



## El valor de la agregometría en el diagnóstico diferencial de alteraciones plaquetarias

Ariana Canche Arenas,\* Víctor A de la Garza Estrada,‡ Federico Rodríguez Weber§

### Resumen

Una de las causas por las cuales los pacientes sometidos a cirugía sangran teniendo exámenes preoperatorios y pruebas de coagulación normales, es la disfunción plaquetaria, la cual puede estar en relación con problemas congénitos de las plaquetas, con problemas de pool de almacenamiento o bien con problemas adquiridos de la función plaquetaria, los cuales generalmente están relacionados al uso de medicamentos o sustancias. La forma de detectar estas alteraciones ante pacientes con factores de riesgo es el uso de la agregometría, estudio de bajo costo y no difícil interpretación.

**Palabras clave:** Disfunción plaquetaria, agregación plaquetaria, coágulo sanguíneo, agregometría.

### Summary

Platelet dysfunction is a major bleeding cause in surgical patients with normal preoperative and coagulation tests. Platelet dysfunction may be associated to congenital platelet disorders, storage pool problems or to platelet function acquired diseases, usually related to several drug or substance use. An easy way to detect these alterations in high-risk patients is through an aggregometry assay, being a low-cost and easy-to-interpret lab test.

**Key words:** Platelet dysfunction, platelet aggregation, blood clot, aggregometry.

### INTRODUCCIÓN

Existen pocas evidencias para que la función plaquetaria sea estudiada y valorada cotidianamente en pacientes con riesgo de sangrar al ser sometidos a una cirugía, y menos aún se valora la función de las plaquetas al recibir tratamientos que en forma primaria o como efecto secundario se espera que produzcan disfunción de las mismas.

La agregometría es el recurso por medio del cual, en una forma relativamente rápida y a bajo costo, se puede evaluar el estado de la función plaquetaria. La poca importancia que ha recibido el estudio seguramente radica en parte en la poca experiencia que se tiene para interpretar

los resultados, así como en la dificultad para intervenir cuando existen alteraciones. El presente trabajo tiene como finalidad dar a conocer el estudio y sus resultados, con el objeto de optimizar la prueba en el uso clínico cotidiano.

Entender este proceso obliga a tener presente que las plaquetas son estructuras originadas por fragmentos citoplasmáticos anucleados, creados como consecuencia de la ruptura de los megacariocitos.<sup>1</sup> En la sangre, las plaquetas se identifican en forma de discos biconvexos, con un diámetro aproximado de 3  $\mu\text{m}^2$ . Las plaquetas tienen carga eléctrica negativa en su superficie, y se encuentran en una cantidad de 150,000 a 350,000/ $\text{mm}^3$ . Tienen una vida media en la sangre de 7 a 10 días.

Para que se forme el coágulo, se requieren dos etapas: a) hemostasia primaria, o vascular-plaquetaria, y b) hemostasia secundaria, o plasmática. La importancia de la hemostasia primaria estriba en que tiene que formar el tapón hemostático inicial que está constituido principalmente por plaquetas activadas y agregadas. Entre las pruebas de laboratorio que evalúan la hemostasia primaria están el tiempo de sangrado, la cuenta de plaquetas, la agregometría plaquetaria, actividad del factor VIII, cuantificación del antígeno del factor de von Willebrand y la determinación de los multímeros del factor de von Willebrand.

\* Residente de Medicina Interna.

‡ Jefe de la División de Medicina Interna.

§ Jefe de la División de Enseñanza Médica.

Hospital Ángeles Pedregal, México, D.F.

Correspondencia:

Ariana Canche Arenas

Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 18-01-2010.

