

# Síndrome de plaqueta pegajosa

## Sticky platelet syndrome

Germán Campuzano-Maya MD<sup>1</sup>, Gloria E. Escobar-Gallo Bact<sup>2</sup>

**Resumen:** El síndrome de plaqueta pegajosa es una trombofilia hereditaria, de carácter autosómico dominante, caracterizada por aumento *in vitro* de la agregación plaquetaria en respuesta a bajas concentraciones de epinefrina y/o adenosindifosfato (ADP) que se expresa como un estado protrombótico, tanto arterial como venoso. De acuerdo con el patrón de la agregometría plaquetaria con diferentes concentraciones de epinefrina y ADP, se presentan tres formas: síndrome de plaqueta pegajosa tipo I, hiperagregación plaquetaria con epinefrina y ADP; síndrome de plaqueta pegajosa tipo II, hiperagregación plaquetaria con epinefrina sola; y, síndrome de plaqueta pegajosa tipo III, hiperagregación plaquetaria con ADP solo. Las manifestaciones clínicas están relacionadas con la predisposición a trombosis arteriales o venosas, que se expresan como isquemia coronaria o cerebral, isquemia de vasos retinianos y trastornos de la microcirculación placentaria que puede asociarse con restricción del crecimiento intrauterino del feto, preeclampsia, eclampsia y pérdidas fetales, entre otras manifestaciones. El diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa se establece mediante la agregación plaquetaria al demostrar la hiperagregación de las plaquetas inducida por pequeñas dosis de epinefrina y/o ADP. El tratamiento se basa en la administración de antiagregantes plaquetarios, siendo la aspirina a baja dosis la droga ideal y el clopidogrel cuando hay resistencia a la aspirina o esta está contraindicada. El objetivo de este módulo es revisar la literatura médica mundial sobre este nuevo síndrome que debe ser tenido en cuenta en el diagnóstico y manejo de la trombofilia como una nueva opción para el paciente afectado por uno de estos síntomas.

**Palabras claves:** trastornos de las plaquetas sanguíneas, trombofilia, agregación plaquetaria, pruebas de función plaquetaria, inhibidores de agregación plaquetaria.

**Abstract:** Sticky platelet syndrome is an autosomal dominant inherited thrombophilia, characterized by increased *in vitro* platelet aggregation in response to low concentrations of epinephrine or adenosine diphosphate (ADP). It is present as a prothrombotic state, both arterial and venous. According to platelet aggregation pattern, with the different ADP and epinephrine concentrations, three types of the syndrome can be identified: sticky platelet syndrome type I, platelet hyperaggregation with both reagents; sticky platelet syndrome type II, platelet hyperaggregation with epinephrine alone; and, sticky platelet syndrome type III, platelet hyperaggregation with ADP alone. The clinical manifestations are associated with predisposition to venous and arterial thrombosis, including cardiac or cerebral ischemia, retinal vein ischemia, and placental microcirculation disorders, associated with intrauterine growth restriction, preeclampsia, eclampsia,

<sup>1</sup> Médico Especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador Grupo de Investigación en Patología Clínica. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. e-mail:gcm@lch.co

<sup>2</sup> Bacterióloga y Laboratorista Clínico. Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 513-528

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 107. Editora Médica Colombiana S.A., 2014<sup>©</sup>

Recibido el 18 de agosto de 2014; aceptado el 29 de agosto 2014

and fetal loss, among others. Sticky platelet syndrome is diagnosed by platelet aggregation test, where is found a platelet hyperaggregation in response to low doses of epinephrine and ADP. Treatment includes the use of platelet antiaggregation agents, being low-dose aspirin therapy the best choice and clopidogrel in the cases of resistance or contradiction for aspirin. The aim of this module is to review the medical literature about this new syndrome, which it should take into account in the diagnosis and management of thrombophilia as a possible option to a patient affected by these symptoms.

**Key words:** blood platelet disorders, thrombophilia, platelet aggregation, platelet function tests, platelet aggregation inhibitors.

**Campuzano-Maya G, Escobar-Gallo GE.** Síndrome de plaqueta pegajosa. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 513-528.

La trombofilia se define como una predisposición o susceptibilidad a desarrollar trombosis arterial o venosa. No es una enfermedad *per se*, pero puede estar asociada a múltiples enfermedades como el cáncer, a la exposición a algunos medicamentos como los anticonceptivos o a condiciones fisiológicas como la gestación, el parto y el posparto, la que se denomina trombofilia secundaria, o estar asociada a defectos congénitos, la que se denomina trombofilia hereditaria. Muchas personas con trombofilia no desarrollan trombosis y, aún más, la gran mayoría de estas personas no saben que tienen este riesgo hasta cuando presentan una complicación tromboembólica o gestacional [1].

Los avances en el laboratorio clínico, en general, y en el laboratorio de coagulación, en particular, han permitido identificar a la mayoría de las trombofilias, especialmente las formas hereditarias, y de alguna manera prevenir o minimizar los riesgos inherentes a ser portador de una de estas alteraciones. En la **tabla 1** se relacionan las trombofilias hereditarias y adquiridas más importantes en la práctica médica del día a día.

A partir de 1983 se describió una nueva trombofilia de tipo hereditario denominada síndrome de plaqueta pegajosa [2], la cual se ha venido consolidando como una de las trombofilias hereditarias más frecuentes y cada vez toma mayor importancia, de un lado, porque explica muchos casos de trombosis de causa desconocida hasta el momento o pérdidas fetales diferentes a las relacionadas con otras formas de trombofilias asociadas con esta desafortunada circunstancia, como es el síndrome antifosfolípido y, del otro lado, porque 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, como se analizará en el curso de este módulo.

