



**UNIVERSIDAD POPULAR AUTONOMA DEL
ESTADO DE PUEBLA
CENTRO INTERDISCIPLINARIO DE POSGRADO
CLINICA RUIZ LABORATORIOS**

**ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS EN LOS EVENTOS
VASO-OCCLUSIVOS DE PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON
SINDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN CIENCIAS
DE LABORATORIO CLINICO**

PRESENTA:

Q.F.B Brizeida Azamar Solis

Puebla, Puebla.

Febrero 2018





UPAEP – Secretaría General

Dirección General de Apoyos Académicos

Dirección del Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación.

Biblioteca Central - **Karol Wojtyla**

Tesis Digitales Restricciones de uso:

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de textos, imágenes, gráficas, 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 de donde la obtuvo mencionando el autor o autores involucrados en el documento.

Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

Este trabajo se lo dedico especialmente a dios quién supo guiarme, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades.

A mi madre que ha sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles y que me ha enseñado a no desfallecer ni rendirme ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

A mis hermanos; Martín, Anahí y Felipe por estar siempre presentes, ser grandes amigos para mí. A mis sobrinos quienes han sido y serán una motivación, inspiración y felicidad.

A mis amigos por ser parte significativa de mi vida, gracias por su apoyo, comprensión y sobre todo amistad.

A Yessika y Adriana por su apoyo incondicional, por compartir momentos de alegría, risas, bromas, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con ellas, las quiero.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de este proyecto.

“Si no conozco una cosa, la investigaré”.

Louis Pasteur

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Dr. Guillermo J. Ruiz Argüelles por todo el apoyo brindado a lo largo de estos años, por su tiempo y conocimiento compartido, por transmitirme sus ganas de investigar e innovar y de no rendirme jamás.

Le agradezco la confianza a la familia Ruiz porque con cada una de sus valiosas aportaciones hicieron posible este proyecto y por la gran calidad humana que me han demostrado.

Agradezco a los químicos, doctores y maestros que me encontré en el camino y que con su sabiduría y consejos han sembrado la semilla del conocimiento en mí.

A los nuevos estudiantes de la especialidad porque me han permitido transmitir mis conocimientos y plasmando en ellos el amor que tengo por el laboratorio.

“No basta saber, se debe también aplicar. No es suficiente querer, se debe también hacer”.

Johann Wolfgang Goethe

ÍNDICE

RESUMEN	6
1. INTRODUCCION	8
2. MARCO TEORICO	9
2.1 Trombofilia	9
2.1.1 Fisiopatología	9
2.1.2 Morfología de los trombos	10
2.1.2.1 Trombosis arterial	10
2.1.2.2 Trombosis venosa	11
2.1.3 Características generales de la trombofilia	12
2.1.4 Trombofilia primaria o hereditaria	12
2.1.4.1 Síndrome de plaquetas pegajosas	13
2.1.4.2 Resistencia a la proteína C	13
2.1.4.3 Mutación C677T del gen MTHFR	14
2.1.4.4 Deficiencia heredada de proteína C	14
2.1.4.5 Deficiencia heredada de proteína S	15
2.1.4.6 Deficiencia heredada de AT-III	15
2.1.4.7 Mutaciones en el gen del factor V	15
2.1.4.8 Mutaciones en el gen de la protrombina	17
2.1.5 Trombofilia secundaria o adquiridos	18
2.1.5.1 Periodo posparto	18
2.1.5.2 Neoplasias malignas	19
2.1.5.3 Síndrome Antifosfolípido (SAF)	20
2.1.5.4 Lupus eritematoso generalizado (LEG)	20
2.1.6 Evaluación de pacientes con riesgo trombótico alto	20
2.1.7 Trombofilia primaria en México	20
2.1.8 Función plaquetaria	21
2.1.8.1 Características clínicas de los defectos plaquetarios	21
2.1.9 Síndrome de plaquetas pegajosas	22
2.1.9.1 Definición	22

2.1.9.2	Historia	22
2.1.9.3	Evidencia clínica	23
2.1.9.4	Etiología	23
2.1.9.5	Prevalencia	24
2.1.9.6	Manifestaciones clínicas	24
2.1.9.7	Diagnóstico	27
2.1.9.8	Aspecto técnico de la prueba	29
2.1.9.9	Tratamiento y seguimiento	30
2.1.9.10	Pronostico	31
3.	JUSTIFICACION	32
4.	OBJETIVOS	34
4.1	Objetivo general	34
4.2	Objetivos específicos	34
5.	MATERIALES Y METODOS	35
5.1	Población y muestra	35
5.2	Criterios de inclusión	35
5.3	Criterios de exclusión	35
5.4	Diagnóstico de SPP	35
6.	RESULTADOS	36
7.	DISCUSION	42
8.	CONCLUSION	43
9.	TABLA	44
10.	REFERENCIAS	47

RESUMEN

ANALISIS DE LAS CARACTERISTICAS EN LOS EVENTOS VASO-OCCLUSIVOS DE PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON SINDROME DE PLAQUETAS PEGAJOSAS

El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP) es una condición heredada, autosómica dominante, causante de trombosis tanto arterial como venosa, que se caracteriza por hiperagregabilidad plaquetaria cuando ésta se induce con concentraciones bajas de epinefrina, de difosfato de adenosina o con ambas. Las manifestaciones clínicas del SPP incluyen trombosis venosa, tromboembolia venosa, trombosis arterial, abortos recurrentes y retardo en el crecimiento fetal.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis de las características demográficas y clínicas de los pacientes mestizos mexicanos que hayan tenido al menos un evento vaso-oclusivo previo al diagnóstico de SPP

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, en nuestra institución en un período de 30 años, en el Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI) de la Ciudad de Puebla, México que contaran con un expediente clínico detallado en donde se pudo identificar a 86 pacientes (15 hombres y 71 mujeres) quienes habiendo tenido un episodio vaso-oclusivo mostraron el fenotipo del SPP. Los fenotipos del SPP fueron tipo I 65.2% (56 pacientes), tipo II 10.4% (9 pacientes) y tipo III 24.4% (21 pacientes). En 26 casos la trombosis fue arterial y en 60 venosa. De las localizaciones arteriales la ubicación fue: 50% tromboembolia pulmonar, 38% trombosis en sistema nervioso central y un solo caso de infarto al miocardio. De las trombosis venosas las ubicaciones fueron en miembros 67% (superiores 7 %, inferiores 60 %), 7 casos de trombosis en sistema nervioso central, 4 casos de trombosis mesentérica y 3 casos de trombosis de venas retinianas. En relación con el tipo de SPP, no se encontró asociación entre la variante del SPP y la ubicación de los eventos vaso-oclusivos.

Con estos hallazgos se puede inferir que los pacientes mestizos mexicanos con SPP pueden tener trombosis tanto arteriales como venosas; las mujeres con SPP sufren más episodios vaso-oclusivos que los hombres. Son más frecuentes las trombosis venosas que las arteriales, en proporción de 2.3:1 además de que la población mexicana con diagnóstico de SPP tiene una alta tasa de eventos trombóticos. La mayoría de estos eventos son de tipo venoso con gran predominio de trombosis en miembros.

1. INTRODUCCION

Desde las descripciones iniciales del síndrome de plaquetas pegajosas (SPP) y su posterior reconocimiento en 1985, se ha observado que tiene una ocurrencia familiar. Por lo tanto, ha sido considerado como un trastorno hereditario. A pesar de la definición clínica clara, la causa exacta de este síndrome aún permanece sin identificar.

El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de una historia clínica previa de trombosis e hiperagregabilidad plaquetaria con un solo reactivo a dos concentraciones diferentes.

El SPP es una condición heredada, autosómica dominante, causante de trombosis tanto arterial como venosa, que se caracteriza por hiperagregabilidad plaquetaria cuando ésta se induce con concentraciones bajas de epinefrina, de difosfato de adenosina o con ambas. Las manifestaciones clínicas del SPP incluyen trombosis venosa, tromboembolia venosa, trombosis arterial, abortos recurrentes y retardo en el crecimiento fetal.

2. MARCO TEORICO

2.1 Trombofilia

El término de trombofilia fue usado por primera vez en 1965 por Egeberg para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa; este vocablo incluye varias entidades que se han descrito como situaciones de hipercoagulabilidad o estados pretrombóticos. Los estados de trombofilia suponen un desbalance entre las actividades de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Existen condiciones trombofílicas tanto heredadas como adquiridas.

La trombosis es la obstrucción local del flujo de sangre en algún vaso sanguíneo arterial o venoso, que provoca que los tejidos y células irrigados por ese vaso, sufran una situación de isquemia, es decir, falta de oxígeno, pudiendo producirse una lesión en las células que puede evolucionar a la necrosis o muerte celular, que es lo que se conoce como infarto, el cual será del miocardio, pulmonar, cerebral, etc., dependiendo del tejido u órgano afectado (1).

2.1.1 Fisiopatología

Virchow postuló que existen tres situaciones que predisponen a la enfermedad tromboembólica venosa (EVT) aunque hoy sabemos que también explican, en gran medida, la trombosis arterial: alteraciones en la pared vascular; cambios en las características del flujo sanguíneo; y alteraciones en la sangre entre las que se encuentran las trombofilias primarias. Esta triada fisiopatológica sigue vigente. La alteración de alguno de sus componentes o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico (3).

Dentro de la triada, el componente correspondiente a los factores sanguíneos permite un estado trombofílico si se desequilibra la actividad de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales. Así, la trombosis es consecuencia de una activación desbordada de la hemostasia que sobrepasa los mecanismos de

regulación. Las deficiencias moderadas o leves de las proteínas anticoagulantes pueden producir una trombosis (3).

