoría son reportes de casos individuales, de muestras pequeñas o los criterios de selección no son claros, más aún propone el tipo I del Síndrome de Plaquetas Pegajosas como el más frecuente en población mestiza mexicana y el tipo II en sujetos de raza blanca.

Respecto a las pérdidas fetales recurrentes se han realizado estudios de seguimiento a pacientes embarazadas o con pérdidas fetales y con el síndrome de plaquetas pegajosas, bajo diferentes estándares de selección en países como Cuba, Eslovaquia, Estados Unidos y México, cuyos resultados son concluyentes en el riesgo aumentado de las pacientes con SPP a sufrir un aborto espontáneo si no se encuentran bajo tratamiento.

CAPÍTULO 6 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

PEGAJOSAS

El tratamiento del Síndrome de Plaquetas Pegajosas se basa en la terapia antiplaquetaria y aunque existen diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción, el esquema planteado desde su descubrimiento es el ácido acetilsalicílico¹¹. Figura 25.

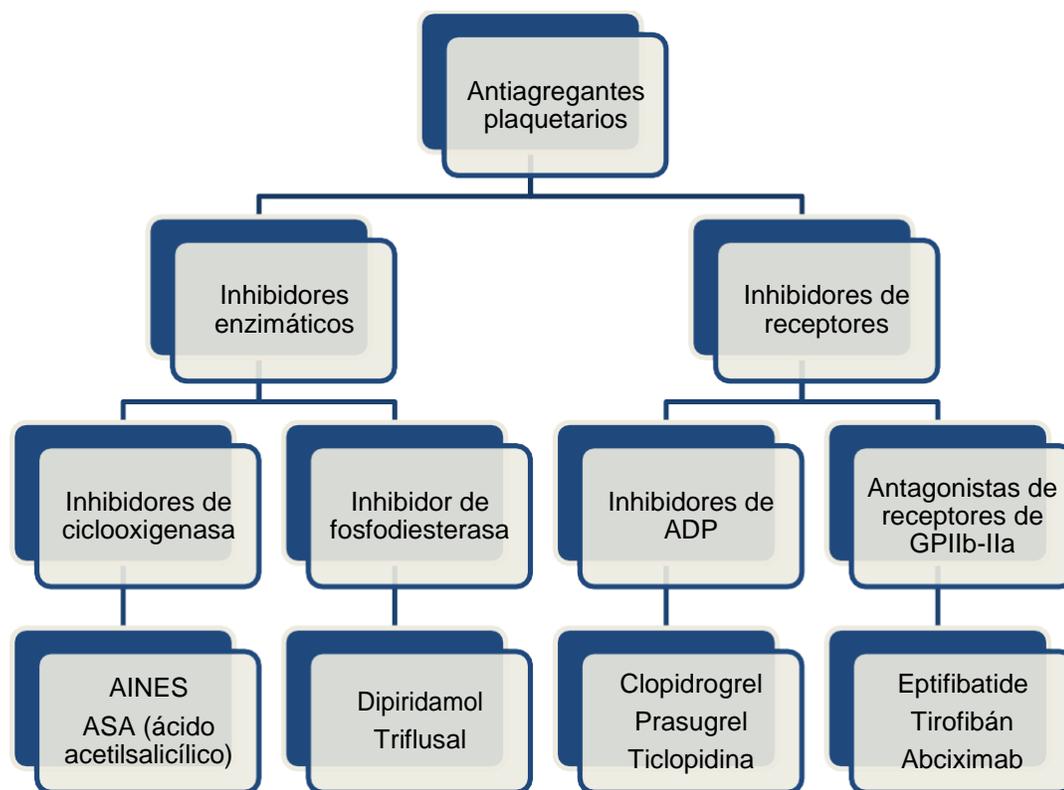


Figura 25 Antiagregantes plaquetarios y su clasificación de acuerdo a su mecanismo de acción³⁸⁻⁴⁰.