**Tabla 1. Principales trombofilias hereditarias y adquiridas, en orden alfabético**

#### Hereditarias

Alteraciones de la antitrombina III (disminución (tipo I) y disfunción (tipo II))

Alteraciones de la fibrinólisis (alteración de plasminógeno: disminución y disfunción; disminución de activadores del plasminógeno)

Deficiencia de la proteína C de la coagulación

Deficiencia de la proteína C de la coagulación (tipo I y II)

Mutaciones de la protrombina (20210G>A, 19911A>G, 19911G>A)

Resistencia a la proteína C activada (Factor V de Leiden)

Síndrome de plaqueta pegajosa

#### Adquiridas

Hiperhomocisteinemia

Síndrome antifosfolípido

El objetivo de este módulo es revisar y poner al día el síndrome de plaqueta pegajosa, fácilmente diagnosticable y manejable, con herramientas de laboratorio y terapéuticas disponibles localmente. La incorporación del estudio de este nuevo síndrome a los pacientes con posibles trombofilias traerá beneficios incalculables en la población de pacientes portadores de él, que se beneficiarán de los adelantos tecnológicos y farmacológicos para su manejo.

## Definición del síndrome de plaqueta pegajosa

El síndrome de plaqueta pegajosa se define como una trombocitopatía trombótica, 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 [3]. Además, y característicamente, en la agregometría plaquetaria, en los casos de síndrome de plaqueta pegajosa, la respuesta a otros reactantes (agonistas) utilizados en la agregación plaquetaria estándar, como el colágeno, el ácido araquidónico y la ristocetina es normal [3,4].

## Historia del síndrome de plaqueta pegajosa

La primera descripción del síndrome 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 (1) evidencia de enfermedad aterosclerótica cerebrovascular por angiografía; (2) evidencia de lesión intracraneal mediante escanografía cerebral, (3) fuentes de embolización cardiaca, (4) arteritis o enfermedad del colágeno, o (5) historia de migraña; siendo el aumento de la adhesividad y/o la agregación plaquetaria el único hallazgo [5]. 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 plaqueta pegajosa» [2], 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 [6].

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 [7].

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 [8].

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 [9]. 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 [10], como claramente se ha demostrado en el medio, siendo más frecuente que el síndrome antifosfolípido.

## **Evidencia clínica del síndrome de plaqueta pegajosa**

A partir de las primeras publicaciones en donde se describió el síndrome de plaqueta pegajosa, hasta el momento en que se cierra este módulo (2014), han aparecido, en la literatura médica indexada, de acuerdo con la consulta a PubMed usando el término «*sticky platelet syndrome*», 38 artículos [2, 3, 7, 8, 11-44]; y en la consulta en la literatura médica iberoamericana, usando el término «síndrome de plaqueta pegajosa» en los diferentes buscadores, nueve artículos [45-53]. Estas publicaciones han permitido reconfirmar y caracterizar el síndrome y estandarizar su diagnóstico, clasificación y manejo.

## **Etiología del síndrome de plaqueta pegajosa**

Hasta el momento no se conoce la etiología íntima del síndrome de plaqueta pegajosa. Sin embargo, se conocen algunos aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico y el manejo de los individuos afectados por este síndrome: el síndrome de plaqueta pegajosa es un trastorno hereditario que se trasmite 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 [15]. Desenmascarar los aspectos íntimos del síndrome es una tarea que le queda a los futuros investigadores en este campo.

## **Prevalencia del síndrome de plaqueta pegajosa**

Hasta el momento no se conoce cuál es la prevalencia del síndrome de plaqueta pegajosa 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 [3,8,19]. 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 [8]; Andersen y colaboradores, en un estudio de 195 pacientes con enfermedad trombótica, encontraron 56 pacientes con síndrome de plaqueta pegajosa, lo que corresponde al 28% de la población estudiada [19]; y, en un nuevo estudio de Kubisz y colaboradores, en 1.348 pacientes con enfermedad trombótica, encontraron que el síndrome de plaqueta pegajosa estaba presente en 270 (20%) de ellos [3]. En nuestro medio, en el Laboratorio Clínico Hematológico en Medellín, Colombia, en los últimos 17 meses se ha diagnosticado por agregación plaquetaria el síndrome de plaqueta

pegajosa 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%).

## Manifestaciones clínicas del síndrome de plaqueta pegajosa

Mucho antes de que se describiese el síndrome de plaqueta pegajosa 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 [54,55], la angina inestable y la fibrilación atrial [56], el síndrome nefrótico [57,58] y la insuficiencia renal crónica [21], la preeclampsia y la eclampsia [59], la migraña [60], la apoplejía [61], la fibrosis quística [62], la trombosis de la arteria retiniana [63,64], la *anorexia nerviosa* [65] y en eventos tromboembólicos agudos, especialmente en las unidades de cuidados intensivos [66]. Es posible que muchas de estas complicaciones se den por la asociación de la enfermedad de base con el síndrome de plaqueta pegajosa 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 síndrome de plaqueta pegajosa. 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 plaqueta pegajosa:

- 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 cardiaca (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 plaqueta pegajosa no tiene antecedentes familiares [3].
- El primer evento trombótico típicamente ocurre en adultos mayores, entre la tercera y cuarta década de la vida [7], pero también puede aparecer en jóvenes y en personas de edad [3]. Los individuos afectados por el síndrome de plaqueta pegajosa usualmente son personas sin antecedentes o riesgos de enfermedad trombótica conocidos que usualmente no se corresponden con la severidad de la manifestación clínica [3].
- 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 [9,10,31,43]. Además, estas manifestaciones trombóticas se pueden precipitar con el uso de anovulatorios y hormonas de sustitución [3].
- 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 [3,7]. Otras localizaciones menos comunes son los sinusoides cerebrales [67] y los vasos de la retina [68-71] [69]. Hasta

el 50% de los pacientes con el síndrome de plaqueta pegajosa tiene manifestaciones de trombosis de los vasos sanguíneos de la retina y 16,2% pérdida fetal [8] y trombosis arterial recurrente [24].