La lesión endotelial activa la hemostasia por diversas interrelaciones complejas entre el flujo sanguíneo, la pared vascular y el sistema de coagulación. La alteración de estos mecanismos o su desequilibrio provoca la aparición de una trombofilia.

El movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activados en un sitio específico. Además, es necesario para mantener la fuerza de rozamiento del endotelio arterial o venoso, un factor clave para mantener la funcionalidad endotelial adecuadamente. La estasis sanguínea, especialmente la venosa, debida a cualquier circunstancia, es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más fácilmente explican la aparición de una trombosis (4).

2.1.2 Morfología de los trombos

Los factores hemodinámicos determinan las características clásicas de los trombos arteriales o venosos.

2.1.2.1 Trombosis arterial

En las arterias, la sangre circula a una gran velocidad y sometida a una presión muy alta. Los trombos arteriales se forman sobre todo en vasos que tienen una placa ateromatosa o que están expuestas a una zona de turbulencia importante (como suele suceder en las bifurcaciones arteriales). Debido a este entorno hemodinámico, el trombo arterial se forma principalmente de plaquetas con una discreta malla de fibrina lo que le da el aspecto típico de trombo blanco (5). La lesión endotelial y la activación plaquetaria son los factores más importantes en la

fisiopatología de la trombosis arterial, que ocurre usualmente asociada con enfermedad vascular preexistente, principalmente aterosclerosis.

2.1.2.2 Trombosis venosa

La trombosis venosa ocurre preferentemente en las venas de los miembros inferiores, y aunque puede ser asintomática, produce síntomas agudos si causa inflamación de la pared vascular u obstrucción del flujo.

Los factores más importantes en la aparición de trombosis van a ser los fenómenos de lentitud o estancamiento del flujo sanguíneo, unido a situaciones de hipercoagulabilidad. Como los trombos venosos se forman en áreas de flujo muy lento, van a estar compuestos principalmente de fibrina y eritrocitos, y relativamente pocas plaquetas, lo que le dan el aspecto de "trombo rojo"(4).

De este trombo venoso pueden desprenderse fragmentos (émbolos), que viajando sin que nada los detenga por el sistema venoso, cada vez de mayor calibre a medida que se aproxima al corazón, se van a encontrar súbitamente con el sistema vascular pulmonar que, actuando como un filtro, los atrapa, produciendo el cuadro clínico de infarto o embolismo pulmonar. Por eso esta patología se conoce como "Enfermedad Tromboembólica", ya que toda trombosis venosa puede provocar embolia pulmonar, y toda embolia pulmonar es siempre secundaria a trombosis venosa periférica.

Por el contrario, el trombo venoso se genera en vasos en los que la velocidad y presión de la sangre son muy bajas. En las piernas, la ETV se inicia en torno a las válvulas venosas en las que existen turbulencias de la sangre. Si disminuye la velocidad del flujo se generan cambios en el sistema de coagulación como activación plaquetaria y de la fase fluida con la consecuente caída de los anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis. Durante los traumatismos o en otro tipo de lesión de los tejidos, se liberan sustancias tromboplásticas y activación de la fase fluida y de las plaquetas. Por lo tanto, de los componentes de la triada, el

daño vascular no es tan importante mientras que la estasis venosa y la hipercoagulabilidad son cruciales. Esto determina que en estos trombos la malla de fibrina, abundante y fuerte, sea el componente más importante englobando una gran cantidad de eritrocitos y muy pocas plaquetas. Los determinantes del flujo sanguíneo en la circulación venosa hacen que la ETV ocurra preferentemente en las venas de los miembros inferiores (6-9). Todas estas situaciones son trombofilias adquiridas, sin embargo, con cualquiera de ellas y en cualquier momento puede coexistir una trombofilia primaria lo que irremediablemente eleva el riesgo trombótico del individuo (10).

2.1.3 Características generales de la trombofilia

Los estados de trombofilia suponen un desbalance entre las actividades de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes naturales.1) Inicio en edad temprana

Hipercoagulabilidad debido a:

- ✓ Aumento del número o función, o ambos, de las plaquetas.
- ✓ Incremento en los niveles de los factores procoagulantes.
- ✓ Disminución en la actividad de los inhibidores fisiológicos de la coagulación, ya sea por falta del inhibidor o por disminución de su activación

Hipofibrinólisis debido a:

- ✓ Disminución de la activación del plasminógeno
- ✓ Incremento en los iniciadores de la fibrinólisis
- ✓ Capacidad disminuida de lisis del coagulo de fibrina

Estos pacientes habitualmente presentan su primer evento trombótico antes de los 25 años y las probabilidades de recurrencias se incrementan conforme se incrementa la edad y se suman nuevos factores de riesgo. De hecho, la mayor predisposición trombótica surge con la suma de diversos factores de riesgo (1).

2.1.4 Trombofilia primaria o hereditaria

Trombofilia primaria que se define como una tendencia determinada genéticamente al desarrollo de trombosis y corresponde a deficiencias hereditarias de los inhibidores naturales, la Antitrombina III, proteína C, proteína S, Plasminógeno (PIG), disfibrinogenemias, resistencia a la proteína C activada (1).

2.1.4.1 Síndrome de plaquetas pegajosas

Descrito en 1983 este síndrome no fue reconocido como una causa de trombofilia sino hasta 1995. El síndrome de las plaquetas “pegajosas” (SPP) es una causa común de trombosis arterial y venosa; en Estados Unidos, el SPP es la causa del 20% de las trombosis arteriales y del 13 % de las trombosis venosas. Esta enfermedad hereditaria supone hiperagregabilidad de las plaquetas cuando se estudia la función de estas in vitro, empleando como agentes agregantes adrenalina o difosfato de adenosina (ADP). En México, el SPP parece ser más frecuente que en otros países, y ocurre en el 50^a 60% de los mestizos mexicanos que tienen un marcador clínico de trombofilia. La administración de agentes antiplaquetarios a los pacientes que sufren esta condición heredada revierte la hiperagregabilidad plaquetaria en la mayoría de los casos y disminuye el riesgo de trombosis

2.1.4.2 Resistencia a la proteína C

La forma heredada de la resistencia a la proteína C activada (RPCa) supone alteraciones en la estructura del gen que codifica la síntesis de la molécula del factor V de la coagulación, el cual conservando su función prococoagulante, es resistente a su inhibición por la proteína C activada una mutación puntual en el residuo 506 del gen del factor V causa la forma heredada más frecuente de la enfermedad, que ocurre en hasta el 15 % de los habitantes en Suecia y en el 4-5%

de los habitantes de la República Mexicana: esta mutación tipo Leiden del factor V de la coagulación. Las formas adquiridas de esta enfermedad ocurren por incremento en las concentraciones del factor VII anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulantes lúpicos, hepatopatías, embarazo, empleo de anovulatorios etc. En México parecen ser más frecuentes las formas adquiridas de la enfermedad que las formas heredadas, aun cuando es posible que existan otras mutaciones de los genes de los factores V y VIII que conduzcan en México al fenotipo RPCa. En indígenas puros mexicanos no se ha encontrado la mutación de Leiden del factor V de la coagulación, que es más frecuente en poblaciones caucásicas. En mestizos mexicanos con trombofilia, el 13 % tienen la mutación tipo Leiden del gen del factor V.

2.1.4.3 Mutación C677T del gen MTHFR

Esta mutación se ha encontrado en el 67 y 11% de los pacientes mestizos mexicanos con algún marcador clínico de trombofilia. Dado que la mutación ocurre también en el 80% mestizos mexicanos sin trombofilia, su papel en la génesis de esta condición es dudosa. cuando se identifica esta alteración en un paciente trombofílico es razonable administrarle suplementos de ácido fólico para evitar Hiperhomocisteinemia que puede ocurrir en la deficiencia de folatos y que podría agravar la Hiperhomocisteinemia que ocurre en algunos sujetos con esta mutación.

2.1.4.4 Deficiencia heredada de proteína C

La proteína C inactiva los factores Va y VIIIa; para su síntesis hepática depende la vitamina K. La deficiencia heredada se transmite con carácter autosómico dominante; el gen que codifica su síntesis se localiza en el cromosoma 2. Algunos autores han descrito que la proporción de sujetos heterocigotos para la deficiencia es tan alta como 1 en 200 a 300 individuos de la población general; las cifras de

proteína C en ellos son menores de 60% del valor normal. No todos los heterocigotos para la deficiencia sufren fenómenos vaso-oclusivos y se han identificado algunos factores que propician que ocurra la trombosis en dichos sujetos; anovulatorios, embarazo, infecciones graves, lupus eritematoso, uso de algunos agentes quimioterapéuticos como L-asparaginasa, etcétera. Los homocigotos para la deficiencia sufren *purpura fulminans*, condición de extrema gravedad que termina con la vida de los recién nacidos en pocos días; en ellos, la concentración de proteína C es menos al 1% del valor normal.

2.1.4.5 Deficiencia heredada de proteína S

La deficiencia se transmite con carácter autosómico codominante y la proporción de sujetos heterocigotos u homocigotos para la deficiencia no se conoce a detalle; aparentemente es menos frecuente que la de la proteína C. Entre el 2 y el 5 % de los pacientes con marcadores clínicos de un estado trombofílico primario, sufre deficiencia hereditaria de proteína S; en México es rara esta condición. El 60% de la proteína S se encuentra unida con C4 y 40% se encuentra libre; solo la fracción libre tiene actividad anticoagulante como cofactor de proteína C. La proteína S es también dependiente de vitamina K.