6.1 Mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico

El ácido acetyl salicílico es un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) que es una enzima que metaboliza el ácido araquidónico que resulta de la acción de la fosfolipasa sobre los fosfolípidos de la membrana celular⁴⁰

Las COX son ensambladas y transportadas en el retículo endoplásmico para después insertarse en la membrana y formar una proteína compuesta por dos cadenas peptídicas iguales, cada proteína de este complejo cuenta con un canal de acceso por donde entra el ácido araquidónico. El sustrato pasa mediante un canal de acceso hacia el sitio catalítico de la enzima, en éste se llevan a cabo las peroxidaciones que lo transforman en prostaglandina H₂⁴⁰.
 Figura 26.

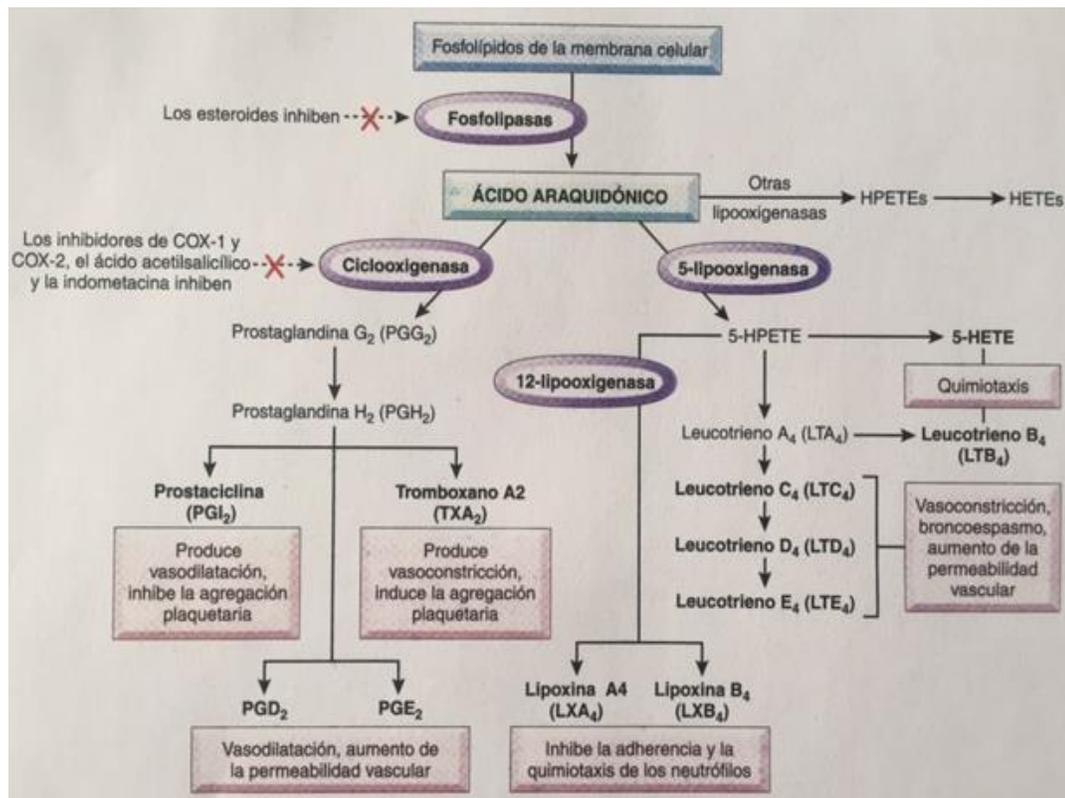


Figura 26 Vía de los metabolitos del ácido araquidónico y ciclooxigenasa⁴.

La ciclooxigenasa (COX) tiene dos variantes:

- COX-1: Enzima localizada en el tracto digestivo y músculos lisos principalmente.
- COX-2: Enzima encontrada en bajas cantidades en cerebro, corazón y músculos, frente a una amplia gama de estímulos incrementa su expresión como por ejemplo: La interleucina1 (IL-1), factor de crecimiento

de fibroblastos b (bFGF), el factor de crecimiento de transformación (TGF), el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros.^{39,40,41}

Al inhibirse COX-1 disminuye la síntesis de tromboxanos y por ende la agregación plaquetaria, mientras que al inhibir COX-2 inhibe a las prostaglandinas y sus efectos antiinflamatorios.^{39,40} Dentro de estos inhibidores encontramos a los AINES (Antiinflamatorios no esteroideos).