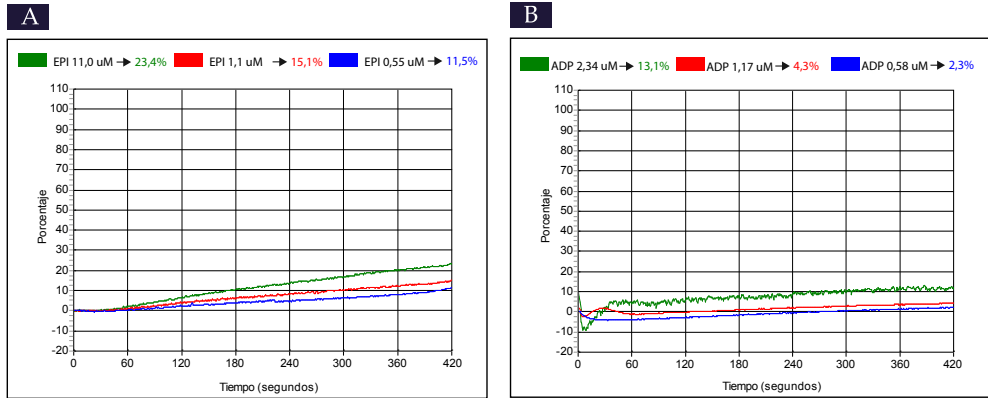
- Algunas veces, las manifestaciones clínicas son la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, los accidentes isquémicos transitorios, la trombosis de la retina y la trombosis de arterias periféricas y venosas; además, los eventos trombóticos son recurrentes, incluso en aquellos pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales [26,49], en donde muchas veces los estudios angiográficos y/o escanográficos no logran demostrar la presencia de trombos [3,5,6,15,72,73].
- La migraña, como una alteración de la función plaquetaria está ampliamente reconocida [74-76] y en algunos de los estudios del síndrome de plaqueta pegajosa han encontrado que esta manifestación clínica es muy frecuente [5,77] y que la antiagregación plaquetaria puede controlar los ataques migrañosos [77].
- Una de las manifestaciones más sospechosas al estar frente a un diagnóstico de síndrome de plaqueta pegajosa 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, o más grave, cuando los pacientes presentan un cuadro clínico con retrombosis [3,13,24,26,78].
- La trombofilia por el síndrome de plaqueta pegajosa puede estar asociado, como se ha venido documentando paulatinamente, con otras trombofilias hereditarias, incluida la deficiencia de la proteína S [14,16,79-81], la deficiencia de proteína C [14,16,81] y el síndrome de Leiden [16,80,81], entre otras, y no hereditarias como como síndrome antifosfolípido [80,82] 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.

## Diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa

- Como se ha expresado, el síndrome de plaqueta pegajosa 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 [3,4]. La agregación plaquetaria para el estudio y el manejo del síndrome de plaqueta pegajosa requiere reactivos (agonistas) diferentes evaluados a concentraciones variables.
- El diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa se establece midiendo el porcentaje de agregación de las plaquetas expuestas a diferentes concentraciones de epinefrina y ADP. En la [tabla 2](#) se relacionan las concentraciones utilizadas en la agregometría para el diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa [7,8] y los valores de referencia que definen el síndrome; y en la [figura 1](#) se muestra el resultado típico de una agregometría plaquetaria con epinefrina y ADP normal, negativa para el síndrome de plaqueta pegajosa. Además, en la [tabla 3](#) se resumen los criterios del resultado de agregación plaquetaria para el diagnóstico de síndrome de plaqueta pegajosa [7,8].

**Tabla 2. Valores de referencia para la agregación plaquetaria con epinefrina y ADP en el diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa [7-8].**

Agonista	Epinefrina			ADP		
Concentraciones ( $\mu\text{mol/L}$ )	11	1,1	0,55	2,34	1,17	0,58
Valores de referencia (%)	39-80	15-27	9-20	7,5-55	2-36	0-12



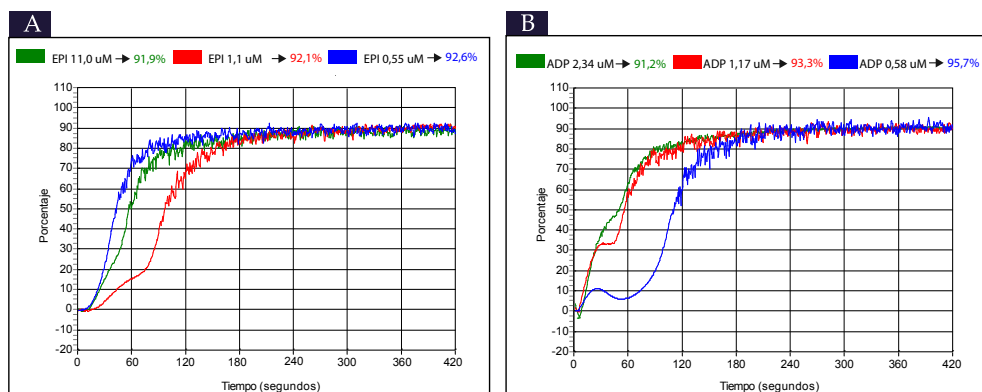
**Figura 1.** Agregación plaquetaria con diferentes dosis de epinefrina y ADP. Respuesta normal, negativa para el síndrome de plaqueta pegajosa. **A.** Epinefrina 11,0  $\mu\text{M}$ : 23,4% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1  $\mu\text{M}$ : 15,1% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55  $\mu\text{M}$ : 11,5% (valor de referencia: 9% a 20%); **B.** ADP 2,34  $\mu\text{M}$ : 13,1% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17  $\mu\text{M}$ : 4,3% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58  $\mu\text{M}$ : 2,3% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