2.1.4.6 Deficiencia heredada de AT-III

La AT-III es responsable del 75% de la actividad inhibidora de la trombina. La deficiencia se transmite con carácter autosómico dominante la proporción de heterocigotos es de 1 en 2000 y en ellos las concentraciones son menores de 50%. Aproximadamente 50% de los sujetos heterocigotos para la deficiencia, sufren un episodio vaso-oclusivo en la adolescencia. El estado heterocigoto para la deficiencia de AT-III es incompatible con la vida. En México esta condición es una causa muy infrecuente de trombofilia (2).

2.1.4.7 Mutaciones en el gen del factor V

El factor V de la coagulación es una proteína esencial en la hemostasia, jugando un rol crucial tanto en la vía procoagulante como anticoagulante. En su forma inactiva, sirve como un cofactor del Factor X activado (FXa) en el complejo de la protrombinasa el cual cataliza la conversión de protrombina en trombina; sin embargo, también actúa como cofactor de la proteína C activada (APC) en la regulación de la actividad del Factor VIII activo (6). El gen que codifica el factor V es de aproximadamente 80 kilobases de tamaño, y se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q23) y consiste en 25 exones y 24 intrones. Su transcripción da origen a un mRNA maduro de 6.8 kb el cual codifica una proteína de 330 kDa que circula en la sangre en una concentración de aproximadamente 21nM (5). Antes de 1993, la evaluación de las trombofilias heredadas se limitaba a realizar ensayos funcionales para la proteína C, S o deficiencia de antitrombina; esta aproximación cambió en 1993, cuando Dahlback y colaboradores describieron una nueva forma familiar de trombofilia caracterizada por resistencia a la Proteína C activada. Subsecuentemente varios laboratorios reportaron el defecto genético responsable de esta resistencia: una mutación sin sentido (Guanina por Adenina) en el nucleótido 1691 del gen del Factor V. El cambio en el aminoácido resultante, Arginina por Glutamina en la posición 506, ocurre precisamente en uno de los tres sitios donde la APC normalmente cliva e inactiva la forma procoagulante del Factor Va, haciéndose por tanto parcialmente resistente a la acción anticoagulante de la APC y es inactivado aproximadamente a una velocidad diez veces menor de lo normal, resultando en un aumento de la trombina circulante y por tanto a un estado protrombótico (5).

Esta alteración en su forma heterocigota genera un aumento del riesgo de presentar un episodio de trombosis venosa de 3 a 7 veces, mientras que para los homocigotos aumenta de 50 a 100 veces (6).

En 1998 se descubrieron otras dos mutaciones en el factor V: el FV Hong Kong y el FV de Cambridge los cuales fueron reportados en pacientes con trombosis.

Ambas mutaciones son resultado del remplazo de la Arginina 306, en el FV de Hong Kong por una glicina y en el de Cambridge por treonina. Sin embargo, el primero no ha sido asociado a resistencia contra APC (7).

2.1.4.8 Mutaciones en el gen de la protrombina

Unos meses después del descubrimiento del Factor V de Leiden, otro importante factor de riesgo protrombótico fue identificado. De hecho, hacia finales de 1996, un estudio mostró que 18% de los pacientes seleccionados con trombosis venosa y cerca de 1% de controles normales tenían un cambio de nucleótidos en la base 20210 del gen de la protrombina (9,10). Ésta, también denominada Factor II de la coagulación, es una proteína dependiente de vitamina K, que en el proceso de coagulación se transforma en trombina (serina proteasa) y en el mismo proceso se encarga de producir fibrina. La protrombina se encuentra codificada en el cromosoma 11 en posición 11p11-q12, el gen de la protrombina posee 14 exones separados por 13 intrones en sentido 5' y una región no traducida en sentido 3' (14).

La mutación 20210 fue descubierta en 1996 por Poort et al. Se debe a un cambio de G por A en la base 20210 en la región no traducida 3' del gen. Los análisis de haplotipos sugieren que la mutación apareció de un único fundador hace 20000 o 30000 años. En Europa, la prevalencia es del 2% con un rango de 0.7-4%. La prevalencia más alta parece encontrarse en las regiones del sur (aproximadamente 1.7%). En los Estados Unidos se estima entre 1 y 2%. La mutación no es común en afroamericanos, asiáticos y nativos americanos (15).

En la primera descripción de la mutación, los portadores heterocigotos presentaban una media plasmática de niveles de protrombina significativamente mayor (1.32 U/mL) comparados con individuos con genotipo silvestre (1.05 u/mL). Por su parte, los homocigotos mutados presentaban niveles de 1.70 u/mL. Un reporte reciente demuestra que la mutación G por A genera una ganancia de

función debido a un incremento en el reconocimiento de la señal de clivaje en la región 3'. El resultado final es la acumulación de mRNA y por tanto un aumento en la síntesis de protrombina. Otros han mostrado que los niveles elevados pueden inhibir la proteína C activada mediada por una inactivación del Factor Va, lo cual llevaría a una intensificación en la generación de trombina después de iniciada la coagulación (14).

Numerosos estudios de casos y controles han demostrado de manera más o menos consistente la asociación entre la mutación y la enfermedad tromboembólica. Poort et al reportó un aumento en el riesgo de casi 3 veces (OR 2.8; 95% IC 1.4-5.6). Desde entonces otros estudios han estimado un riesgo relativo para trombosis venosa entre 2 y 12, estando la mayoría de los estudios en un rango de 2 a 3 (11,13).

2.1.5 Trombofilia secundaria o adquirida

Trombofilia secundaria o adquirida corresponde a una serie de trastornos en los que existe mayor riesgo de trombosis por otros mecanismos en los que no hay un defecto genético, es decir se deben a factores de riesgo adquiridos (15-18)

2.1.5.1 Periodo posparto

Este periodo y no el embarazo, es trombogenico y las causas son múltiples: disminución en la actividad fibrinolítica, estasis en venas profundas, dilatación de venas intraabdominales por presión uterina, hiperfibrinogenemia, deficiencia de AT-III, etcétera

2.1.5.2 Neoplasias malignas

En los tumores malignos del tubo digestivo puede haber trombofilia. La tromboflebitis migratoria, es llamado Síndrome de Trousseau, es una forma de trombofilia venosa que fue descrita en el mismo por el médico que le dio nombre.

2.1.5.3 Síndrome Antifosfolípido (SAF)

El termino de síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos o síndrome anti-fosfolípido (SAF) se ha empleado en los últimos 10 años para describir a la entidad de un grupo de pacientes con anticuerpos anti-fosfolípidos o anticoagulante lupicos que tienen algunas características clínicas asociadas: trombosis arterial o venosa, perdida fetal repetida o trombocitopenia. La asociación de uno de los datos serológicos con una de las características clínicas antes señaladas permite establecer el diagnostico de SAF. Se han identificado 2 tipos de SAF el primario que se presenta en pacientes quienes no tienen suficientes criterios para establecer el diagnostico de un padecimiento autoinmune definido y el secundario, que ocurre en pacientes con otro padecimiento autoinmune definido, frecuentemente lupus eritematoso generalizado (LEG) el SAF primario es una entidad nosológica bien definida e independiente en la que se han descrito algunos datos clínicos como: migraña, *livedo reticularis* , síndrome de Evans (anemia hemolítica y purpura trombocitopenias autoinmunes simultaneas), corea, hipertensión pulmonar, anormalidades en las válvulas cardiacas, etc.

2.1.5.4 Lupus eritematoso generalizado (LEG)

Los pacientes con LEG sufren un estado de trombofilia adquirida; se han identificado diversos mecanismos como responsables de la misma, entre los que destacan anormalidades funcionales del complejo factor VIII/factor von Willebrand, anticoagulantes lupicos, anticuerpos antifosfolípidos, deficiencia de prostaciclina y

otros que el autor ha estudiado con más detalle. En individuos con LEG se ha estudiado el funcionamiento de algunos de los mecanismos antitromboticos naturales, como los sistemas proteína C/ proteína S/ trombomodulina, trombina/antitrombina III, lipoproteína (a) y fibrinólisis/ antifibrinólisis. En todos estos sistemas se han encontrado alteraciones relacionadas con la trombofilia y, en algunos casos con autoanticuerpos. Aparentemente la alteración de los mecanismos antitromboticos más frecuentemente asociada con la trombofilia observada en estos pacientes, es el fenotipo de la resistencia a la proteína C activada, alteración que además es reversible. Todos estos datos apoyan la idea de que la trombofilia lúpica es multifactorial y que el mal funcionamiento de los mecanismos antitromboticos naturales desempeña un papel en la misma. Se han descrito también anticuerpos antiproteína C, antiproteína S, anti PAI y anti TPA en algunos casos asociados a diátesis trombofílica. La presencia de anticuerpos Antifosfolípido se asocia con trombosis venosa recurrente, trombosis arterial, perdida fetal repetida y trombocitopenia (2).

2.1.6 Evaluación de pacientes con riesgo trombótico alto

Queda claro que el papel que juega el médico en la evaluación del riesgo trombótico es clave y requiere del conocimiento de los múltiples factores que incrementan el riesgo trombótico, así como cuándo justificar la profilaxis primaria o secundaria y con qué. Sin duda, el elemento más importante con el que cuenta el experto para esta valoración es la historia clínica completa y, ante la sospecha clínica, se tendrá que apoyar en los exámenes de laboratorio pertinentes (10).