El ASA, acetila un residuo de serina en la superficie del canal de acceso tanto en la COX-1 como en la COX-2 con lo cual impide el paso del sustrato inhibiendo la agregación plaquetaria.

6.2 Posología terapéutica del ácido acetilsalicílico para el tratamiento del Síndrome de Plaquetas Pegajosas

En el tratamiento de plaquetas pegajosas los autores concuerdan con el uso del ácido acetyl salicílico, más sin embargo, en la literatura la mayoría de veces la posología no se reporta claramente, sólo se menciona el nombre del fármaco ASA sobre todo en estudios de grupo, mientras que en estudios individuales plantea el esquema de manera personalizada, sobre todo si el SPP está asociado a otra enfermedad trombofílica.

No obstante durante la investigación realizada, se recopilaron reportes de casos clínicos en los que se incluyó posología como en el descrito por Mammen quien refiere a una mujer de 24 años en la que diagnosticó por primera vez el SPP, que junto con su hermano y madre (con el mismo padecimiento) fueron medicados con 81mg de ASA obteniendo resultados satisfactorios, posteriormente en una muestra de 41 pacientes de un grupo de 71, con antecedentes de agregación en diferentes proporciones a ADP y epinefrina, empleo el mismo medicamento obteniendo los mismos resultados,

estos pacientes se mostraron asintomáticos a la larga con excepción de uno.¹¹

En los artículos posteriores se maneja al ASA como terapéutica indicada, concretamente en el estudio de 967 pacientes titulado “Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas”²⁸ la bibliografía nos refiere a la aspirina como terapéutica empleada, al igual que los reportes de Rodríguez Pérez et al¹⁶ en 126 mujeres gestantes sugiriendo dosis de 125mg como base y de hasta 325mg diarios en casos muy específicos, enfatizando que no causa daños en el feto, más sin embargo, debe suspenderse en la semana 34 por el riesgo de hemorragia en caso de presentar un parto prematuro, reportando 4 embarazos a término durante el 2010 al 2013 años en que se realizó el estudio, reportando a madre e hijo con buen estado de salud.¹⁶

Otro reporte de gestantes del 2015 refiere a una mujer diagnosticada con SPP con antecedente de dos abortos, la cual es autorizada por los médicos tratantes para una nueva gesta con medicación de ácido acetilsalicílico de 125mg desde la etapa pregestacional, para la semana trece debido a un aumento en la agregación espontánea registrado durante sus monitoreos, se comienza tratamiento combinado de ASA con fraxiparina 0.3m/dL al día por vía subcutánea, para la semana 32 la flujometría de control mostraba principios de insuficiencia placentaria por lo que se inició maduración pulmonar del feto y se incrementó dosis de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéutica, a la semana 32 se interrumpe el embarazo. La paciente continua con fraxiparina por 6 semanas, después de este periodo se restableció el tratamiento con 125mg de ácido acetilsalicílico, sin reportar ningún evento hasta la publicación del artículo.¹⁷

Velázquez S et Al, publican en el 2015 un estudio⁴¹ en 55 pacientes con el síndrome, a los cuales se les dio un seguimiento con media de 13 meses en los cuales comprobó que en 40 pacientes (75%) con 100mg al día de

Aspirina se obtenía el resultado deseado, a alérgicos al ASA se les proporcionó Clopidogrel 75mg al día, al igual que en terapia combinada de 13 pacientes que no mostraban mejoría, obteniendo resultados satisfactorios del 96.4% de los 55 pacientes sin recidiva ni episodio trombótico.