**Tabla 3. Criterios de diagnóstico del síndrome de plaqueta pegajosa [7-8]**

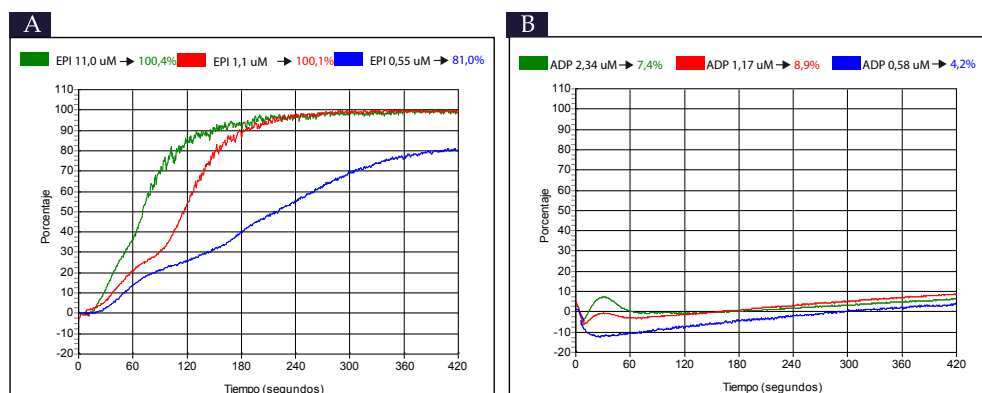
<b>Diagnóstico sugestivo:</b>	Historia de tromboembolismo e hiperagregabilidad plaquetaria en una sola concentración de un solo reactivo
<b>Diagnóstico confirmatorio:</b>	Historia de tromboembolismo e hiperagregabilidad plaquetaria en dos concentraciones de un solo reactivo
	Historia de tromboembolismo e hiperagregabilidad plaquetaria en una concentración de ambos reactivos
	Historia de tromboembolismo e hiperagregabilidad plaquetaria en una sola concentración de un solo reactivo en una prueba repetida

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 [7] y Bick [8], se han identificado tres tipos de síndrome de plaqueta pegajosa, a saber:

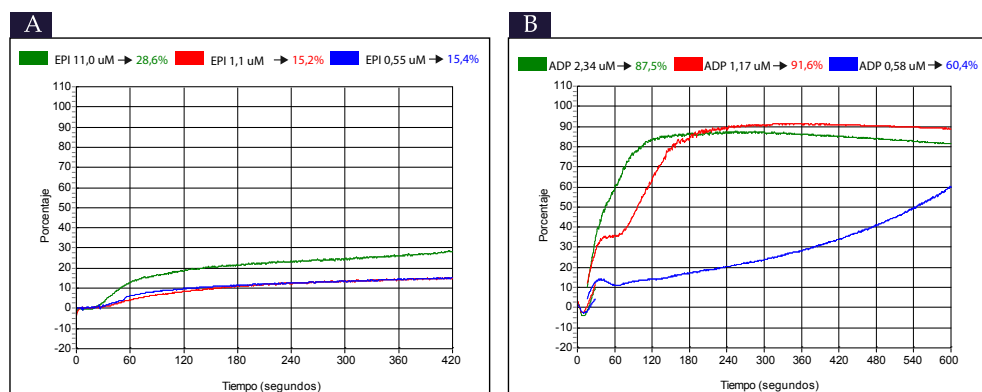
- Síndrome de plaqueta pegajosa tipo I, caracterizado por hiperagregabilidad a la epinefrina y al ADP, como se observa en la [figura 2](#).
- Síndrome de plaqueta pegajosa tipo II, caracterizado por hiperagregabilidad a la epinefrina solamente, como se observa en la [figura 3](#).
- Síndrome de plaqueta pegajosa tipo III, caracterizado por hiperagregabilidad al ADP solamente, como se observa en la [figura 4](#).



**Figura 2.** Agregación plaquetaria a diferentes dosis de epinefrina y ADP. Síndrome de plaqueta pegajosa tipo I, en donde se evidencia hiperagregabilidad plaquetaria a la epinefrina y al ADP. **A.** Epinefrina 11,0 µM: 91,9% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1 µM: 92,1% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55 µM: 92,6% (valor de referencia: 9% a 20%); **B.** ADP 2,34 µM: 91,2% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17 µM: 93,3% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58 µM: 95,7% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.



**Figura 3.** Agregación plaquetaria a diferentes dosis de epinefrina y ADP. Síndrome de plaqueta pegajosa tipo II, en donde se evidencia hiperagregabilidad plaquetaria a la epinefrina y normalidad al ADP. **A.** Epinefrina 11,0 µM: 100,4% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1 µM: 100,1% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55 µM: 81,0% (valor de referencia: 9% a 20%); **B.** ADP 2,34 µM: 7,4% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17 µM: 8,9% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58 µM: 4,2% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.



**Figura 4.** Agregación plaquetaria a diferentes dosis de epinefrina y ADP. Síndrome de plaqueta pegajosa tipo III, en donde se evidencia respuesta normal a la epinefrina e hiperagregabilidad plaquetaria al ADP. **A.** Epinefrina 11,0 µM: 28,6% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1 µM: 15,2% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55 µM: 15,4% (valor de referencia: 9% a 20%); **B.** ADP 2,34 µM: 87,5% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17 µM: 91,6% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58 µM: 60,4% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.