2.1.7 Trombofilia primaria en México

Dentro de los estados de trombofilia primaria o heredada en el país, los más frecuentes son: la resistencia a la proteína C activada (RPCa), la deficiencia de proteína C, de proteína S (PS) y de antitrombina III (AT-III). La distribución de los

estados de trombofilia primaria en nuestro país comienza a conocerse: En pacientes mestizos mexicanos con algún marcador clínico de trombofilia primaria, se encontró que 39% tienen el fenotipo de la RPCa, 5% deficiencia de PC y 2% deficiencia de proteína S. En mestizos mexicanos trombofílicos, la prevalencia es baja para la mutación del factor V Leiden (13.5%) y alta para la protrombina 20210 G->A (16%), que contrastan en las identificadas en pacientes trombofílicos caucásicos (21 y 6% respectivamente, $p < 0.01$) (9).

2.1.8 Función plaquetaria

Las plaquetas son los elementos celulares más pequeñas en la sangre, con un volumen medio de alrededor de 7 a 9 fL. Se producen por la fragmentación de megacariocitos en la médula ósea, y son liberados en la circulación. Su vida en la circulación es de 7 a 10 días. Las plaquetas tienen una forma discoidal y carecen de núcleo. Su membrana plasmática contiene glucoproteínas (GP) que se unen a proteínas de adhesión específicas para promover interacciones entre plaquetas-superficie (adhesión) y entre plaquetas-plaquetas (agregación). En condiciones normales, las plaquetas circulan en el torrente sanguíneo sin adherirse al endotelio de la pared del vaso (2,75).

2.1.8.1 Características clínicas de los defectos plaquetarios

El diagnóstico inicial de un trastorno de la función plaquetaria se basa en la cuidadosa evaluación de hallazgos clínicos y un historial médico detallado, incluyendo historial familiar. El análisis del historial médico puede establecer si el trastorno es hereditario o adquirido.

2.1.9 Síndrome de plaquetas pegajosas

En 1983 se describió una nueva trombofilia de tipo hereditario denominada “síndrome de plaquetas pegajosas”, la cual se ha venido consolidando como una de las trombofilias hereditarias más frecuentes y cada vez toma mayor importancia, porque explica muchos casos de trombosis de causa desconocida hasta el momento o pérdidas fetales, su diagnóstico es relativamente fácil, cuando se piensa en él, y su tratamiento es muy eficiente para controlar la alteración, con normalización del fenómeno y reducción significativa del riesgo.

2.1.9.1 Definición

El SPP se define como una trombofilia, con ocurrencia familiar autosómica dominante, que afecta a ambos géneros, caracterizada por un aumento in vitro de la agregación plaquetaria a bajas concentraciones de epinefrina y de adenosindifosfato (ADP), que predispone al desarrollo de eventos tromboembólicos (15). Además, y característicamente, en la agregometría plaquetaria, en los casos de SPP, la respuesta a otros agonistas utilizados en la agregación plaquetaria estándar, como el colágeno, el ácido araquidónico y la ristocetina es normal (15-16).

2.1.9.2 Historia

La primera descripción del SPP se debe a al-Mefty y colaboradores, quienes en 1979 informaron una serie de 22 pacientes con ataques de isquemia transitoria manifestada por amaurosis fugaz o hemiparesias o parestesia de menos de 24 horas de duración; en ninguno de estos pacientes se demostró (17) evidencia de enfermedad aterosclerótica cerebrovascular por angiografía; (18) evidencia de lesión intracraneal mediante escanografía cerebral, (15) fuentes de embolización cardíaca, (16) arteritis o enfermedad del colágeno, o (19) historia de migraña;

siendo el aumento de la adhesividad y/o la agregación plaquetaria el único hallazgo (19). No obstante, en la literatura médica se le atribuye el descubrimiento del nuevo síndrome a Holiday y colaboradores, quienes, en 1983, en el marco de la Novena Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación Cerebral en Phoenix, Arizona, Estados Unidos, lo presentaron a la comunidad científica como un nuevo síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo denominaron «Síndrome de plaquetas pegajosas» (18), tal como hoy se le conoce.

Tres años más tarde, en 1986, Rubenfire y colaboradores presentaron un estudio en 41 pacientes adultos con dolor precordial y arterias coronarias angiográficamente normales, en quienes encontraron hiperagregabilidad plaquetaria en pruebas de agregación plaquetaria con epinefrina y ADP, las cuales resultaron estadísticamente significativas en comparación con 73 controles normales (20).

Años más tarde, en 1995, Mammen publicó un estudio que incluyó la experiencia de los diez primeros años del síndrome, identificado en más de 200 pacientes jóvenes entre 5 y 45 años y sus familias, quienes presentaban trombosis arteriales y venosas en varios casos, sin factores asociados conocidos. En todos los casos se observó hiperagregabilidad plaquetaria con epinefrina y/o ADP (21).

Bick en 1998, presentó un estudio de 153 pacientes adultos con cuadros trombóticos referidos al centro clínico de trombosis y hemostasia de Dallas, durante un período de dos años, en donde encontró que del total de los eventos arteriales estudiados el 23% y el 14% de las trombosis venosas correspondieron al síndrome de la plaqueta pegajosa (22).

Desde hace muchos años se conoce que las trombofilias en general, y el síndrome antifosfolípido en particular, son responsables de buena parte de las pérdidas fetales y algunas complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio (23). Al estudiar la posible relación del síndrome de plaqueta pegajosa con la

patología trombótica de la placenta y las pérdidas fetales se encontró, recientemente, que había una fuerte asociación con estas manifestaciones y el nuevo síndrome (24), como claramente se ha demostrado en el medio, siendo más frecuente que el síndrome antifosfolípido.

2.1.9.3 Evidencia clínica

A partir de las primeras publicaciones en donde se describió el síndrome de plaquetas pegajosas, hasta el momento en que se cierra este trabajo (2017), han aparecido, en la literatura médica indexada, de acuerdo con la consulta a PubMed usando el término «sticky platelet syndrome», 59 artículos. Estas publicaciones han permitido reconfirmar y caracterizar el síndrome y estandarizar su diagnóstico, clasificación y manejo.

2.1.9.4 Etiología

Hasta el momento no se conoce la etiología íntima del síndrome de plaquetas pegajosas. Sin embargo, se conocen algunos aspectos para tener en cuenta en el diagnóstico y el manejo de los individuos afectados por este síndrome: el SPP es un trastorno hereditario que se transmite con un patrón autosómico dominante y la alteración íntima parece que está relacionada con las glicoproteínas de membrana de las plaquetas que intervienen en la activación de las plaquetas y su subsiguiente desempeño fisiológico (25). Desenmascarar los aspectos íntimos del síndrome es una tarea que le queda a los futuros investigadores en este campo.

2.1.9.5 Prevalencia

Hasta el momento no se conoce cuál es la prevalencia del SPP en la población general en ninguna parte del mundo. Los pocos trabajos que tratan de abordar

este tema se enfocan en la prevalencia del síndrome en pacientes con enfermedad trombótica (15 22,26). Bick R.L., en una cohorte de 195 pacientes con trombosis inexplicable, encontraron que el síndrome estaba presente en el 17,6% de los casos estudiados (22); Andersen y colaboradores, en un estudio de 195 pacientes con enfermedad trombótica, encontraron 56 pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas, lo que corresponde al 28% de la población estudiada (26); y, en un nuevo estudio de Kubisz y colaboradores, en 1348 pacientes con enfermedad trombótica, encontraron que el síndrome de plaquetas pegajosas estaba presente en 270 (20%) de ellos (15). Campuzano en 2014 en Colombia, diagnóstico por agregación plaquetaria el síndrome de plaquetas pegajosas a 130 pacientes, 20 (30%) hombres y 110 (70%) mujeres, siendo del tipo I 91 (70%) pacientes, del tipo II 38 (29,2%) pacientes y del tipo III uno (0,8%).

2.1.9.6 Manifestaciones clínicas

Mucho antes de que se describiese el SPP ya se conocía la relación de la hiperactividad plaquetaria con diversas enfermedades asociadas con una mayor prevalencia de complicaciones tromboembólicas, entre las cuales se incluyen la diabetes mellitus (27,28), la angina inestable y la fibrilación atrial (29), el síndrome nefrótico (30,31) y la insuficiencia renal crónica (32), la preeclampsia y la eclampsia (33), la migraña (34), la apoplejía (35), la fibrosis quística (36), la trombosis de la arteria retiniana (37,38), la anorexia nerviosa (39) y en eventos tromboembólicos agudos, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (40). Es posible que muchas de estas complicaciones se den por la asociación de la enfermedad de base con el síndrome de plaquetas pegajosas y que en su momento no se estudió como tal o simplemente sea una expresión de un posible estímulo a las plaquetas.