Por último, para 2017 en un estudio acerca de las pérdidas fetales en pacientes con SPP, Ruíz Argüelles concluye en que el tratamiento del Síndrome de Plaquetas Pegajosas es simple, barato y altamente efectivo, empleando aspirina y/u otros medicamentos antiplaquetarios.³³

Debido a la asociación del síndrome con otros padecimientos trombofílicos, no es posible establecer una terapéutica universal,¹⁴ no obstante el fármaco de elección para iniciar el tratamiento es el ácido acetilsalicílico, siendo lo ideal empezar con dosis ajustables según el monitoreo de respuesta del paciente, Kubisz et al ²¹ sugiere de 80 a 100mg de inicio al día y hasta 325mg en pacientes con otro padecimiento o en situaciones como el embarazo. En caso de generar resistencia a la aspirina o falta de biodisponibilidad combinar con otro fármaco que indique el médico tratante, sugiriendo la evaluación continua y el uso de gastroprotectores (figura 27)⁴³⁻⁴⁷.

Figura 27 Características del Ácido acetilsalicílico y Clopidogrel.		
	Ácido acetilsalicílico	Clopidogrel
Mecanismo de acción:	Inhibidor de COX	Inhibidor de P2Y ₁₂
Dosis al día:	80-100mg como mantenimiento antiagregante. 325mg en pacientes con situaciones conjuntas. 500mg como analgésico.	75mg de mantenimiento 300mg dosis de carga.
		Continuación

Presentaciones:	100mg (20) comprimidos 500mg (20) comprimidos, efervescentes o granulados. 650mg (20) comprimidos.	Comprimido(1) 300mg Comprimidos 75mg (28) y (40)
Interacciones medicamentosas	↑Efecto insulina, barbitúricos, sulfonilureas, acetazolamida. ↓Efecto de antihipertensivos betabloqueadores, IECAS, interferón alfa. ↑ Nefrotoxicidad de ciclosporina.	No se recomienda el uso combinado con protectores gástricos como omeoprazol y fármacos como fluvoxamina, fluoxetina, fluconazol, ticlopidina, carbamazepina reducen el metabolito activo.
Contraindicaciones:	Niños con infecciones virales (síndrome de Reye), no mezclar con alcohol, trastornos de coagulación que cursen con sangrado o en daño renal. Embarazo y lactancia.	En insuficiencia hepática moderada o grave, hipersensibilidad a la fórmula.
Ventajas	Económico Fácil acceso Amplia gama de estudios acerca de sus efectos terapéuticos en el SPP.	Menos efectos secundarios.
Desventajas	Efectos secundarios gástricos a largo plazo Suelen requerirse gastroprotectores.	Variabilidad de respuesta. Es más costoso. Existen pocos estudios acerca del uso de Clopidogrel en SPP.

CAPÍTULO 7 MANEJO ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

Primero debemos establecer que existen dos tipos de prevención ante eventos vasculares:

- Prevención primaria: Cuando se detectan factores de riesgo que pueden desencadenar un evento cardiovascular por primera vez.
- Prevención secundaria: Cuando existe ya un antecedente de evento vascular y se quiere prevenir recidiva^{48,49}.

Como métodos preventivos y según el padecimiento, el paciente puede consumir antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes los cuales referirá en el momento del interrogatorio.

Particularmente el paciente con SPP que ya cuenta con un diagnóstico confirmado entrará en la prevención secundaria, por tal motivo el manejo odontológico del paciente estará basado en el expediente clínico de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012⁵⁰, estudios de gabinete de la función plaquetaria como control e interconsultas con el médico tratante sobre todo en procedimientos quirúrgicos.

Las notas de interconsulta (en caso de requerirse) deberán ser emitidas por el odontólogo de acuerdo a la NOM-013-SSA2-2015⁵¹ apartado 9.4.

-Nombre a quien se dirige.

-Criterios de diagnóstico.

-Estudios de gabinete y laboratorio

-Sugerencias de diagnóstico y tratamiento. Solicitud de indicaciones para su manejo estomatológico.

Si el Síndrome de Plaquetas pegajosas no está asociado a otro padecimiento hemático, la medicación solo consistiría en antiagregantes plaquetarios, que no interfieren en procedimientos dentales no invasivos, así que estos pueden realizarse normalmente, sin embargo en tratamientos quirúrgicos deberá valorarse costo beneficio de suspender la medicación.