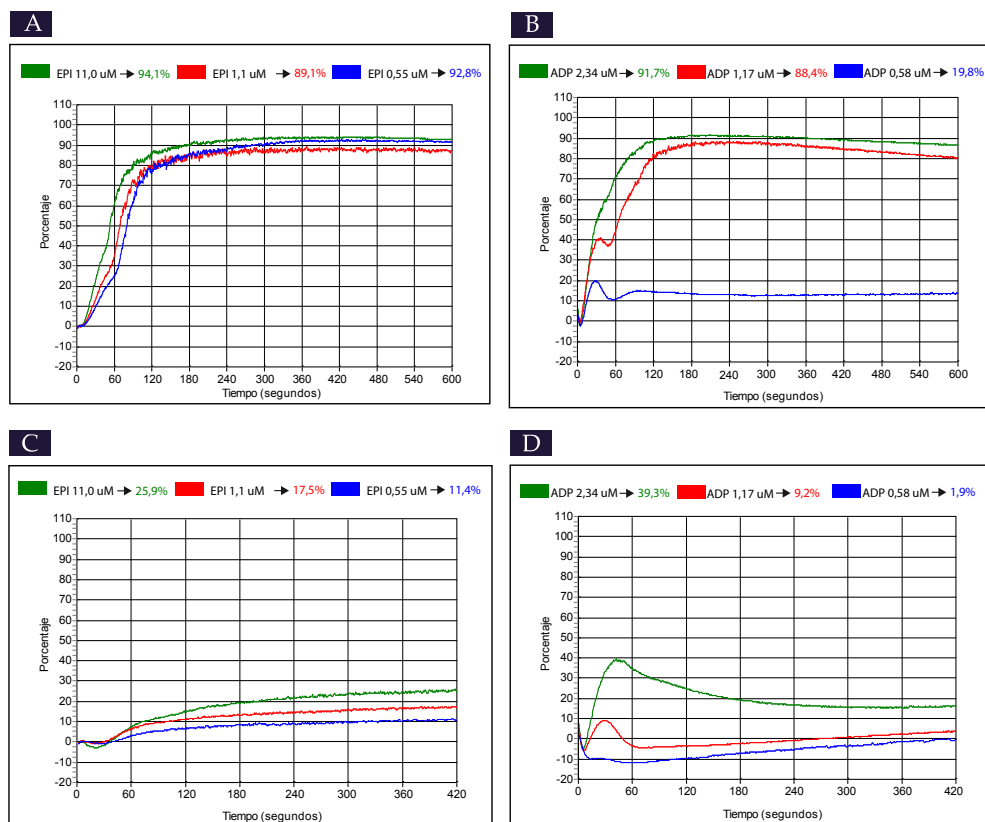
## Aspectos técnicos de la prueba

Con relación al estudio para el síndrome de plaqueta pegajosa 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. [83-88].
- 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, período en el que se debe procesar la muestra [89]. Las muestras se deben procesar en el sitio en donde se toman y hasta donde sea posible no trasportarlas de un lugar u otro, por ejemplo de una toma de muestras periférica 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 [90-92], aunque algunos autores consideran que este método es seguro [93]. No utilizar muestras de sangre hemolizada [94] y utilizar siempre la misma técnica para la toma de la muestra (concentración de citrato y venipuntura) [89]. Finalmente, en el laboratorio clínico, hasta el momento en que la muestra se lleve al instrumento debe permanecer en reposo a temperatura ambiente [89].
- 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 período de 7 a 10 días [3,95]. 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 [3] o verificar el estudio dos a tres meses después de haber controlado el proceso agudo [3].

## Tratamiento y seguimiento del síndrome de plaqueta pegajosa

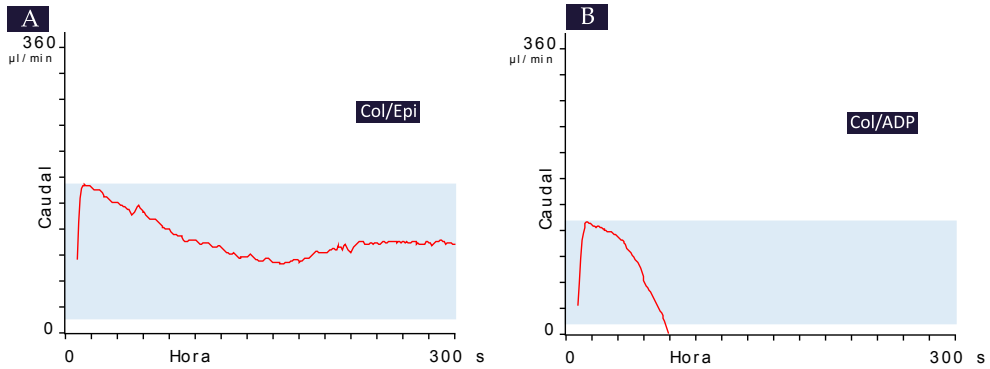
Los estudios hasta ahora disponibles coinciden en que los antiagregantes plaquetarios son eficientes tanto para la prevención como para el tratamiento del tromboembolismo relacionado con el síndrome de plaqueta pegajosa; y de los medicamentos disponibles para la antiagregación, la aspirina, a una dosis diaria de 80 a 100 mg/día, es la droga de elección [3, 8, 12, 13, 15-17, 19, 24, 41, 82], con normalización de los hallazgos de la agronometría, como se observa claramente en la [figura 5](#). Cuando no hay respuesta a la dosis estándar de aspirina se puede elevar la dosis a un máximo de 325 mg/día [3], 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 [3, 15, 30, 41]. Además de que la hiperagregabilidad de las plaquetas desaparece como resultado del tratamiento con antiagregantes y regresa, característicamente, cuando se suspende la terapia [3].



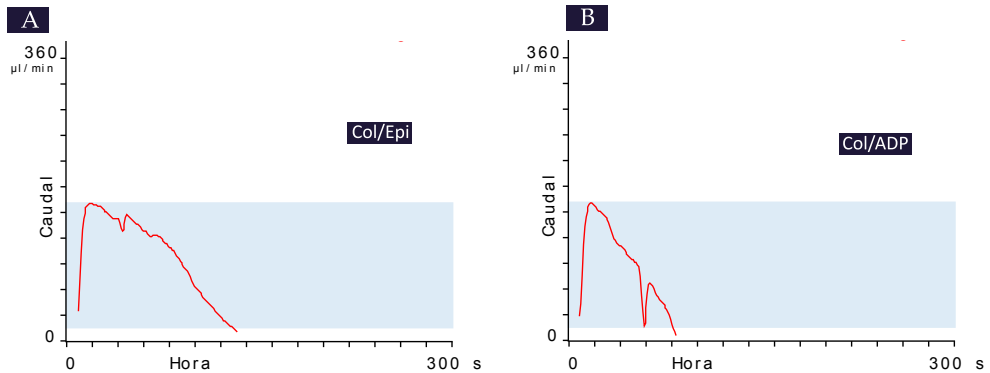
**Figura 5.** Agregación plaquetaria a diferentes dosis de epinefrina y ADP, antes y después del tratamiento con aspirina 100 mg/día. **A y B.** Agregación plaquetaria al momento del diagnóstico: síndrome de plaqueta pegajosa tipo I, en donde se evidencia hiperagregabilidad plaquetaria a la epinefrina y al ADP. **A.** Epinefrina 11,0  $\mu\text{M}$ : 94,1% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1  $\mu\text{M}$ : 89,1% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55  $\mu\text{M}$ : 92,8% (valor de referencia: 9% a 20%). **B.** ADP 2,34  $\mu\text{M}$ : 91,7% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17  $\mu\text{M}$ : 88,4% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58  $\mu\text{M}$ : 19,8% (valor de referencia: 0% a 12%). **C y D.** Agregación plaquetaria postratamiento (aspirina 100 mg/día), con normalización de la respuesta a la epinefrina y al ADP. **C.** Epinefrina 11,0  $\mu\text{M}$ : 25,9% (valor de referencia: 39% a 80%), 1,1  $\mu\text{M}$ : 17,5% (valor de referencia: 15% a 27%), 0,55  $\mu\text{M}$ : 11,4% (valor de referencia: 9% a 20%). **D.** ADP 2,34  $\mu\text{M}$ : 39,3% (valor de referencia: 7,5% a 57%), 1,17  $\mu\text{M}$ : 9,2% (valor de referencia: 2% a 36%), 0,58  $\mu\text{M}$ : 1,9% (valor de referencia: 0% a 12%). Cortesía Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia.