No hay un patrón clínico propio del SPP. Las manifestaciones clínicas son muy similares a las que se presentan típicamente en los pacientes con cualquier otra

trombofilia hereditaria o secundaria. Sin embargo, algunos aspectos clínicos, que se conocen a través de los pocos trabajos de investigación hasta ahora disponibles, permiten sospechar el diagnóstico de un síndrome de plaquetas pegajosas:

- ✓ El síndrome es hereditario, con carácter autosómico dominante, por lo cual es frecuente encontrar antecedentes familiares de trombofilia como enfermedades trombóticas de miembros inferiores, isquemia cerebral o cardíaca (incluido en infarto agudo de miocardio), migraña y trastornos relacionados con el embarazo. No obstante, lo anterior, hasta una tercera parte de los pacientes con síndrome de plaquetas pegajosas no tiene antecedentes familiares (15).
- ✓ El primer evento trombótico típicamente ocurre en adultos mayores, entre la tercera y cuarta década de la vida (21), pero también puede aparecer en jóvenes y en personas de edad (15). Los individuos afectados usualmente son personas sin antecedentes o riesgos de enfermedad trombótica conocida que usualmente no se corresponden con la severidad de la manifestación clínica (15).
- ✓ En mujeres, las manifestaciones son frecuentes y se presentan durante el embarazo y pueden estar relacionados con vascularización inadecuada de la placenta, con retardo del crecimiento fetal intrauterino y, en el peor de los casos, con pérdida fetal (23,24,41,42). Además, estas manifestaciones trombóticas se pueden precipitar con el uso de anovulatorios y hormonas de sustitución (15).
- ✓ Las trombosis se localizan en la mayoría de los sitios típicos como las venas de miembros inferiores, en el caso del tromboembolismo venoso, y en las coronarias y en las arterias cerebrales, en el caso de la trombosis arterial (15,21). Otras localizaciones menos comunes son las sinusoides cerebrales (43) y los vasos de la retina (44) Hasta el 16,2% de los pacientes con el síndrome de plaquetas pegajosas pérdida fetal (22) y trombosis arterial recurrente (45).

- ✓ Algunas veces, las manifestaciones clínicas son la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, los accidentes isquémicos transitorios, la trombosis de la retina y la trombosis de arterias periféricas y venosas; además, los eventos trombóticos son recurrentes, incluso en aquellos pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales (46,47), en donde muchas veces los estudios angiográficos y/o escanográficos no logran demostrar la presencia de trombos (15,19,20,25,48,49).
- ✓ La migraña, como una alteración de la función plaquetaria está ampliamente reconocida (50-52) y en algunos de los estudios SPP se ha encontrado que esta manifestación clínica es muy frecuente (19,53) y que la antiagregación plaquetaria puede controlar los ataques migrañosos (53).
- ✓ Una de las manifestaciones más sospechosas al estar frente a un diagnóstico de SPP es la falta de respuesta a la anticoagulación, bien dosificada, en pacientes con enfermedad trombótica, ya sea con las heparinas de bajo peso molecular o con la anticoagulación oral, con antagonistas de la vitamina K como la Warfarina (15,54,55,46,56).
- ✓ La trombofilia por el SPP puede estar asociado, como se ha venido documentando paulatinamente, con otras trombofilias hereditarias, incluida la deficiencia de la proteína S (57,58,59), la deficiencia de proteína C (57,58,60) y el síndrome de Leiden (58,60,61), entre otras, y no hereditarias como como síndrome antifosfolípido (61,62) y en consecuencia, las manifestaciones clínicas de cada una de estas asociaciones puede tener un cuadro clínico característico, además de la tendencia trombótica, propia de cada una de ellas.

2.1.9.7 Diagnóstico

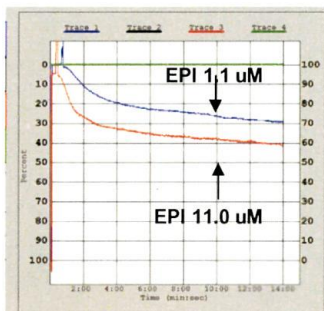
Como se ha expresado, el SPP no tiene un cuadro clínico exclusivo, y su diagnóstico depende única y exclusivamente de la agregación plaquetaria. Los estudios convencionales de agregación plaquetaria, que incluyen el colágeno, el

ácido araquidónico y la ristocetina, usualmente son normales (15,16). La agregación plaquetaria para el estudio y el manejo del SPP requiere agonistas diferentes evaluados a concentraciones variables.

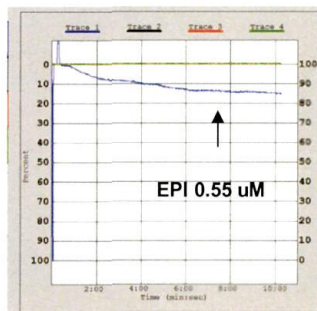
El diagnóstico de SPP se establece midiendo el porcentaje de agregación de las plaquetas expuestas a diferentes concentraciones de epinefrina y ADP. En la tabla 1 se relacionan las concentraciones utilizadas en la agregometría para el diagnóstico (21,22) y los valores de referencia que definen el síndrome; en las figuras de la a-d se muestra el resultado típico de una agregometría plaquetaria con epinefrina y ADP normal, negativa para el SPP.

Tabla 1.

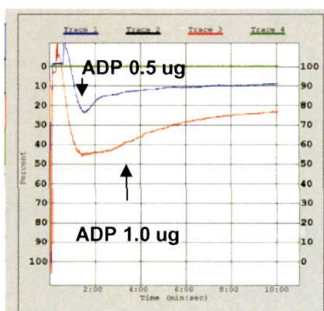
Valores de referencia para la agregación plaquetaria con epinefrina y						
Agonista	Epinefrina			ADP		
Concentraciones	11	1.1	0.5	2.34	1.1	0.58
(μmol/L)	39-	15-	5	7.5-55	7	0-12



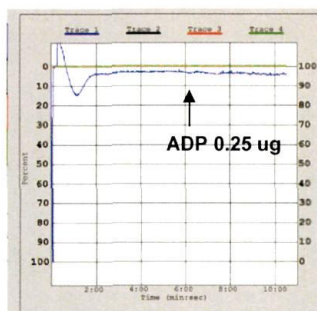
a)



b)



c)



d)

Figuras a, b, c y d. Representan la agregación plaquetaria de un paciente normal a diferentes dosis de epinefrina y ADP, a) Epinefrina 11,0 μM : 37% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1 μM : 23% (valor de referencia: 15% a 27%), b) 0,55 μM : 14, % (valor de referencia: 9% a 20%); c) ADP 0.5 μg : 22% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1.0 μg : 45% (valor de referencia: 2% a 36%), d) ADP 0.25 μg : 5% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía de Laboratorios Clínicos de Puebla.

De acuerdo con los criterios basados en la respuesta de las plaquetas en la agregación plaquetaria a bajas dosis de epinefrina y ADP definidos por Mammen (21) y Bick (22), se han identificado tres tipos SPP:

- ✓ Síndrome de plaqueta pegajosa tipo I, caracterizado por hiperagregabilidad a la epinefrina y al ADP.
- ✓ Síndrome de plaqueta pegajosa tipo II, caracterizado por hiperagregabilidad a la epinefrina solamente.
- ✓ Síndrome de plaqueta pegajosa tipo III, caracterizado por hiperagregabilidad al ADP.

2.1.9.8 Aspecto técnico de la prueba

Con relación al estudio para el SPP es importante conocer algunos aspectos técnicos que pueden interferir en el resultado de los estudios. Algunos de ellos son los siguientes:

- ✓ En el laboratorio clínico se conoce que las plaquetas, en particular la función plaquetaria, están sujetas a cambios circadianos, siendo mayor su actividad en las horas de la mañana, por lo cual la muestra para el estudio de agregación plaquetaria debe estandarizarse a las primeras horas de la mañana, idealmente antes de las 10 a.m. (63,64).
- ✓ La toma de la muestra y su manejo es crítica. La estabilidad de la muestra en reposo y mantenida a temperatura ambiente (15°C a 25°C) es hasta de 4 horas, periodo en el que se debe procesar la muestra (65). Las muestras se deben procesar en el sitio en donde se toman y hasta donde sea posible no transportarlas de un lugar u otro, por ejemplo, de una toma de muestras externa al laboratorio clínico central en donde estas se procesan. Intra-laboratorio, tampoco se deben transportar por tubo neumático debido a que las plaquetas pueden activarse y dar resultados falsos negativos o resultados falsos positivos (66,67), aunque algunos autores consideran que este método es seguro (68). No utilizar muestras de sangre hemolizada (69) y utilizar siempre la misma técnica para la toma de la muestra (concentración de citrato y venopunción) (65). Finalmente, en el laboratorio

clínico, hasta el momento en que la muestra se lleve al instrumento debe permanecer en reposo a temperatura ambiente (65).

- ✓ La prueba puede alterarse y dar resultados erráticos cuando el paciente consume medicamentos, en particular antiagregantes como la aspirina y el clopidogrel, o antiinflamatorios no esteroideos, los cuales se deben suspender antes de tomar la muestra para el estudio por un periodo de 7 a 10 días (15, 70). Además, la prueba no debe hacerse cuando en el paciente están cursando alteraciones en la hemostasia, en particular después de procesos tromboembólicos, cuando se recomienda esperar hasta tres meses para así tener resultados válidos (15) o verificar el estudio dos a tres meses después de haber controlado el proceso agudo (15).

2.1.9.9 Tratamiento y seguimiento

Los estudios hasta ahora disponibles coinciden en que los antiagregantes plaquetarios son eficientes tanto para la prevención como para el tratamiento del tromboembolismo relacionado con el SPP y de los medicamentos disponibles para la antiagregación, la aspirina, a una dosis diaria de 80 a 100 mg/día, es el medicamento de elección (15, 22). Cuando no hay respuesta a la dosis estándar de aspirina se puede elevar la dosis a un máximo de 325 mg/día (15), y cuando definitivamente no se logra la normalización, o la aspirina está contraindicada o se crea resistencia a ésta, se tiene como alternativa terapéutica el clopidogrel a una dosis de 75 mg/día (15, 25). Además de que la hiperagregabilidad de las plaquetas desaparece como resultado del tratamiento con antiagregantes y regresa, característicamente, cuando se suspende la terapia (15).

Finalmente, es importante recordar que la aspirina a pesar de que se de en pequeñas dosis puede tener complicaciones hemorrágicas en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* (71,72) y es por esto por lo que hoy por hoy es recomendable asegurarse de que el paciente no está infectado por medio de una

prueba de aliento con 13C-urea y en caso de estarlo proceder a su erradicación (73).