El tema que nos ocupa: la agregometría, es un método de laboratorio que valora la función de agregación. La agregación plaquetaria es el proceso por el cual las plaquetas se unen unas con otras ante un estímulo físico o químico para formar el coágulo. Este fenómeno depende de las glucoproteínas de membrana, fibrinógeno, calcio, así como de agentes agregantes. La agregación se lleva a cabo en plasma rico en plaquetas y sangre total, pudiendo cuantificarse el fenómeno por diferentes métodos: A) Método óptico: Born, en 1962, diseñó un agregómetro utilizando un espectrómetro modificado, adaptado a un registrador. La modificación consistió en la incubación a 37 °C con agitación constante del plasma rico en plaquetas; posteriormente se adiciona el agonista (ADP, colágena, ristocetina, trombina, etc.) y se registra el cambio en la transmisión de la luz al formarse el agregado de plaquetas, teniendo como referencia un plasma pobre en plaquetas.<sup>2</sup> B) Método de impedancia: en 1980 se describió este método que mide la agregación en sangre total. El principio es el paso de una pequeña corriente eléctrica entre dos electrodos. Al contacto inicial de la sangre con los electrodos se forma una monocapa de plaquetas; al adicionar el agonista se agregan las plaquetas y se incrementa la impedancia. C) Método de luminiscencia: Feinman desarrolló el lumi-agregómetro, que mide la agregación y liberación de ATP simultáneamente. Utiliza la enzima luciferina luciferasa (ATPasa). La luminiscencia es directamente proporcional a la concentración de ATP en los gránulos densos. Es muy útil en el diagnóstico de enfermedades por depósito en gránulos y en el síndrome de la plaqueta gris. D) Método del flujo del calcio ionizado: en 1985, Johnson describió este método que consiste en determinar la concentración de calcio intraplaquetario durante la activación plaquetaria. Las plaquetas son incubadas con dimetilsulfóxido, lo que permite que

la enzima bioluminiscente, aequorin, penetre a través de la membrana; al adicionar el agonista, las plaquetas emiten una luz que es directamente proporcional a la concentración de calcio intraplaquetario.

El patrón obtenido usualmente permite al investigador diagnosticar y clasificar el defecto de manera general. Los análisis de función plaquetaria deben ser realizados por técnicos expertos en muestras obtenidas de inmediato para impedir la activación de las plaquetas antes de la prueba. Temperatura, lipemia, toma de la muestra, intervalo desde la venopunción y preparación del plasma rico en plaquetas, son todos factores que pueden afectar los perfiles de la agregación plaquetaria.

Los estudios de agregación plaquetaria pueden confirmar los efectos del ácido acetilsalicílico (aspirina), tienopiridinas, antibióticos  $\beta$ -lactámicos y de otras proteínas en la función plaquetaria. Por ejemplo, la EVW y el síndrome de Bernard-Soulier pueden estar relacionados con defectos en la agregación a la ristocetina. La tromboastenia de Glanzmann tiene un perfil plano de agregación a todos los agonistas, salvo a la ristocetina (el *cuadro 1* describe las anomalías comúnmente encontradas en la agregometría).

Esta monografía fue escrita después de una extensa búsqueda en PubMed y MDSN usando los términos de búsqueda "trastornos de la función plaquetaria, congénitos y adquiridos", "agregometría" y nombres de trastornos de la función plaquetaria específicos. También se analizaron otras referencias que inicialmente no se identificaron en la búsqueda antes mencionada, pero a las que se hacía referencia en estos artículos. Se utilizaron artículos y textos de análisis para orientar nuestra exposición sobre la fisiología de las plaquetas y la comprensión actual de los mecanismos bioquímicos que participan en la activación plaquetaria. Se ha hecho un esfuerzo por resumir el espectro de las manifestaciones clínicas de estos trastornos y su tratamiento.

Cuadro 1.

Trastornos plaquetarios	ADP/Epinefrina		Colágeno	Agonistas	
	Curva primaria	Curva secundaria		Ácido araquidónico	Ristocetina
Hereditarios					
Enfermedad de von Willebrand tipo 2B	N	N	N	N	I
Tromboastenia de Glanzmann	A	A	A	N	
Síndrome de Bernard-Soulier	N	N	N	N	A
Defectos en la reserva de almacenamiento	N/B	A	N/B	N/B	N

ADP: Difosfato de adenosina; A: Ausente; B: Baja; I: Incrementada; N: Normal.

## CARACTERÍSTICAS PLAQUETARIAS

La contribución de las plaquetas a la hemostasia estriba en la formación del tapón hemostático primario, la secreción de sustancias importantes para el reclutamiento adicional de plaquetas, la provisión de una superficie para que proceda la coagulación, la liberación de promotores de reparación endotelial, y la restauración de la arquitectura vascular normal.<sup>3</sup> El proceso de la coagulación se produce con la superposición de tres fases: 1) el inicio, que se produce en las células con un factor tisular, 2) la amplificación, en que las plaquetas se activan junto con cofactores para configurar el escenario de generación de trombina a gran escala, y 3) la propagación, en que grandes cantidades de trombina se generan en la superficie plaquetaria.<sup>4</sup> La interrupción de cualquiera de los eventos y procesos bioquímicos ya descritos, puede dar lugar a una disfunción plaquetaria, que puede ser heredada o adquirida.