El tratamiento de pacientes con síndrome de plaqueta pegajosa asociado con otros desórdenes trombofílicos, como la resistencia a la proteína C activada y el síndrome antifosfolípido, crean mayor problema y en estos casos se debe combinar la terapia antiagregante con la anticoagulación convencional ya sea con heparinas de bajo peso molecular o con warfarina [14,27], según el caso.

Además de la reversión del patrón de la agregación plaquetaria, como se mostró en la **figura 5**, al laboratorio clínico recientemente se han incorporado nuevas pruebas útiles para el control de los antiagregantes como el PFA-100 (aspirina) para la aspirina y el PFA-P2Y o PFA-100 (clopidogrel) para el clopidogrel [96], cuya interpretación se muestra en las **figuras 6 y 7** para la aspirina [96], y en las **figuras 8 y 9** para el clopidogrel [96], ambas pruebas disponibles en el medio.



**Figura 6.** PFA-100 (aspirina) como control de la antiagregación con aspirina. Caso en donde se logra el efecto de la droga. Hombre de 68 años a quien se le hace un PFA-100 para evidenciar la anticoagulación con aspirina (100 mg/día). **A.** Tiempo de cierre colágeno/epinefrina (CEPI) > 300 segundos (valor de referencia: 73 a 175 segundos). **B.** Tiempo de cierre colágeno/ADP (CADP) 80 segundos (valor de referencia: 50 a 112 segundos). El estudio muestra alargamiento del tiempo de cierre colágeno/epinefrina con tiempo de cierre colágeno/ADP normal, compatible con antiagregación por aspirina. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [96].

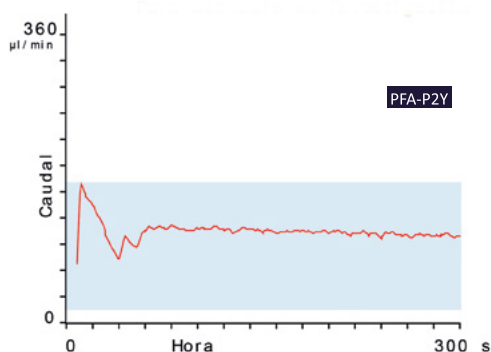


**Figura 7.** PFA-100 (aspirina) como control de la antiagregación con aspirina. Caso en donde no se logra el efecto de la droga («resistencia a la aspirina»). Mujer de 80 años a quien se le hace un PFA-100 para evidenciar la anticoagulación con aspirina (100 mg/día). **A.** Tiempo de cierre colágeno/epinefrina (CEPI) 133 segundos (valor de referencia: 73 a 175 segundos). **B.** tiempo de cierre colágeno/ADP (CADP) 84 segundos (valor de referencia: 50 a 112 segundos). El estudio muestra tiempo de cierre colágeno/epinefrina y colágeno/ADP normales, compatible con el diagnóstico de «resistencia a la aspirina». Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [96].

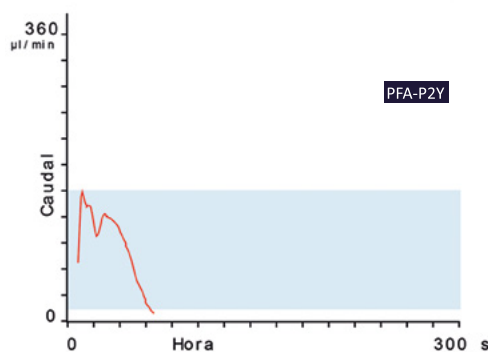
Finalmente, es importante recordar que la aspirina a pesar de que se da en pequeñas dosis puede tener complicaciones hemorrágicas en pacientes infectados por *Helicobacter pylori* [97,98] y es por esto que hoy por hoy es recomendable asegurarse de que el paciente no está infectado por medio de una prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea y en caso de estarlo proceder a su erradicación [99].

## Pronóstico del síndrome de plaqueta pegajosa

El síndrome de plaqueta pegajosa 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, con posibilidad de retrombosis bajo el control con antiagregantes de menos del 5% [41].



**Figura 8.** PFA-P2Y o PFA-100 (clopidogrel) como control de la antiagregación con clopidogrel. Caso en donde se logra el efecto de la droga. Hombre de 58 años, a quien se le hace un PFA-P2Y para evidenciar la anticoagulación con clopidogrel (75 mg/día). P2Y > 300 segundos (valor de referencia < 106 segundos). El estudio evidencia la eficacia del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria. Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [96].



**Figura 9.** PFA-P2Y o PFA-100 (clopidogrel) como control de la antiagregación con clopidogrel. Caso en donde no se logra el efecto de la droga («resistencia a al clopidogrel»). Hombre de 82 años, a quien se le hace un PFA-P2Y para evidenciar la anticoagulación con clopidogrel (75 mg/día). P2Y 67 segundos (valor de referencia < 106 segundos). El estudio evidencia la ineficacia del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria, constituyéndose en un caso compatible con diagnóstico de «resistencia al clopidogrel». Cortesía del Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia [96].