2.1.9.10 Pronostico

El SPP es una trombofilia que si no se detecta oportunamente puede ser causa de alta morbilidad y mortalidad. Afortunadamente, si se detecta responde muy bien al tratamiento antiagregante, la probabilidad de tener otro evento vaso-oclusivo bajo el control con antiagregantes de menos del 5% (74).

3. JUSTIFICACION

- ✓ En 1988 Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR y Gilroy J, Klepach GL describieron por primera vez el síndrome de plaquetas pegajosas y la asociación que podía tener este con algunos estados protromboticos.
- ✓ En 1997 Berg-Dammer E, Henkes H, Trobisch H, Kühne D. Hacen hallazgos acerca de que alguna causa de la trombosis neurovascular podría ser el síndrome de plaquetas pegajosas.
- ✓ Para 2002 en nuestra institución Laboratorios Ruiz se describió que el síndrome de plaquetas pegajosas es una causa común pero ignorada de Trombofilia en México en donde se identificó en el 50% de los pacientes que tuvieron un episodio de trombosis.
- ✓ En 2005 nuestra institución publica un estudio llamado: Trombofilia primaria en México. Un estudio prospectivo y exhaustivo que indica que la mayoría de los casos son multifactoriales.
- ✓ En 2013 describimos como institución que la Trombofilia primaria en México y el polimorfismo de la glicoproteína IIIa PLA1 / A2 no están asociados con el fenotipo del síndrome de plaquetas pegajosas.
- ✓ Para 2015 nuestra institución publica un estudio prospectivo acerca del tratamiento del síndrome de plaquetas pegajosas.
- ✓ Finalmente, en el año 2017 desarrollamos un estudio en el cual se concluyó que los abortos espontáneos son más frecuentes en personas con síndrome de plaquetas pegajosas

Estos estudios que se han desarrollado a lo largo de casi 30 años en la bibliografía internacional abarcan desde la primera descripción hasta el más reciente artículo hecho por nuestra institución el cual describe el riesgo de desarrollar un evento vaso-oclusivo en pacientes con SPP además hemos descrito la asociación con abortos recurrentes en mujeres que lo presentan, pero no hay estudios hechos o

publicados que revelen el análisis de la prevalencia de la localización de eventos vaso-occlusivos en pacientes antes de ser diagnosticados con este síndrome.

Con este estudio se pretende tener una idea más clara de las características demográficas y clínicas que se presenta en la población mestiza mexicana previo al diagnóstico de SPP.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Realizar un análisis de las características demográficas y clínicas en los pacientes mestizos mexicanos que hayan tenido al menos un evento vaso-oclusivo previo al diagnóstico de SPP.

4.2 Objetivos específicos

Contribuir al estudio de la etiología del SPP, realizando una descripción de las características de población en riesgo a presentarlo.

Identificar la prevalencia de los principales eventos vaso-oclusivos que permitirían dar un diagnóstico de este síndrome.

5. MATERIALES Y METODOS

5.1 Población y muestra

Estudio descriptivo y retrospectivo en el cual el universo son pacientes en el curso de 30 años con diagnóstico de SPP que acudieron al Centro de Hematología y Medicina Interna (CHMI) de la Ciudad de Puebla. Pue, que contaran con un expediente clínico detallado incluyendo la siguiente información: edad, genero, al menos 2 resultados de plaquetas pegajosas tomadas en nuestro laboratorio (Laboratorios Clínicos de Puebla) y resultados de gabinete en los cuales se detallara a profundidad el tipo de evento trombótico que habían presentado previo a la consulta.

5.2 Criterios de inclusión

Una historia clínica detallada, sin omisión de datos demográficos, con un diagnóstico de síndrome de plaquetas pegajosas y con al menos 2 resultados por agregometría por el método de Mammen.

5.3 Criterios de exclusión

Expediente sin estudios de gabinete detallando el tipo de evento vaso-oclusivo que se presentó o sin al menos 2 resultados por agregometría anexados a la historia clínica.

5.4 Diagnóstico de SPP

Para la evaluación del SPP se usó el método descrito por Mammen, la sangre se obtiene entre las 8:30 y 10:30 de la mañana por venopunción usando una aguja de

mariposa del número 19 o del 21; después, al retirar el torniquete, se descartan los primeros 5 mL, y luego se aspiraron 18 mL de sangre en una jeringa de 20 mL y se depositan en tubos de plástico conteniendo una solución de citrato de sodio al 3.8 % como anticoagulante manteniendo la proporción de sangre (9 partes) y de solución de citrato de sodio (1 parte).

La sangre anticoagulada se centrifugó durante 15 min a 1500 RPM a temperatura ambiente para obtener el plasma rico en plaquetas (PRP). Después se centrifugó el resto de sangre anticoagulada 10 min a 4000 RPM para obtener el plasma pobre en plaquetas (PPP). Para la agregación, el PRP se ajustó a $200 \times 10^9/L$ plaquetas con PPP. La agregación plaquetaria fue medida en un agregómetro (Chrono Log Corporation, Havertown, PA, U.S.A) empleando la técnica original de Born y Cross. Los cambios en la densidad óptica se registraron en un Chrono Log (modelo 703). La temperatura debe estar a 37 °C con rotación constante del imán a 1000 rpm. La agregación se indujo con tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μM) y tres concentraciones de epinefrina (11,1.1, y 0.55 μM). A la agregación máxima se le asignó un valor de 100 %. Se estudiaron además controles normales para cada caso.

Los resultados anormales para la agregación plaquetaria con las tres concentraciones de ADP (2.34, 1.17 y 0.58 μM) se definieron al encontrar las cifras por encima de 55, 36 y 12 % y para epinefrina por arriba de 80,27 y 20 %.

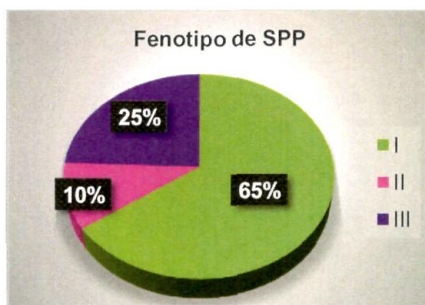
6. RESULTADOS

Se obtuvieron las siguientes características demográficas 86 pacientes con diagnóstico de SPP y presencia de al menos un evento vaso oclusivo de los cuales 15 fueron hombres (17%) con una media de 36.5 años y 71 (83%) mujeres con una media de 37 años.

En la tabla 2 se ve ejemplificado los fenotipos del SPP que fueron tipo I 65.2% (56 pacientes), tipo II 10.4% (9 pacientes) y tipo III 24.4% (21 pacientes).

Tabla 2.

		%
I	56	65,2%
II	9	10,4%
III	21	24,4%



En la tabla 3 se puede ver claramente que al revisar las historias clínicas se obtienen los siguientes datos, 26 (30.2%) pacientes presentaron al menos un vaso-oclusivo de tipo arterial mientras que 60 (69.8%) de ellos tuvieron un evento venoso.

Tabla 3.

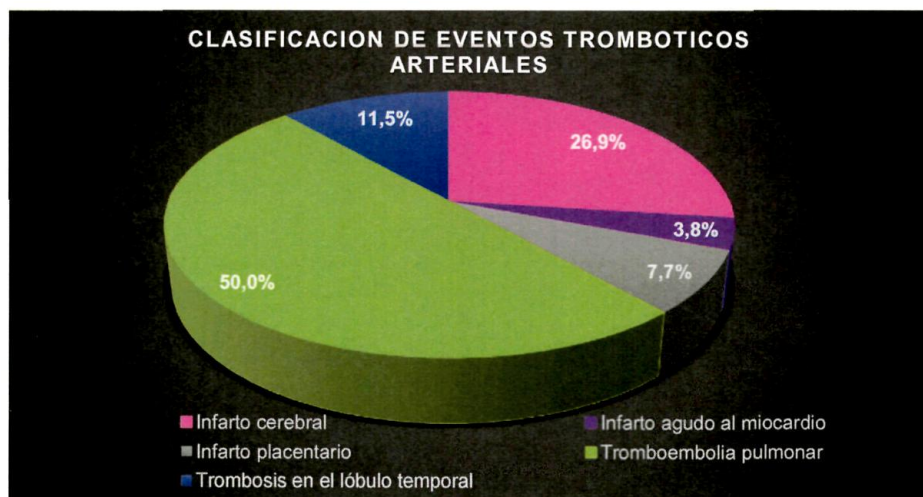
		%
Eventos arteriales	26	30,2
Eventos venosos	60	69,8



La tabla 4 muestra la incidencia de los eventos vaso-oclusivos arteriales, así como su localización.

Tabla 4.