De acuerdo a diversos estudios publicados de seguimiento en pacientes intervenidos quirúrgicamente en cavidad oral,⁵²⁻⁵⁷ pueden realizarse actos quirúrgicos con terapia antiagregante e incluso anticoagulante, ya que no se mencionan hemorragias que no se pudiesen controlar mediante medidas hemostáticas auxiliares como: embalaje directo con gasas, esponjas de gelatinas reabsorbibles, suturas, celulosa oxidada, ácido tranexámico colágeno microfibrilar, todas ejercidas por un estomatólogo capacitado ante estas situaciones

En cuanto a la medicación las dosis de ácido acetilsalicílico deben de ser de mantenimiento agregante (160mg inhiben por completo a COX-1⁴³) siendo viable no suspenderse, siempre y cuando no sean dosis altas cercanas a 1g que sugiere interconsulta con el médico tratante,⁵⁶ en el caso del Clopidogrel 75mg como mantenimiento y ocurre la misma situación si se aumenta dosis.

Algunas de las indicaciones en los diferentes tiempos quirúrgicos se mostraran a continuación (figura 28)^{58,59}.

Figura 28 Indicaciones para el manejo del paciente con terapia de antiagregantes en los diferentes tiempos quirúrgicos.		
Periodo preoperatorio	Periodo operatorio	Periodo postoperatorio
Valoración del Expediente clínico completo para prever riesgos y complicaciones.	Realizar el tratamiento por cuadrantes. En caso de extracciones aisladas y varias sesiones.	Toma de signos vitales y evaluar al paciente al menos una hora en la consulta antes de ser dado de alta.
		Continuación

Interconsulta con el médico tratante en caso de terapia dual*, dosis altas o episodios trombóticos con data menor a 6 meses.	Técnica anestésica con aspiración y anestésico sin vasoconstrictor.	Entregar por escrito indicaciones postoperatorias.
Exámenes sanguíneos de control*	Realizar el procedimiento cuidadosamente y lo más atraumática posible.	En caso de sangrado por más 30 minutos no controlado o hematomas, el paciente deberá comunicarlo, al odontólogo tratante de inmediato.
Planificar cirugía por la mañana y a inicio de semana para seguimiento.	Realizar el procedimiento en el menor tiempo posible cumpliendo con lo anterior.	
Toma de signos vitales.	Disponer de medidas hemostáticas de ser necesarias.	
Consentimiento informado.	El uso de sutura o de electrocauterización se empleara si las demás medidas no son suficientes.	
Considerar terapia profiláctica antibiótica.*		

*Es necesario valorar el caso de forma específica e individual.

CASOS CLÍNICOS DE ATENCIÓN DENTAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

Las referencias al manejo dental de pacientes con SPP es mínima, debido esto realiza el protocolo en base a la medicación, no obstante Diego Esquivel et al presentan dos casos clínicos del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial pediátrica.

El primer caso es de un masculino de 3 años de edad, no refiere antecedentes de relevancia, el examen físico reveló aumento de volumen en la zona del ángulo derecho de la mandíbula, no doloroso. La radiografía panorámica mostró un proceso osteolítico multilocular que comprometía a ángulo y rama (figura 29)⁶⁰.



Figura 29 Radiografía panorámica del caso clínico 1. Imagen radiolúcida multilocular de bordes corticalizados que compromete rama y ángulo mandibular derechos (flecha).

Es programado para biopsia mediante anestesia general, con estudios prequirúrgicos de valores normales. Se infiltra de manera local con lidocaína al 2% con epinefrina 1: 80.000 en el surco vestibular. No presenta inconvenientes durante proceso quirúrgico pero si en la recuperación con choque hipovolémico y trombocitopenia. Es estabilizado en cuidados intensivos pediátricos por 7 días, sin embargo el día del traslado para alta sufre episodio de convulsiones tónico clónicas y regresa a cuidados intensivos donde sufre lesiones subcorticales asociadas a embolismo, episodios convulsivos, trombosis venosa superficial de miembros inferiores con trombocitopenia.