## TRASTORNOS PLAQUETARIOS HEREDITARIOS

Las plaquetas desempeñan un papel esencial en la hemostasia. La disfunción plaquetaria debida a etiologías congénitas es una de las causas poco comunes de las hemorragias observadas en la práctica clínica. Las manifestaciones hemorrágicas se caracterizan por sangrado mucocutáneo espontáneo (heridas, epistaxis, menorragias, etc.), así como de sangrado posterior a estrés hemostático (posterior a evento quirúrgico). Describiremos de manera breve los trastornos plaquetarios más frecuentes y la alteración encontrada.

## TROMBOASTENIA DE GLAZMANN

La tromboastenia de Glanzmann (TG) fue descubierta en Berna, Suiza en 1918 por el Dr. Glanzmann, quien la definió como "tromboastenia hemorrágica hereditaria". En 1956 Braunsteiner y Pakesch revisaron los trastornos plaquetarios y describieron la tromboastenia como una enfermedad caracterizada por plaquetas normales que fallan en la agregación y retracción del coágulo. Dentro de las púrpuras trombopáticas, la TG es un defecto plaquetario congénito infrecuente, con una incidencia de 1 por millón. Es una enfermedad autosómica recesiva, con una prevalencia de 1:1 entre hombre y mujer, siendo más frecuente en consanguíneos y producida por una alteración en el complejo receptor específico de la membrana: glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), que es el receptor de la adhesión. Cuando las plaquetas son activadas en el plasma, el complejo glucoproteína IIb-IIIa, experimenta cambios estructurales para unirse al fibrinógeno. Su defecto trae como consecuencia problemas en la agregación pla-

quetaria.<sup>5</sup> En los estudios diagnósticos de agregación plaquetaria y citometría sanguínea se observa una cuenta plaquetaria normal, plaquetas de características normales y ausencia de agregación con agonistas fisiológicos, así como defectos en la retracción del coágulo en la agregometría con reacción normal sólo a la ristocetina.<sup>6</sup>

## ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND TIPO 2B

El médico finlandés Erik von Willebrand publicó en 1926 el primer manuscrito que describía un trastorno hemorrágico hereditario con características que indicaban que era diferente a la hemofilia; sus estudios comenzaron con la evaluación de una familia que vivía en la Isla de Föglö, en el Archipiélago del Mar Báltico. La característica de esta familia fue una mujer que sangró hasta morir durante su adolescencia durante un periodo menstrual, con otros cuatro miembros de la familia que habían muerto antes que ella, también como resultado de hemorragias no controladas. En estos estudios iniciales, el doctor von Willebrand notó que los pacientes tenían un tiempo de sangrado prolongado a pesar de presentar un recuento plaquetario normal, y mostraban un modo de transmisión autosómico dominante del problema hemorrágico. Durante la década de los 60 quedó demostrado que este trastorno también estaba relacionado con un nivel reducido en la actividad procoagulante del factor VIII (FVIII), y que esta deficiencia podía compensarse mediante la infusión de plasma o fracciones de plasma. En 1971, dos grupos de investigadores lograron un importante avance al demostrar, por primera vez, que el FVIII y el factor von Willebrand (FVW) eran proteínas distintas. La naturaleza diferente del FVW quedó definitivamente demostrada en 1985, cuando cuatro grupos independientes de investigadores caracterizaron al gene del FVW.<sup>7</sup>

### Cuadro II. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand.

Tipo 1	Deficiencia leve a moderada de FVW
Tipo 2	Mutaciones cualitativas: Tipo 2A: multímeros anormales; tipo 2B Incremento de la actividad para la fijación plaquetaria; 2M: disminución de la función independiente de las plaquetas; 2N: disminución de la fijación al FVIII
Tipo 3	Deficiencia grave de FVW

<sup>7</sup> Referencia: Datos observados de la clasificación de la enfermedad de von Willebrand, publicado en 2006, por la Sociedad de Trombosis y Hemostasia.

La enfermedad de von Willebrand (EVW) es el trastorno de la coagulación más común, y afecta a cerca de 1% de la población mundial. La característica central de todos los tipos de la EVW es la presencia de cantidades reducidas o anormales de FVW en el torrente sanguíneo. El gen<sup>12</sup> del FVW se sintetiza en dos tipos de células: endotelio vascular y megacariocitos. Sus funciones son: facilitar la adhesión plaquetaria a la pared del vaso sanguíneo lesionado, participar en la agregación plaquetaria y ser la proteína portadora del factor VIII.