## Conclusiones

El síndrome de plaqueta pegajosa es una condición protrombótica presente en el medio con algún grado de regularidad. A pesar de que quedan muchas preguntas por resolver alrededor de este nuevo síndrome, hay suficiente evidencia clínica y herramientas para su diagnóstico y tratamiento como para considerar su precencia en todos los casos en los que se estudie un paciente con enfermedad tromboembólica, sobre todo si es un joven, una mujer gestante o un paciente con antecedentes familiares de enfermedad trombótica. Su identificación y tratamiento oportuno es costo-eficiente y con seguridad reducirá la morbilidad y mortalidad relacionada con él al futuro.

## Bibliografía

1. **Cohoon KP, Heit JA.** Inherited and secondary thrombophilia. *Circulation* 2014; 129: 254-257.
2. **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.
3. **Kubisz P, Stasko J, Holly P.** Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 674-683.
4. **Guevara-Arismendy NM, Escobar-Gallo GE, Campuzano-Maya G.** Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. *Medicina & Laboratorio* 2012; 18: 311-332.
5. **al-Mefty O, Marano G, Raiaraman 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.
6. **Rubens 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.
7. **Mammen EF.** Ten years experience with the sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb*

- Hemost 1995; 1: 66-72.
8. **Bick RL.** Sticky platelet syndrome: A common cause of unexplained arterial and venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998; 4: 77-81.
  9. **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.
  10. **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.
  11. **Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, Gilroy J, Klepach GL.** "Sticky platelet syndrome": a congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch* 1988; 115: 361-365.
  12. **Berg-Dammer E, Henkes H, Trobisch H, Kuhne D.** Sticky platelet syndrome: a cause of neurovascular thrombosis and thromboembolism. *Interv Neuroradiol* 1997; 3: 145-154.
  13. **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.
  14. **Chaturvedi S, Dzieczkowski JS.** Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in a young woman with bilateral strokes. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 127-130.
  15. **Mammen EF.** Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 361-365.
  16. **Ruíz-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.
  17. **Frenkel EP, Mammen EF.** Sticky platelet syndrome and thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 63-83.
  18. **Lewerenz V, Burchardt T, Buchau A, Ruzicka T, Megahed M.** [Livedoid vasculopathy with heterozygous factor V Leiden mutation and sticky platelet syndrome]. *Hautarzt* 2004; 55: 379-381.
  19. **Andersen J.** Sticky platelet syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4: 432-434.
  20. **Kubisz P, Ivankov J, Holly P, Stasko JN, Musial J.** The glycoprotein IIIa PL(A1/A2) polymorphism--a defect responsible for the sticky platelet syndrome? *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 117-119.
  21. **Muhlfeld AS, Ketteler M, Schwaborn 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.
  22. **Randhawa S, Van Stavern GP.** Sticky platelet syndrome and anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 779-781.
  23. **El-Amm JM, Andersen J, Gruber SA.** Sticky platelet syndrome: a manageable risk factor for posttransplant thromboembolic events. *Am J Transplant* 2008; 8: 465.
  24. **Kannan S, Dhanasegaran S, Raji V.** Recurrent arterial thrombosis in a young male: sticky platelet syndrome. *Internet J Hematol* 2008; 4.
  25. **Mears KA, Van Stavern GP.** Bilateral simultaneous anterior ischaemic optic neuropathy associated with Sticky Platelet Syndrome. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 885-886, 913.
  26. **Sand M, Mann B, Bechara FG, Sand D.** Sticky platelet syndrome type II presenting with arterial microemboli in the fingers. *Thromb Res* 2009; 124: 244.
  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 ovale. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2: 68-70.
  31. **Rac MW, Minns Crawford N, Worley KC.**

- Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 501-503.
32. **Ruíz-Argüelles GJ, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Ruíz-Delgado GJ.** Primary thrombophilia in México. VIII: description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex* 2011; 12: 73-78.
  33. **Stasko J, Bartosova L, Mytnik M, Kubisz P.** Are the platelets activated in sticky platelet syndrome? *Thromb Res* 2011; 128: 96-97.
  34. **Kotulicova D, Chudy P, Skerenova M, Ivankova J, Dobrotova M, Kubisz P.** Variability of GP6 gene in patients with sticky platelet syndrome and deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 543-547.
  35. **Kubisz P, Ivankova J, Skerenova M, Stasko J, Holly P.** The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology* 2012; 17: 355-362.
  36. **Darulova S, Samos M, Sokol J, Simonova R, Kovar F, Galajda P, et al.** Sticky platelets syndrome in a young patient with massive pulmonary embolism. *Am J Case Rep* 2013; 14: 169-172.
  37. **Moncada B, Ruíz-Argüelles GJ, Castillo-Martínez C.** The sticky platelet syndrome. *Hematology* 2013; 18: 230-232.
  38. **Ruíz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Camacho-Alarcón C, Reyes-Nuñez V, Moncada-González B, Valdes-Tapia P, et al.** Primary thrombophilia in México IX: the glycoprotein IIIa PLA1/A2 polymorphism is not associated with the sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 689-692.
  39. **Simonova R, Bartosova L, Chudy P, Stasko J, Rumanova S, Sokol J, et al.** Nine kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 395-401.
  40. **Tekgunduz E, Demir M, Akyol Erikci A, Akpinar S, Ozturk E, Kirkizlar O.** Sticky platelet syndrome in patients with uninduced venous thrombosis. *Turk J Haematol* 2013; 30: 48-52.
  41. **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.
  42. **Kubisz P.** Response to "Comment on Sticky platelet syndrome". *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 274.
  43. **Kubisz P, Ruíz-Argüelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruíz-Delgado GJ.** Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 526-534.
  44. **Ruíz-Argüelles GJ.** Comment on sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 273.
  45. **Beltrán E, Linares P, Castaño S.** El síndrome de la plaqueta pegajosa. Primer reporte de casos en niños en Colombia y revisión de la literatura. *Pediatría* 2002; 37: 15-21.
  46. **Ruíz-Argüelles GJ, Ruíz-Delgado GJ, López-Martínez B.** El síndrome de las "plaquetas pegajosas": una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 394-396.
  47. **Velásquez AI, Carmona V, Ramos G.** El síndrome de la 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. **Lazo-Langner A.** Síndrome de las plaquetas pegajosas. *Rev Invest Clin* 2004; 56: 103-104.
  49. **Velásquez AII, 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, J. R-AG.** 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, Gonzalez G, Correa D.** Síndrome de plaquetas pegajosas. reporte de 2 casos en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial Padiátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2014; Nov 20 [Epub ahead of print].