Los estudios coagulación y hemostasia siguen con valores normales por lo que se realiza agregometría plaquetaria y se confirma el diagnóstico de SPP Tipo I, se inicia tratamiento con HBPM lo que estabiliza al paciente para su egreso. El resultado histopatológico reportó mixofibroma odontogénico.

El segundo caso remite a una paciente femenina de 17 años diagnosticada con SPP 13 años antes que es remitida para exodoncia de terceros molares.

En los antecedentes refiere evento cerebrovascular isquémico a los 8 años y hemorragia inguinal bilateral y umbilical a los 11 años, medicada con 80mg de ASA al día.

Se autoriza procedimiento por médico tratante después de estudios de coagulación, tromboelastograma y función plaquetaria normales, con la condición de no suspender la terapia medicamentosa y evitar anestésicos con epinefrina. El procedimiento se realizó bajo anestesia general y se infiltró localmente bupivacaina al 0.5% sin epinefrina. El alta se dio 24 horas después, sin eventos adversos o hemorragias

Como conclusiones plantea lo siguiente:

-No usar anestésicos con vasoconstrictor como la epinefrina pues es un detonante de la hiperagregación.

-Es importante tomar en consideración mantener la terapia antiagregante en este tipo de pacientes.

-Tomar en cuenta que la formación del microtrombos debido a la agregabilidad plaquetaria interfiere con la perfusión del sitio receptor del injerto y la integración de efectos óseos para reconstrucción, lo que pudiese significar el fracaso.⁶⁰

CONCLUSIONES

La detección del Síndrome de Plaquetas Pegajosas es de suma importancia, ya que estos pacientes pueden presentar episodios vasculares oclusivos que ponen en riesgo su vida.

El tratamiento es preventivo ante las recidivas y consiste en antiagregantes plaquetarios como base, que pueden ser complementados por otros fármacos según el diagnóstico del médico tratante y el caso específico del paciente.

El manejo odontológico del paciente con éste síndrome de manera general consiste en la realización de procedimientos no invasivos con cotidianidad, mientras que en tratamientos quirúrgicos su ejecución deberá basarse en el expediente clínico completo, interconsulta con el médico tratante, estudios de gabinete de control y medios hemostáticos como medidas cautelares, además del uso de anestésicos sin vasoconstrictor.

Cada caso deberá evaluarse de manera particular con el fin de una atención integral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Flores OI, Ramírez K, Meza JM, Nava JA. Fisiología de la coagulación. Rev Mex Anest 2014; 37(S2): S382-S386.
2. Grimaldo FA. Fisiología de la hemostasia. Rev Mex Anest 2017; 40 (S2): S398-S400.
3. Crespo MI. Fisiopatología general. 1a. ed, Madrid España: Editorial Paraninfo, 2016. Pp.337-340.
4. Kummar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotrán. Patología estructural y funcional. 9a ed, Madrid España, Editorial Elsevier, 2015.Pp. 57-125.
5. Espitia P. Actualidades en la coagulación. Rev Mex Anest 2015; 38 (S1): S143-146.
6. Mitchell RN, Kummar V, Abbas A, Fausto N. Compendio de Robbins y Cotrán. Patología estructural y funcional. 7a ed, Madrid España: Editorial Elsevier, 2005. Pp.43-92.
7. Martínez C. Mecanismos de activación de la coagulación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006; 44(S2): 51-58.
8. López S. Pruebas de coagulación. Acta Pediatr Mex 2016; 37(4): 241-245.
9. López S. La biometría hemática. Acta Pediatr Mex 2016; 37(4): 246-249.
10. http://histologiaunam.mx/descargas/ensenanza/portal_recursos_linea/actividades/Valores_normales-BH.pdf
11. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. Semin Thromb Hemost 1999; 25(4): 361-365.

