



Segundo Congreso Virtual de
Ciencias Básicas Biomédicas en Granma.
Manzanillo.



SÍNDROME DE LAS PLAQUETAS PEGAJOSAS. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sticky platelet syndrome. A bibliographic revision

Autores: Carmendelia Olivera Grant¹, Fidel Jesús Moreno Cubela ²

¹Estudiante de 4to año de la Carrera de Medicina. Alumna ayudante de Hematología

.²Estudiante de 2do año de la carrera de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna.

Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Facultad "Celia Sánchez Manduley. Granma.Cuba

correo: carmendeliaolivera1997@gmail.com

Universidad de Ciencias Médicas de Granma Facultad "Celia Sánchez Manduley

RESUMEN

Introducción: El síndrome de las plaquetas pegajosas un desorden plaquetario autosómico dominante, que se caracteriza por hiperagregabilidad de las plaquetas con adenosín difosfato y epinefrina.

Objetivo: Describir el síndrome de las plaquetas pegajosas en cuanto a fisiopatogenia, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevalencia.

Método: Se realizó revisión de la literatura, en inglés y español, en las bases de datos: MEDIGRAPHIC, PUMEB, SCIELO, y Science Direct entre el 2011- 2021 por la poca documentación de casos, consultándose un total de 20 referencias.

Desarrollo: El síndrome de las plaquetas pegajosas es un trastorno plaquetario cualitativo, multifactorial, que se caracteriza por la aparición de trombosis arterial o venosa, migraña o complicaciones del embarazo. La prevalencia exacta es desconocida. En la población adulta se asocia con fenómenos anginosos, infarto agudo del miocardio, isquemia cerebral transitoria, cuadros de apoplejía y afecciones que cursan con hiperagregabilidad. Su diagnóstico se fundamenta en la demostración de

la hiperagregabilidad mediante pruebas de agregometría y se trata con antiagregantes plaquetarios.

Conclusiones: Es un trastorno plaquetario que si se diagnostica correctamente, responde de forma adecuada al tratamiento, disminuyendo la morbilidad y mortalidad relacionada con este síndrome.

Palabras clave: Síndrome de las plaquetas pegajosas; Trombofilia; Trombocitopatía Hiperagregabilidad; Hipercoagulabilidad; Antiagregantes plaquetarios.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP) es un desorden plaquetario autosómico dominante, considerado como una de las causas más frecuentes de eventos trombóticos (tanto arteriales como venosos), a pesar de ser para muchos una patología desconocida. Desde hace algún tiempo se conoce que es la segunda causa dentro de los trastornos hereditarios relacionados con los problemas trombóticos, después de la resistencia a la proteína C activada y parece corresponder a la principal causa de trombosis arteriales. Se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria y se caracteriza por hiperagregabilidad de las plaquetas con ADP y epinefrina. El SPP es un fenómeno de hipercoagulabilidad que cada vez se identifica con mayor frecuencia, en la medida en que se han conocido sus factores asociados. ¹

Pero los defectos plaquetarios han sido considerados como posibles inductores de fenómenos de hipercoagulabilidad, y se ha creído que se trata de patologías muy raras. En 1979, Mefty A.L. y colaboradores describieron un grupo de pacientes adultos con cuadros de accidentes isquémicos transitorios, en quienes no se habían encontrado factores asociados, excepto agregación y adhesividad plaquetaria aumentadas.²

El término proviene de 1983, donde los doctores Holliday y Mammen, en la IX Conferencia Internacional sobre Trombosis y Circulación General en Phoenix, Arizona,

describieron un síndrome relacionado con infarto cerebral en adultos jóvenes y lo describieron como "síndrome de la plaqueta pegajosa".³

Ya para 1997, el doctor Rodger Bick publica un estudio realizado en 153 pacientes adultos con cuadros trombóticos referidos al centro clínico de trombosis y hemostasis de Dallas durante un período de 2 años, encontrando que del total de trombosis venosas, un 14% correspondieron al síndrome de la plaqueta pegajosa y de los eventos arteriales, un 23% correspondían a esta patología.^{4,5}