La actual clasificación de la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia de la EVW reconoce cuatro distintas formas cualitativas del padecimiento: los tipos 2A, 2B, 2M y 2N (*Cuadro II*). En este artículo sólo se hablará de la representación del Subtipo 2B y su representación en la agregometría.

### EVW TIPO 2B

Las mutaciones encontradas en la EVW tipo 2B incrementan la adherencia del FVW al receptor plaquetario de la glucoproteína Ib y causan interacciones espontáneas entre FVW y las plaquetas en el torrente sanguíneo (fenómeno que no ocurre con el FVW normal). Como resultado de las interacciones plaquetarias anormales, estos pacientes a menudo presentan trombocitopenia leve a moderada.<sup>8</sup>

La interpretación de los resultados de laboratorio, necesaria para efectuar el diagnóstico de la EVW, a menudo es muy difícil. Se ha descrito en artículos el papel que desempeña el analizador de la función plaquetaria (PFA-100®), aunque su uso diagnóstico sigue siendo indeterminado.<sup>9</sup> En términos generales, el tiempo de sangrado no debería usarse como prueba de diagnóstico en la EVW. Pero, en donde no se disponga de pruebas específicas para la detección de la EVW, bajas concentraciones de FVIII con un tiempo de sangrado prolongado podrían ayudar a identificar pacientes con este padecimiento. Se ha observado, por otra parte, que en la agregación plaquetaria inducida por ristocetina, tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FVW (tipo 2B).<sup>10</sup>

### SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER

El síndrome de Bernard-Soulier, es un trastorno autosómico recesivo, en el que la mayoría de los pacientes tiene disminución o ausencia de las cuatro proteínas de la superficie de la glucoproteína plaquetaria, identificado como el complejo GPIB. Este complejo de la glucoproteína plaquetaria sirve como sitio de unión para el factor de von Willebrand (FVW), que actúa entonces como un puente entre las fibrillas de la submatriz extracelular endotelial

del colágeno expuesto en el sitio de la lesión y las plaquetas. Esta interacción entre el complejo de plaquetas GPIB, FVW y el colágeno es absolutamente necesaria para la adhesión plaquetaria y la subsiguiente agregación en el sitio de la lesión. Hasta la fecha se han identificado por lo menos 18 diferentes defectos moleculares en este síndrome.

El síndrome de Bernard-Soulier (BSS) es el segundo trastorno hemorrágico hereditario más común por defectos en la función plaquetaria. Se caracteriza, entre otras manifestaciones, por la presencia de plaquetas gigantes. Por lo tanto, el trastorno es conocido también como síndrome de plaquetas gigantes; además, los pacientes experimentan un tiempo de sangrado muy prolongado. Aunque las plaquetas de estos individuos tienen respuesta normal en presencia de epinefrina, colágeno y ADP, no agregan en presencia de ristocetina (ristocetina es un antibiótico aislado de *Amycolatopsis lurida* que solía ser utilizado para tratar infecciones por el género *Staphylococcus*). Ristocetina induce la unión del factor de von Willebrand a la glucoproteína Ib plaquetaria (GPIB) y, como consecuencia de esta actividad, el compuesto se utiliza en una prueba diagnóstica para la enfermedad de von Willebrand.<sup>11</sup>

### DEFECTOS EN LA RESERVA DE ALMACENAMIENTO

Las deficiencias en almacenamiento de la reserva plaquetaria son un grupo de trastornos causados por problemas en los gránulos de esta estirpe celular, que consisten en pequeños sacos al interior de la plaqueta en donde se almacenan proteínas y otras sustancias químicas importantes para la función plaquetaria. Existen dos tipos de gránulos: tipo alfa y tipo densos. Las deficiencias de almacenamiento son causadas por la falta de gránulos y por la incapacidad para vaciar el contenido de los gránulos al torrente sanguíneo. Los defectos de liberación son un grupo de trastornos diversos debidos a un problema en el mecanismo secretor, porque, pese a que los gránulos están presentes en el interior de las plaquetas, su contenido no se descarga adecuadamente al torrente sanguíneo. La deficiencia de almacenamiento delta es un trastorno de la función plaquetaria causado por la falta de gránulos densos y las sustancias químicas que normalmente se almacenan dentro de éstos. Sin estas sustancias, las plaquetas no se activan adecuadamente y el vaso sanguíneo lesionado no se constriñe para ayudar a detener la hemorragia.<sup>12</sup> A continuación se hará una breve descripción de los trastornos más comunes, aunque cabe mencionar que todos éstos tienen la misma representación clínica en la interpretación de la agregometría y su diferenciación se basa en la determinación en suero del trastorno proteínico de base, y tanto el tratamiento como el pronóstico son iguales en cada uno de ellos.