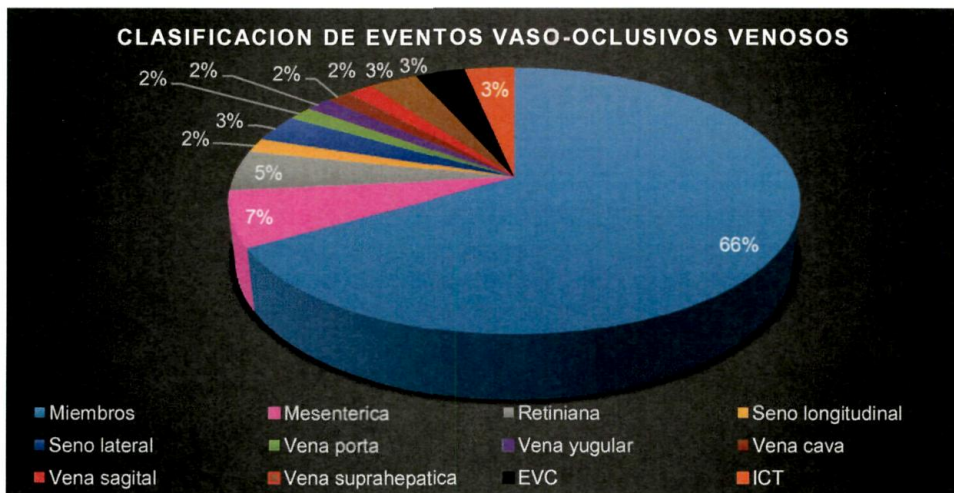
		%
Infarto cerebral	7	26,9
Infarto agudo al miocardio	1	3,8
Infarto placentario	2	7,7
Tromboembolia pulmonar	13	50,0
Trombosis en el lóbulo temporal	3	11,5



En la tabla 5 podemos ver la clasificación de los eventos vaso-oclusivos venosos en una población mestiza mexicana.

Tabla 5.

		%
Trombosis de miembros	40	66,7
Trombosis mesentérica	4	6,7
Trombosis retiniana	3	5,0
Trombosis del seno longitudinal	1	1,7
Trombosis del seno lateral	2	3,3
Trombosis de vena porta	1	1,7
Trombosis de vena yugular	1	1,7
Thrombosis de vena cava	1	1,7
Trombosis de vena sagittal	1	1,7
Trombosis de vena suprahepatica	2	3,3
Evento cerebro vascular	2	3,3
Isquemia cerebral transitoria	2	3,3



Al revisar los datos se puede observar claramente la fuerte tendencia a los eventos vaso-oclusivos en miembros, por tal motivo a continuación se muestra en la tabla 6 la clasificación de este tipo de trombosis.

Tabla 6.

		%
Miembros superiores	4	10
Miembros inferiores	36	90



7. DISCUSION

Como podemos observar el SPP en México es más común en mujeres que en hombres con una proporción de 1 hombre por cada 5 mujeres diagnosticadas, De acuerdo a las gráficas obtenidas de nuestros resultados podemos observar que existe una relación 1:2.3 respecto a eventos vaso-oclusivos arteriales contra eventos vaso-oclusivos venosos, la principal consecuencia de la población mexicana con eventos vaso-oclusivos arteriales son: Tromboembolia pulmonar (TEP) 50%, infarto cerebral (IC) 26.9%, seguido por trombosis en el lóbulo temporal (TLT) 11.5%, lo anterior nos lleva a un porcentaje total de 38.4% en sistema nervioso central, mientras que el infarto placentario (IP) tiene un 7.7% de incidencia y el infarto agudo al miocardio (IAM) que representa el 3.8% de los eventos arteriales.

En cuanto a los eventos vaso-oclusivos venosos es claro el gran porcentaje que representa la trombosis de miembros (TDM) 66.7%, aquí hay que hacer un claro análisis que el 90% de estas trombosis es en miembros inferiores mientras que el 10% es en superiores, (del porcentaje total: 61% inferiores y 7% superiores) , seguido por trombosis mesentérica (TM) y retiniana (TR) con 6.7% y 5.0% respectivamente, trombosis de seno lateral (TSLA), de vena suprahepática (TSH), evento cerebro vascular (EVC) e isquemia cerebral transitoria (ICT) constituyen cada uno el 3.3 % de los casos, otros eventos vaso-oclusivos venosos que podemos mencionar son trombosis de seno longitudinal(TSLO), trombosis de vena porta (TVP), trombosis de vena yugular (TVY), trombosis de vena cava (TVC), trombosis de vena sagital (TVS) cada uno con el 1.7% de casos totales.

Al ver estos datos es claro que el 15 % de estos eventos vaso-oclusivos venosos terminan siendo un evento en sistema nervioso central que, al compararlo con el porcentaje en el mismo sitio, pero arterial, la primera termina siendo menor.

Parece que no existe una relación entre los diferentes fenotipos y la localización de los eventos vaso-oclusivos.

8. CONCLUSION

Los pacientes con diagnóstico de SPP tienen una alta tasa de eventos vaso-occlusivos, la mayoría de estos eventos son de tipo venoso con gran predominio de trombosis en miembros específicamente en inferiores, la mayoría de los pacientes diagnosticados con este síndrome resultan ser mujeres, que en su mayoría sufrieron algún evento vaso-occlusivo antes de acudir a interconsulta hematológica.

Concluimos que la población mestiza mexicana con SPP en su mayoría está constituida por mujeres, con clara presencia de eventos trombóticos antes del diagnóstico, caracterizada por predominio de trombosis venosa en miembros inferiores.

El paciente con SSP tiene que tener un diagnóstico a tiempo que permita esclarecer la hiperagregabilidad plaquetaria que da origen a múltiples eventos vaso-occlusivos tanto de tipo venoso como arterial.

9. TABLA

	GÉNERO	EDAD	FENOTIPO	TROMBOSIS	LUGAR
1	F	21	III	V	TSH
2	F	80	I	V	TVC
3	M	23	III	A	IC
4	M	44	II	V	TSLA
5	F	28	I	V	TDM I
6	F	24	III	V	TDM I
7	F	49	I	V	TDM I
8	F	53	I	V	TDM I
9	F	25	III	V	TDM I
10	M	58	I	V	TVP
11	F	45	III	A	TEP
12	F	30	III	V	TDM I
13	F	36	I	V	TDM I
14	F	51	I	V	TDM S
15	F	23	III	V	TDM I
16	F	51	I	V	TDM I
17	F	30	III	V	TDM I
18	F	18	I	V	TDM I
19	F	29	III	A	IP
20	F	36	III	V	TSH
21	F	42	I	A	TLT
22	F	23	II	A	TLT
23	M	37	I	V	TM
24	F	32	I	V	TDM I
25	F	36	II	A	TEP
26	F	41	I	V	TR
27	F	28	I	V	TDM I
28	F	42	I	A	IC
29	M	24	I	V	TSLA
30	M	57	I	A	IAM
31	F	31	II	A	TEP
32	M	50	I	V	TM

33	F	61	I	V	TM
34	F	47	I	A	TEP
35	F	28	I	A	IC
36	M	61	I	A	TEP
37	M	35	I	V	TDM I
38	F	5	II	A	IC
39	F	15	I	A	IC
40	F	36	I	A	TLT
41	F	28	I	V	TDM I
42	F	27	I	V	TDM I
43	F	34	III	A	IC
44	F	37	III	V	TR
45	M	43	II	V	TDM I
46	F	57	III	V	TDM I
47	F	55	II	V	TDM I
48	M	63	I	V	TDM I
49	F	48	III	V	TDM I
50	F	66	I	A	TEP
51	F	32	I	V	TDM I
52	F	38	I	V	TDM I
53	F	44	I	A	TEP
54	F	58	I	V	TDM I
55	F	25	I	A	IC
56	F	28	I	A	TEP
57	F	39	I	V	TDM I
58	F	8	I	V	TDM I
59	F	20	I	V	TDM S
60	F	24	I	V	TDM S
61	F	46	I	A	TEP
62	F	25	I	A	TEP
63	F	33	I	V	TDM I
64	F	53	I	V	ICT
65	F	50	I	V	EVC
66	F	19	I	V	TM
67	F	56	III	V	TDM I

68	F	45	I	V	TDM I
69	F	43	I	V	TDM I
70	M	45	I	V	TDM I
71	F	31	II	V	TVS
72	F	32	III	V	TDM I
73	F	17	III	V	ICT
74	F	42	I	V	TR
75	F	40	I	V	TVY
76	F	43	I	V	TDM I
77	F	34	I	V	EVC
78	F	35	III	A	IP
79	M	25	I	V	TDM I
80	F	45	III	A	TEP
81	F	27	III	A	TEP
82	M	31	I	V	TSLO
83	F	41	II	V	TDM I
84	M	56	I	V	TDMS
85	F	54	I	V	TDM I
86	F	58	III	A	TEP

Donde: Evento vaso-oclusivo arterial (A), Evento vaso-oclusivo venoso (V), Tromboembolia pulmonar (TEP) , infarto cerebral (IC) trombosis en el lóbulo temporal (TLT) , infarto placentario (IP), infarto agudo al miocardio (IAM), trombosis de miembros (TDM), trombosis de miembro inferior (TDMI), trombosis de miembro superior (TDMS) , trombosis mesentérica (TM), trombosis retiniana (TR), trombosis de seno lateral (TSLA), trombosis de vena suprahepática (TSH), evento cerebro vascular (EVC), isquemia cerebral transitoria (ICT), trombosis de seno longitudinal (TSLO), trombosis de vena porta (TVP), trombosis de vena yugular (TVY), trombosis de vena cava (TVC), trombosis de vena sagital (TVS).