12. Mammen EF. Ten years' Experience with the "Sticky Platelet Syndrome". Clin Appl Trombosis Hemostasis. 1995; I (1): 66-72.
13. Guevara NM, Escobar GE, Campuzano G. Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. Medicina y Laboratorio 2012; 18:311-332.
14. Kubisz P, Ruiz-Argüelles, GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: History and future perspectives. Semin Thromb Hemost 2014 Jul; 40(5): 526-534.
15. Rodríguez L. Síndrome de plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter 2011; 27(4): 3-9.
16. Rodríguez LM, Castillo D, Tejeda M, Zamora Y, Cabrera Y, Fonseca C. Frecuencia del síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con pérdidas fetales recurrentes. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter 2014; 30(4): 374-380.
17. Seguimiento de gestante con síndrome de plaquetas pegajosas. Primer caso comunicado en Cuba. Semin Thromb Hemost 2015; (citado 2018 Mar 06); 31(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400013&lng=es.
18. Parra O, Martínez M, López B. Diagnóstico y características del síndrome de plaquetas pegajosas. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63(2):60-66.
19. Cordova VH, Vargas P, Vega C, Quintero M, Hurtado R. Agregometría plaquetaria: El estudio de la agregación de las plaquetas y la disfunción plaquetaria. Med Int Mex 2011;27(1):58-74.
20. Stanciakova L, Skerenova M, Holly P, Dobrotova M, Ivankova J, Stasko J, Kubisz P. Genetic origin of the sticky platelet syndrome. Rev Hematol Mex 2016; 17(2): 139-143.

21. Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Skerenova M, Ivankova J, Holly Pavol. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol*. 2016; 9(1): 21-35.
22. Martínez M, López B, Parra I. Pruebas de laboratorio para la evaluación de la función de las plaquetas. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015; 62(4): 245-252.
23. Prueba de función plaquetaria por PFA-100 código SCPC (Sociedad Colombiana de Patología Clínica). *Medicina y Laboratorio* 2014; 20(5): 263-270.
24. Arrieta JJ, Bartolomé B, Juzgado A, Mourelle Rosa. Valoración del sistema PFA-100 para la determinación del tiempo de hemorragia en cirugía oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E514-E519.
25. Ruíz GJ, González ML, Estrada Gómez, Valdés Patricia, Parra O, Porras A. Trombofilia primaria en México, parte VI: Falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Méx* 2007; 143(4): 317-322.
26. Berg JM, Stryer L, Tymoczko JL. *Bioquímica*. 6ª ed, España, Editorial Reverte, 2007. Pp. 429.
27. Gutiérrez A, Sánchez EM. Uso de las principales drogas inotrópicas, vasoactivas y vasodilatadoras en el preoperatorio. *Rev Mex Anest* 2016; 39 (S1): S218-S222
28. Nuñez ME, Martínez C, Simón JI, Pizzuto J. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med Mex* 2011; 56(1): 5-10.
29. Parra I, Ruíz G. Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso de 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de plaquetas pegajosas. *Med Int Mex* 2006; 22:93-97.

30. Parra I, Estrada RA, Ruíz G. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición trombofílica heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria* 2007; 9(34) 20-23.
31. Platelet Hyperaggregability is Highly Prevalent in Patients With Chronic Kidney Disease: An Underestimated Risk Indicator of Thromboembolic Events. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2015, 21(2) 132-138.
32. Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Hasko M, Bartosova L, et Al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertility and Sterility* 2012; 98(5):1170-1174.
33. Ruíz-Delgado GJ, Cantero Y, Méndez MA, León M, Nuñez A, León A et Al. Primary Thrombophilia in Mexico XII: Miscarriages Are More Frequent in people with sticky platelet syndrome. *Turk J Haematol* 2017; 34(3): 239-243.
34. Ruíz-Argüelles GJ, Ruiz DGJ, López MB. El síndrome de plaquetas pegajosas: una causa frecuente pero ignorada en la trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 394-396.
35. Ruíz-Argüellez GJ. Primary thrombophilia in México III: A prospective study of the sticky platelet. *Ruiz Arguelles. Clin Appl Trombosis Hemostasis* 2002; 8(3): 273-277.
36. Lazo-Langner A, Síndrome de plaquetas pegajosas carta al departamento de hematología y oncología. *Rev invest. clin* 2004; 56(1) 103-104.
37. Ruíz-Argüelles GJ. "Carta al editor prudencia y precaución". *Rev invest. clin* 2004; 56(1):105.
38. Velasco M, Lorenzo P, Serrano JS, Andres-Trelles F. Velázquez *Farmacología*, 16va ed, Madrid: Editorial Mc Graw Hill, 1993. Pp.88-89.