### SÍNDROME DE PLAQUETAS GRISES

Es un trastorno caracterizado por una deficiencia proteínica (factor plaquetario 4,  $\beta$ -tromboglobulina, fibrinógeno, y factor CDP) en el contenido de los gránulos alfa, tanto en las plaquetas como en los megacariocitos. En el frotis de sangre periférica, las plaquetas se ven grandes y grises. Los estudios de la función plaquetaria muestran deterioro en la agregación a la trombina.

### SÍNDROME DE QUEBEC

Este síndrome posee una característica autosómica dominante, y está relacionado con una agregación anormal con la epinefrina. Existe un defecto en la proteólisis de los gránulos alfa y una deficiencia en la estructura molecular de los mismos (una proteína multimérica que liga al factor V dentro de los gránulos, lo cual conduce a una disminución de dicho factor y de algunas otras proteínas, como el fibrinógeno, FVV, etc.).

Los siguientes trastornos del almacenamiento ocurren en relación con otros padecimientos sistémicos hereditarios.

### SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK

El síndrome de Hermansky-Pudlak se hereda como trastorno autosómico recesivo, y se caracteriza por albinismo ocular y cutáneo con característica de un pigmento tipo ceroides en los macrófagos de la médula ósea. Este síndrome está caracterizado como trastorno hemorrágico leve con tiempo de sangrado prolongado y ausencia de gránulos densos. En los estudios de función plaquetaria se muestra ausencia de la fase secundaria de adhesión a ADP, epinefrina y ristocetina con antiagregación al colágeno.

### SÍNDROME DE CHEDIAC-HIGASHI

Es un trastorno autosómico recesivo, raro, con presencia de gránulos grandes y anormales en melanocitos, fibroblastos y leucocitos, pero sin alteración plaquetaria. Existe albinismo oculocutáneo parcial e infecciones piógenas recurrentes. El tiempo de sangrado es prolongado, el recuento plaquetario normal, con disminución de los gránulos densos y agregación plaquetaria alterada, relacionada con una tendencia hemorrágica.

### SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

Es un trastorno recesivo, ligado al cromosoma X, de baja incidencia, provocado por un defecto en una proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASp). El gen se ubica

en el cromosoma Xp11.22-23 y nada más se expresa en células sanguíneas, y se caracteriza por trombocitopenia, plaquetas pequeñas e inmunodeficiencia, y raras veces por un trastorno del almacenamiento. Los pacientes afectados muestran antecedente de infecciones recurrentes y, en algunas ocasiones, alteraciones cutáneas. Las anomalías de laboratorio revelan ausencia de isohemaglutininas, pero este estudio sólo se realiza en pocos lugares por su alto costo y la poca capacitación para su interpretación.<sup>13</sup>

### TRASTORNOS PLAQUETARIOS ADQUIRIDOS

Para la valoración del tratamiento anticoagulante se tiene, en primera instancia, la valoración en plasma de los tiempos de coagulación (TP, TTPa y TT) que reflejan la disminución en la actividad de los factores de la coagulación sanguíneos, pero que tienen la limitante de dar un panorama poco específico de la causa de la alteración en la coagulación, cuando ésta se altera a nivel sistémico.

Los antiagregantes plaquetarios constituyen la principal causa de antiagregación plaquetaria inducida, de manera dirigida e intencionada, en la práctica clínica; se caracterizan por tener un amplio margen de seguridad. Sin embargo, en ocasiones, pueden causar problemas de la hemostasia originados por un factor de respuesta idiosincrásica al fármaco o por desajuste de las dosis terapéuticas aplicadas.