10. REFERENCIAS

1. Revista de Hematología Vol. 6, No. 1, 2005
2. Fundamentos de Hematología. Guillermo J. Ruiz Argüelles, Guillermo J. Ruiz Delgado. Editorial: Panamericana. 2014
3. Velázquez A. El síndrome de plaquetas pegajosas. Rev. Obst Gineco 2004; 55 (3): 232-239.
4. Rocha Hernando E. Estados hipercoagulables. Blood 1997; 42:452.
5. Shafer A. The hipercoagulable states. Ann Intern Med 1985; 102:814-828
6. Gensini GF, Prisco D, Falciani M, Comeglio M, Colella A. Identification of candidates for prevention of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 1997; 23:55-67.
7. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: An analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72:105-108.
8. Clagett GP, Reish JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Ann Surg 1988; 208:227-240.
9. Ruiz-Argüelles GJ. Algunos datos sobre los estados de trombofilia hereditaria en México. Med Int Méx 1997; 13:229-232.
10. Fisiopatología de la trombosis. Abraham Majluf-Cruza, Francisco Espinosa-Larraña. Gac Méd Méx Vol. 143 Supl 1, 2007
11. Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol 1995; 35:209-219.
12. The RAPT Investigators. Randomized trial of ridogrel, combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. The ridogrel versus aspirin patency trial. Circulation 1994; 89:588-95.
13. Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin Kdependent carboxylation. Blood 1990; 75:1753-62.

14. Büller HR, Agnelli G, Hull R, Hyers T, Prins MH, Raskob G. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126(Suppl):401S-428S.
15. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 674-683.
16. Guevara-Arismendy NM, Escobar-Gallo GE, Campuzano-Maya G. Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. *Medicina & Laboratorio* 2012; 18: 311-332.
17. Cohoon KP, Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. *Circulation* 2014; 129: 254-257.
18. Holiday PL, Mammen E, Gilroy J. Sticky platelet syndrome and cerebral infarction in young adults. Paper Presented at: The Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation; 1983 (abstract). Phoenix, Arizona, Estados Unidos.
19. Al-Mefty O, Marano G, Raikaraman S, Nugent GR, Rodman N. Transient ischemic attacks due to increased platelet aggregation and adhesiveness. Ultrastructural and functional correlation. *J Neurosurg* 1979; 50: 449-453.
20. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 657-660.
21. Mammen EF. Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995; 1: 66-72.
22. Bick RL. Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 77-81.
23. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodríguez MJ, Pinto CR. Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1337-1342.

24. Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Hasko M, Bartosova L, Stasko J, et al. Platelet aggregation abnormalities in patients with fetal losses: the GP6 gene polymorphism. *Fertil Steril* 2012; 98: 1170-1174.
25. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 361-365.
26. Andersen J. Sticky platelet syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 432-434.
27. Bojalian MO, Akingba AG, Andersen JC, Swerdlow PS, Bove PG, Brown OW, et al. Sticky platelet syndrome: an unusual presentation of arterial ischemia. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 691 e691-696.
28. Kubisz P, Bartosova L, Ivankova J, Holly P, Stasko J, Skerenova M, et al. Is Gas6 protein associated with sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16: 701-704.
29. Loeffelbein DJ, Baumann CM, Mucke T, Wolff KD, Holzle F, Kesting MR. Sticky platelet syndrome as a possible cause for free flap failure a case report. *Microsurgery* 2010; 30: 466-468.
30. Gehoff A, Kluge JG, Gehoff P, Jurisch D, Pfeifer D, Hinz J, et al. Recurrent strokes under anticoagulation therapy: Sticky platelet syndrome combined with a patent foramen oval. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2: 68-70. Rac MW, Minns Crawford N, Worley KC.
31. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 501-503.
32. Muhlfeld AS, Ketteler M, Schwamborn K, Eitner F, Schneider B, Gladziwa U, et al. Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1865-1868.
33. Ahlawat S, Pati HP, Bhatla N, Fatima L, Mittal S. Plasma platelet aggregating factor and platelet aggregation studies in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 428-431.

34. Couch JR, Hassanein RS. Platelet aggregability in migraine. *Neurology* 1977; 27: 843-848.
35. Lou HC, Nielsen JD, Bomholt A, Gormsen J. Platelet hyperaggregability in young patients with completed stroke. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 326-334.
36. Stead RJ, Barradas MA, Mikhailidis DP, Jeremy JY, Hodson ME, Batten JC, et al. Platelet hyperaggregability in cystic fibrosis. *Prostaglandins Leukot Med* 1987; 26: 91-103.
37. Leong KC, Tan PL. Central retinal vein thrombosis in a woman on contraceptive pills. *Singapore Med J* 1974; 15: 156-157.
38. Ando F, Kato M, Goto S, Kobayashi K, Ichikawa H, Kamiya T. Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmology* 1983; 96: 27-32.
39. Luck P, Mikhailidis DP, Dashwood MR, Barradas MA, Sever PS, Dandona P, et al. Platelet hyperaggregability and increased alpha adrenoceptor density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 911-914.
40. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol* 1997; 58: 279-285.
41. Velázquez-Sánchez-de-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chávez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary thrombophilia in Mexico X: A Prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013.
42. Kubisz P, Ruiz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 526-534.
43. Froehle MT. Successful treatment of cerebral venous sinus thrombosis with the solitaire FR thrombectomy device. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: e45.

44. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 385-392.
45. Kannan S, Dhanasegaran S, Raji V. Recurrent arterial thrombosis in a young male: sticky platelet syndrome. *Internet J Hematol* 2008; 4.
46. Sand M, Mann B, Bechara FG, Sand D. Sticky platelet syndrome type II presenting with arterial micro emboli in the fingers. *Thromb Res* 2009; 124: 244.
47. Velásquez All, Carmona V, Ramos G. El síndrome de plaqueta pegajosa: serie de casos en gestantes en el Hospital Militar Central y revisión de literatura. *Rev. Colomb Obstret Ginecol* 2004; 55: 232-239.
48. Abbate R, Boddi M, Prisco D, Gensini GF. Ability of whole blood aggregometer to detect platelet hyperaggregability. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 159-164.
49. Velásquez All, Carmona V, Ramos G. El síndrome de plaqueta pegajosa: serie de casos en gestantes en el Hospital Militar Central y revisión de literatura. *Rev. Colomb Obstret Ginecol* 2004; 55: 232-239.
50. Parra-Ortega I, Ruíz-Argüelles GJ. Trombofilia multifactorial en México: descripción del caso en 18 pacientes mestizos mexicanos con el síndrome de las plaquetas pegajosas *Med Int Mex* 2006; 22: 93-96.
51. Parra-Ortega I, Estrada-Gómez R, Ruiz-Arguelles GJ. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria* 2007; 9 20-23.
52. Esquivel D, Franco-Pretto EF, 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 Maxilofacial* 2014; Nov 20.
53. Rodríguez-Pérez LM, Castillo-González D, Tejada-González M, Zamora-González Y, Cabrera-Payne Y, Fonseca-Polanco C. Frecuencia del síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con pérdidas fetales recurrentes. *Rev. Cub Hematol Inmunol y Hemoter* 2014; 30: 374-380.

54. Chittoor SR, Elsehety AE, Roberts GF, Laughlin WR. Sticky platelet syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 280-284.
55. Kannan S, Dhanasegaran S, Raji V. Recurrent arterial thrombosis in a young male: sticky platelet syndrome. *Internet J Hematol* 2008; 4.
56. Fodor M, Facsko A, Berenyi E, Sziklai I, Berta A, Pflieger G. Transient visual loss triggered by scuba diving in a patient with a petrous epidermoid and combined thrombotic risk factors. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007; 36: 311-314.
57. Chaturvedi S, Dzieczkowski JS. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebro Vasc Dis* 1999; 9: 127-130.
58. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Cruz-Cruz D, Esparza-Silva L, Reyes-Aulis MB. Primary thrombophilia in México III: A prospective study of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002; 8: 273-277
59. Ahlawat S, Pati HP, Bhatla N, Fatima L, Mittal S. Plasma platelet aggregating factor and platelet aggregation studies in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 428-431.
60. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdes-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes- Nuñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in México. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol* 2005; 78: 21-26.
61. Bick RL, Hoppensteadt D. Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects: a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 1-13.
62. Bick RL. Recurrent miscarriage syndrome due to blood coagulation protein/platelet defects: prevalence, treatment and outcome results. DRW Metroplex Recurrent Miscarriage Syndrome Cooperative Group. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000; 6: 115-125.

63. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21: 429-433.
64. Bonten TN, Saris A, van Oostrom MJ, Snoep JD, Rosendaal FR, Zwaginga J, et al. Effect of aspirin intake at bedtime versus on awakening on circadian rhythm of platelet reactivity. A randomized cross-over trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1209-1218.
65. Favaloro EJ, Lippi G, Adcock DM. Preanalytical and postanalytical variables: the leading causes of diagnostic error in hemostasis? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 612-634.
66. Wallin O, Soderberg J, Grankvist K, Jonsson PA, Hultdin J. Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine hematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1443-1449.
67. Hubner U, Bockel-Frohnhof N, Hummel B, Geisel J. The effect of a pneumatic tube transport system on platelet aggregation using optical aggregometry and the PFA-100. *Clinical Laboratory* 2010; 56: 59-64.
68. Kratz A, Salem RO, Van Cott EM. Effects of a pneumatic tube system on routine and novel hematology and coagulation parameters in healthy volunteers. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 293-296.
69. Franchini M, Mannucci PM. Hypercoagulability in congenital hemolytic anemias. *Blood Transfus* 2012; 10: 423-427.
70. Hayes C, Kitahara S, Tcherniantchouk O. Decreased threshold of aggregation to low-dose epinephrine is evidence of platelet hyperaggregability in patients with thrombosis. *Hematol Rep* 2014; 6: 5326.
71. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 779-786.
72. Giral A, Ozdogan O, Celikel CA, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on antithrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 773- 777.

73. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664.
74. Velázquez Sánchez de Cima S, Zamora Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chavez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary thrombophilia in Mexico X: A Prospective study of the treatment of the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013.
75. Jurk K, Kehrel BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost*. 2005 Jan;31(4):381-92.