39. Palomo IF, Torres IC, Moore RE, Alarcón MA, Maragaño L. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso, Revista de la Facultad Química Farmacéutica 2009; 16(1).133-143.
40. Martínez A, Rivas S. Funciones de las prostaglandinas en el sistema nervioso central. Rev Fac Med UNAM 2005; 48 (5):210-216.
41. Ruiz E. Antiagregantes plaquetarios. Revista Peruana de cardiología 2006; 32(1):29-38.
42. Velázquez S, Zamora G, Hernández J, Vargas J, García J, Rosales J, et Al. Primary Thrombophilia in México X: A Prospective Study of the Treatment of the Sticky Platelet Syndrome. Clin Appl Trombosis Hemostasis 2015; 21(1): 91-95.
43. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Rev. Esp. Cardiol. Supl. 2013; 13(B):8-15.
44. Chaves L. Antiplaquetarios. Rev Costarr. Cardiol. 2012; 14(2):21-25.
45. https://www.vademecum.es/medicamento-aspirina_298
46. Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y12 de adenosina difosfato plaquetarios: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras.
47. <https://www.vademecum.es/principios-activos-clopidogrel-b01ac04>
48. Gonzalez F. Prevención primaria y prevención secundaria. SEMERGEN. 2009; 35(3):10-20.

49. Mazon P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(2):3-9.
50. Norma Oficial Mexicana nom-004-ssa3-2012, del expediente clínico. http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787
51. Norma Oficial Mexicana NOM-013-SSA2-2015, para la prevención y control de enfermedades bucales. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5462039&fecha=23/11/2016
52. Napeñas JJ, deGroot A, Loven B, Hong K, Brennan MT, Lockhart PB et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013; 115(4): 491-499.
53. Napeñas JJ, Hong CH, Brennan MT, Furney SL, Fox PC, Lockhart PB. The frequency of bleeding complications after invasive dental treatment in patients receiving single and dual antiplatelet therapy.
54. Andrés C, Bence D, Döme A. Management of dental patients receiving antiplatelet therapy or chronic oral anticoagulation: A review of the latest evidence. European Journal of General Practice 2017; 23(1) 197-202.
55. Krisbnan B, Sbenoy NA, Moban A. Exodontia an antiplatelet Therapy. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66:2063-2066.
56. Brennan MT, Wynn RL, Miller CS. Aspirin and bleeding in dentistry: and update and recommendations. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Ended 2007; 104 (3):316-323.
57. Sánchez-Palomino P, Sánchez – Cobo P, Rodríguez A, González M, More G, Calvo JL, et al. Extracción dental en pacientes que reciben doble terapia antiplaquetaria. Med Oral Patol Cir Bucal 2015; 20(5):16-20.
58. Rubio LJ, Martínez N, Cáceres E, Fernández F, Martínez JM. Protocolos de actuación con la exodoncia en pacientes geriátricos

antiagregados y anticoagulada. Av. Odontoestomatol 2015; 31(3): 203-214.

59. Cedeño JA, Rivas N, Tuliano RA. Manejo odontológico en pacientes con terapia antiagregante plaquetaria. Revista Odontológica Mexicana 2013; 17(4): 256-260.
60. Esquivel D, Franco E, González G, Correa D. Síndrome de plaquetas pegajosas. Reporte de 2 casos en el servicio de cirugía oral y maxilofacial Pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia. Rev Esp Cir Oral Maxillofac 2016; 38 (3):162-166.