Esta familia de fármacos interactúan con diversos sistemas enzimáticos o con glucoproteínas de la membrana plaquetaria, para modificar su actividad adherente, así como la capacidad de agregarse unas con otras. Las plaquetas no sintetizan proteínas, por lo que el efecto es acumulativo al administrar nuevas dosis de fármaco.<sup>14</sup>

Los fármacos que se emplean como antiagregantes plaquetarios se pueden dividir en varios grupos: Grupo I, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (existen dos isoformas, la COX-1 que tiene efecto citoprotector, y la COX-2 encargada de la síntesis de prostaglandinas) que son los responsables de la acetilación del fármaco de manera permanente a ambas isoformas de la enzima e inhiben la vía del tromboxano A2 durante el tiempo de vida de las plaquetas (el ácido acetilsalicílico se considera como el prototipo de este grupo). Grupo II incluye a la ticlopidina y el clopidogrel,<sup>15</sup> del grupo de las tienopiridinas que inhiben de forma selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP. Otro grupo está formado por los inhibidores del receptor de fibrinógeno, la glucoproteína IIb/IIIa como abicimab, epiibatida, tirofiban (*Cuadro III*).

En el caso de casi todos los agentes, los datos se limitan a descripciones de las pruebas de agregación plaquetaria *in vitro* anormales o a un TS prolongado, lo cual podría no tener importancia clínica.

## INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA

El prototipo más característico de este grupo de fármacos es la aspirina, la cual es un inhibidor importante de la activación plaquetaria. Por virtud de la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa, la aspirina reduce la producción plaquetaria del  $TXA_2$ . La aspirina también reduce la producción de células endoteliales por la prostaciclina ( $PGI_2$ ), un inhibidor de la agregación plaquetaria y un vasodilatador. En el sitio de la coagulación existe un balance entre los niveles del derivado plaquetario,  $TXA_2$ , y el derivado de las células endoteliales  $PGI_2$ . Esto permite la agregación plaquetaria y la formación del coágulo, pero previene una acumulación excesiva del mismo, y así mantener el flujo sanguíneo alrededor del lugar de la lesión. Las células endoteliales regeneran ciclooxigenasa activa más rápido que las plaquetas, porque las plaquetas maduras no pueden sintetizar esta enzima, lo cual requiere de plaquetas nuevas que entren a la circulación (la vida media plaquetaria es aproximadamente de 4 días). Por ende, la síntesis de  $PGI_2$  es mayor que la del  $TXA_2$ .<sup>16</sup> El efecto neto de la aspirina está más a favor de la inhibición de la cascada de

la coagulación mediada por las células endoteliales. En la agregometría, se observa un patrón de ADP bajo, ácido araquidónico ausente y ristocetina normal.

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL ADP

A este grupo de fármacos pertenecen la ticlopiridina y el clopidogrel; la ticlopiridina es una tienopiridina que inhibe de forma irreversible y selectiva el receptor plaquetario del ADP, lo que bloquea la activación de la glucoproteína IIb/IIIa y, por consiguiente, la agregación plaquetaria. Como la inhibición es irreversible, su efecto persiste por un tiempo similar a la vida media de las plaquetas; aquí es donde reside la disyuntiva del tratamiento con concentrados plaquetarios para la corrección de la hemostasia en pacientes con sangrado por este trastorno, pero se ha observado que el número de plaquetas transfundidas tendría que ser similar a la cantidad necesaria de plaquetas funcionantes normales en el plasma, para que dicho tratamiento tuviera significancia clínica (20 a 30 aféresis plaquetarias), y no garantizaría que la fracción del fármaco presente en el plasma libre no se uniera a las nuevas plaquetas transfundidas.

**Cuadro III.**

Trastornos plaquetarios adquirido	ADP/epinefrina		Colágeno	Agonistas Ácido araquidónico	
	Curva primaria	Curva secundaria		Ristocetina	
Adquiridos					
Inhibidores de la ciclooxigenasa (aspirina)	N/B	A	B	A	N
Antagonistas del receptor ADP (Clopidogrel, ticlopiridina)	B	B	N/A	N	NA
Inhibidores de Gp-IIb-IIIa (Abciximab, epifibatida, tirofiban)	B	B	B	A	NA
Inhibidores de Gp-IIb-IIIa (Abciximab, epifibatida, tirofiban)	B	B	B	A	NA

ADP: Difosfato de adenosina; A: Ausente; B: Baja; I: Incrementada; N: Normal; NA: No aplicable.

**Cuadro IV. Mecanismo de acción de agentes antiagregación plaquetaria.**

Agente	Mecanismo de acción potencial
Fármacos:	
Inhibidores de Gp-IIb-IIIa (Abciximab, epifibatida, tirofiban)	Inhibición de la interacción GPIIb/IIIa-fibrinógeno
Ticlopidina, clopidogrel	Inhibición de los receptores de ADP
Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, moxalactam, losartán	Inhibición de la vía del tromboxano

La dosis del fármaco tarda 5 a 8 días en alcanzar su efecto. La posible aparición de efectos adversos graves ha conducido a su sustitución progresiva por clopidogrel. La dosis no debe ser superior a 500 mg en 24 horas.