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. **Colwell JA, Halushka PV, Sarji KE, Sagel J.** Platelet function and diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1978; 62: 753-766.
55. **Paton RC, Passa P.** Platelets and diabetic vascular disease. *Diabete Metab* 1983; 9: 306-312.
56. **Killip T.** Unstable angina - an overview. *Herz* 1980; 5: 72-78.
57. **Remuzzi G, Mecca G, Marchesi D, Livio M, de Gaetano G, Donati MB, et al.** Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1979; 16: 345-354.
58. **Walter E, Deppermann D, Andrassy K, Koderisch J.** Platelet hyperaggregability as a consequence of the nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1981; 23: 473-479.
59. **Ahluwat 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. **Couch JR, Hassanein RS.** Platelet aggregability in migraine. *Neurology* 1977; 27: 843-848.
61. **Lou HC, Nielsen JD, Bomholt A, Gormsen J.** Platelet hyperaggregability in young patients with completed stroke. *Acta Neurol Scand* 1977; 56: 326-334.
62. **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.
63. **Leong KC, Tan PL.** Central retinal vein thrombosis in a woman on contraceptive pills. *Singapore Med J* 1974; 15: 156-157.
64. **Ando F, Kato M, Goto S, Kobayashi K, Ichikawa H, Kamiya T.** Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 27-32.
65. **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.
66. **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.
67. **Froehler MT.** Successful treatment of cerebral venous sinus thrombosis with the solitaire FR thrombectomy device. *J Neurointerv Surg* 2013; 5: e45.
68. **Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M.** Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 385-392.
69. **Alexandra AO, Dreenser KA.** Hypercoagulable state in a patient with a retinal vein occlusion. *Retin Cases Brief Rep* 2011; 5: 76-78.
70. **Cellai AP, Lami D, Fedi S, Marcucci R, Mannini L, Cenci C, et al.** A hypercoagulable and hypofibrinolytic state is detectable by global methods in patients with retinal vein occlusion. *Atherosclerosis* 2012; 224: 97-101.
71. **Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P.** Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1377-1384.
72. **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.
73. **Abrams J.** Medical therapy of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86: 24J-33J.
74. **Jha S, Varma M, Garg R, Kar AM.** Platelet aggregation in migraine. *J Assoc Physicians India* 1992; 40: 153-154.
75. **Crassard I, Conard J, Bousser MG.** Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 2001; 21: 630-636.
76. **Kutai M, Raviv R, Levin C, Hugelrat Y, Shalev S, Zalman L, et al.** Migraine and hypercoagulability, are they related? A clinical study of thrombophilia in children with migraine. *Br J Haematol* 2011; 152: 349-351.
77. **Lechner H, Ott E, Fazekas F, Pilger E.** Evidence of enhanced platelet aggregation and platelet sensitivity in migraine patients. *Cephalalgia* 1985; 5 (Suppl 2): 89-91.
78. **Fodor M, Facsko A, Berenyi E, Sziklai I, Berta A, Pfliegler 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.
79. **Chaturvedi S, Dzieczkowski J.** Multiple hemostatic abnormalities in young adults with activated protein C resistance and cerebral ischemia. *J Neurol Sci* 1998; 159: 209-212.
  80. **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.
  81. **Ruíz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdes-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez 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.
  82. **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.
  83. **Undar L, Turkay C, Korkmaz L.** Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21: 429-433.
  84. **Jafri SM, VanRollins M, Ozawa T, Mammen EF, Goldberg AD, Goldstein S.** Circadian variation in platelet function in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1992; 69: 951-954.
  85. **Spano GM, La Mancusa R, Pettirossi G, Pulcinelli FM, Gazzaniga PP, Cordova C.** Circadian variations in platelet aggregability in non insulin dependent diabetes patients (NIDDM). *Clin Ter* 1993; 142: 19-22.
  86. **Rydzewski A, Malyszko J, Borawski J, Pawlak D, Azzadin A, Buczek W, et al.** Altered circadian rhythm of platelet aggregation in hemodialyzed patients. *Nephron* 1997; 77: 365-367.
  87. **Feuring M, Wehling M, Ruf A, Schultz A.** Circadian variation of platelet function measured with the PFA-100. *Platelets* 2009; 20: 466-470.
  88. **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 randomised cross-over trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1209-1218.
  89. **Favaloro EJ, Lippi G, Adcock DM.** Pre-analytical and postanalytical variables: the leading causes of diagnostic error in hemostasis? *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 612-634.
  90. **Wallin O, Soderberg J, Grankvist K, Jonsson PA, Hultdin J.** Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine haematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1443-1449.
  91. **Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA, Dell-Kuster S, Gregor M, Zenklusen U, et al.** Pre-analytical effects of pneumatic tube transport on impedance platelet aggregometry. *Platelets* 2009; 20: 458-465.
  92. **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.
  93. **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.
  94. **Franchini M, Mannucci PM.** Hypercoagulability in congenital haemolytic anaemias. *Blood Transfus* 2012; 10: 423-427.
  95. **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.
  96. **Campuzano-Maya G.** PFA-100: una nueva prueba de función plaquetaria sustituta del tiempo de sangría. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 411-448.
  97. **Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajor 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.
  98. **Giral A, Ozdogan O, Celikel CA, Tozun N, Ulusoy NB, Kalayci C.** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 773-777.
  99. **Malfetheriner 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.