Clopidogrel es una tienopiridina y, por tanto, tiene un mecanismo de acción similar, aunque con más potencia, al de ticlopidina. El primer gran estudio clínico con este fármaco fue el CAPRIE, en el que demostró una eficacia superior al AAS en la prevención secundaria de episodios vasculares, aunque con un riesgo de sangrado posterior al evento vascular por las dosis altas del medicamento. La dosis habitual es de 75 mg/día aunque, como su efecto óptimo se alcanza a los 3 a 5 días de iniciado el tratamiento, para el inicio rápido de su acción (como se requiere en el síndrome coronario agudo) es necesaria una primera dosis de carga de 300 a 600 mg.<sup>17</sup>

### INHIBIDORES DE GP-IIb-IIIa

Abciximab es un fragmento de anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del fibrinógeno al receptor IIb/IIIa inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Está indicado, junto con heparina y AAS, en pacientes con síndrome coronario agudo a los que se les efectuará una intervención coronaria. Su dosis es de 0.25 mg/kg en bolo intravenoso de 5 minutos, 10 a 60 min antes del procedimiento y

luego en infusión de 0.125 mg/kg/min (máximo: 10 µg/min) hasta 12 horas después de éste. Dicho fármaco se acompaña de disminución de la trombosis, posterior a la colocación de un dilatador coronario por su potente efecto antiagregante *in situ*, pero conlleva el riesgo de prolongar el sangrado y las complicaciones de éste en pacientes con punción femoral.

Epifibatida posee el mismo mecanismo de acción de abciximab, pero con mayor utilidad en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST). Su dosis es de un bolo intravenoso de 180 µg/kg, seguido de una infusión de 2 µg/kg/min durante un máximo de 72 horas (pauta modificada si se realiza angioplastia).

Tirofiban tiene la misma utilidad clínica que los anteriores, pero su dosis habitual es de 0.4 µg/kg/min en perfusión intravenosa durante 30 min y luego en dosis de 0.1 µg/kg/min durante al menos 48 horas; en México se utiliza más a consecuencia de la mayor comercialización del fármaco, pero que no posee utilidad clínica para tratamiento por sangrado agudo en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria isquémica, ya que se ha observado vasoespasmo reflejo antes del tratamiento con el mismo, aumentando la morbilidad del paciente con riesgo trombótico e isquémico<sup>18</sup> (Cuadro IV).

Ya ha quedado claro que las posibilidades de que un paciente tenga alterada la agregometría dependerá de las alteraciones congénitas de las plaquetas, de la reserva de almacenamiento de las mismas o del efecto de algunos medicamentos sobre la función de las mismas.

En la valoración preoperatoria de los pacientes quirúrgicos, durante el interrogatorio, se deben sospechar trastornos de la función plaquetaria adquiridos en aquellos pacientes que estén con terapia con medicina "naturista", ya que algunas de las sustancias utilizadas han demostrado efecto en la función plaquetaria, teniendo como ejemplo: el ajo, el jengibre, el ginseng, la alfalfa, la manzanilla, ginkgo biloba, e incluso la vitamina E.<sup>19</sup> De tal forma que los pacientes que se encuentren tomando estas sustancias, si van a ser operados o presenten problemas de la coagulación, será necesario realizar una agregometría antes de autorizar la misma o antes de instituir un tratamiento<sup>20</sup> (Cuadro V).

### CONCLUSIONES

Las plaquetas son indispensables para la hemostasia primaria. Los defectos de la función plaquetaria contemplados en la presente monografía abarcan un grupo grande y heterogéneo de trastornos hemorrágicos, cuyas manifestaciones pueden ser de leves a graves. Algunos pacientes pueden no presentar síntomas agudos de sangrado ante una alteración hemostática; no obstante, la mayoría de los pacientes diagnosticados presenta equimosis con facilidad

**Cuadro V.** Sustancias con capacidad para modificar la agregación plaquetaria.

1. Agentes estabilizadores de la membrana  
Antihistamínicos  
Antidepresivos tricíclicos  
Antagonistas alfa y beta-bloqueadores  
Anestésicos locales
2. Antibióticos en dosis elevadas  
Penicilinas y cefalosporinas
3. Agentes que aumentan la actividad del AMPc  
Dipiridamol  
Aminofilina  
Prostaciclina
4. Otras  
Heparina  
Etanol  
Fenotiacidas  
Dextrano  
Fibratos  
Ajo, jengibre, ginseng, alfalfa, manzanilla, ginkgo biloba  
Vitamina E  
Calcitonina

<sup>18</sup> Referencia: Trombocitopenias. Hartcourt. Segunda Edición.

y hemorragias mucocutáneas o hemorragias excesivas posteriores a lesiones o cirugías, que es donde se encuentra la mayor utilización de la agregometría para determinar la causa del sangrado, ya sea como un trastorno primario hereditario que debuta en ese momento, o como respuesta al abuso en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos durante la terapia analgésica en el paciente quirúrgico. También se ha observado utilidad para valorar la respuesta idiosincrásica de los pacientes al tratamiento antiagregante utilizado con regularidad por el personal médico.

A medida que se diluciden mejor las complejas vías bioquímicas internas y de transducción de la señalización plaquetaria, y conforme avancen los análisis estructurales de la plaqueta, se comprenderán más los mecanismos que provocan defectos de la función plaquetaria. A pesar de los avances en el conocimiento de la etiología de estos defectos de funcionamiento plaquetario, todavía hay médicos activos en la práctica médica que no se han familiarizado con esta prueba, lo que hace difícil que pueda ser utilizada como una guía práctica para la valoración del paciente con sangrado, dificultando la determinación de las causas y evitando el mejor tratamiento, profilaxis y manejo del paciente con alteraciones en la hemostasia.

## REFERENCIAS

1. Bithell TC. The physiology of primary hemostasis. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9a ed. Lee GA, et al. Philadelphia. 1993.
2. Montiel MG. VIII. Hemostasia Primaria. *Gac Méd Méx* 2003; 139(2): 95-97.
3. Michelson AD. *Current options in platelet function testing*. The American Journal of Cardiology. Elsevier Inc 2006; 98(10): S4-S10.
4. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965.
5. A Widi A. Comparison of platelet aggregation using light transmission and multiple electrode aggregometry in Glanzmann thrombasthenia. Department of Medicine, Hemostasis and Thrombosis Laboratory, Faculty of Medicine. *Jordan* 2009; 20(5): 297-301.
6. Natasha Ali. Diagnostic tool for Glanzmann's thrombasthenia clinicopathologic spectrum. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan: JCPSP*. 01/03/2008; 18(2): 91-4.
7. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2103-2114.
8. Brewer DB. Max Schultz (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol* 2006; 133: 251-8.
9. Bowman M, Mundell G, Grabell J, Hopman WM, Rapson D, Lillicrap D, James P. Generation and validation of the Condensed MCMDM-1VWD Bleeding Questionnaire for von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2006.
10. Utility of PFA-100® closure time vs optical aggregometry in assessing the efficacy of platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa antagonists *in vitro*. Professor Mojca Stegnar Clinical Chemical Laboratory Medicine. 2007; 45(11): 1542-1548.
11. Steinhubl SR, Moliterno DJ. The role of the platelet in the pathogenesis of atherothrombosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 399-408.
12. Ghosh K. Platelet function tests using platelet aggregometry: need for repetition of the test for diagnosis of defective platelet function. 2003; 13(6): 351-354(4).
13. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (1): 157-166.
14. Mezzano D. The level of laboratory testing required for diagnosis or exclusion of a platelet function disorder using platelet aggregation and secretion assays. 2009; 35(2): 242-54. Epub 2009 Apr 30.
15. *The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman & Gilman. 21th ed. Editor McGraw-Hill; 2008.
16. Bolton-Maggs PH, Chalmers EA, Collins PW, Harrison P, Kitchen S, Liesner RJ, Minford A, Mumford AD, Parapia LA, Perry DJ, Watson SP, Wilde JT, Williams MD; UKHCDO. Review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO. *Br J Haematol*, 2006; 135(5): 603-33.
17. The results of CAPRIE, IST and CAST. *Clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischaemic events. International Stroke Trial. Chinese Acute Stroke Trial*. Dippel DW. Department of Neurology, University Hospital Rotterdam, The Netherlands. 1998; 92(1 Suppl 1): S13-6.
18. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482-94.
19. Kaye AD, Lucera I, Sabar R. Preoperative anesthesia: clinical considerations of alternative medicine. *Anesthesiol Clin N Am* 2004; 22: 125-139.