Este síndrome supone trastornos en la agregación de las plaquetas caracterizados por su incremento anormal. El mecanismo patogénico no se conoce; su existencia puede determinarse con las pruebas de agregación y adhesión plaquetarias. Tampoco se conoce su prevalencia, debido a la poca documentación de casos y una precaria correlación entre los eventos trombóticos, pero hay datos que sugieren que es frecuente. Algunos investigadores plantean que es responsable del 23 % de las trombosis arteriales inexplicables y del 14 % de las venosas, en las que no es posible identificar una causa.^{6,7}

Sin embargo, la confirmación diagnóstica y el diagnóstico diferencial de estas enfermedades es complicado, requieren de mucho tiempo y tienen costos elevados, por lo tanto, muchos pacientes no son diagnosticados adecuadamente.⁷

Más de 1800 casos de SSP se han tratado en varios países del mundo, constituyendo México uno de los países con mayor tasa de incidencia, siendo la causa más frecuente de trombofilia venosa y de aborto de diferentes mujeres en este país. En Cuba existen pocos reportes de la evaluación clínica de pacientes con esta afección, por lo que resulta necesario realizar estudios más profundos para establecer la magnitud de la enfermedad.^{8,9}

La presente investigación contiene una breve revisión acerca de la información disponible sobre el síndrome de las plaquetas pegajosas y su trascendencia en la salud. Con el fin de profundizar en el estudio del tema en cuestión se planteó el siguiente problema científico:

¿En qué consiste el síndrome de la plaquetas pegajosas ?

OBJETIVO

Describir el síndrome de las plaquetas pegajosas en cuanto a fisiopatogenia, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y prevalencia.

MÉTODO

Se realizó revisión de la literatura, en inglés y español, en las bases de datos: MEDIGRAPHIC, PUBMED, SCIELO, y Science Direct entre el 2011-2021 por la poca documentación de casos, consultándose un total de 20 referencias. Se tuvo en cuenta el uso de las palabras clave y términos relacionados con el tema. El 60 % de los trabajos seleccionados fueron de los últimos 5 años donde se incluyeron artículos originales, de revisión, reportes de caso, estudios poblacionales publicados, el 40 % restante, correspondió a los años anteriores. Se realizó análisis y síntesis de la bibliografía revisada, teniendo en consideración los aspectos más importantes referidos al tema según los objetivos de la investigación.

DESARROLLO

El síndrome de plaqueta pegajosa (SPP) es definida por varios autores como un trastorno plaquetario autosómico dominante que se asocia con trombosis arterial y venosa.^{10, 11} Un concepto más abarcador es aquel que plantea que la SPP es un síndrome que consiste en un conjunto de signos clínicos y hallazgos de laboratorio, que lo determinan como un trastorno plaquetario cualitativo, multifactorial, que se caracteriza por la aparición de trombosis arterial o venosa, migraña o complicaciones del embarazo, en presencia de agregación plaquetaria permanente in vitro con diferentes agonistas¹² Se caracteriza principalmente por hiperagregación plaquetaria luego de un estímulo de activadores como adenosín difosfato (ADP) y epinefrina como ya se había mencionado.¹³

La trombosis arterial y venosa tienen localizaciones poco frecuentes, como es el caso de la circulación en la retina o en los senos cerebrales, especialmente en pacientes jóvenes. También se presenta de manera recurrente isquemia coronaria, migrañas repetitivas, restricción del crecimiento intrauterino y trastornos de la microcirculación placentaria, que predispone a eventos tales como preeclampsia, eclampsia y abortos

espontáneos. En la literatura se documenta amplia evidencia acerca de complicaciones durante la gestación y daños del nervio óptico.⁷

Fisiopatología

Las plaquetas son células anucleadas producidas en la médula ósea que tienen un rol fundamental en los procesos de hemostasia, inflamación e integridad vascular. Circulan en la sangre en su forma no activada, pero al activarse, interactúan tanto con otras plaquetas como con otras células. Generalmente, las trombosis arteriales son secundarias a una lesión endotelial, pero en el caso del SPP, las plaquetas son "hiperactivas", lo que puede explicar la presencia de trombosis sin lesión previa.¹⁴

Con base a la evidencia existente se plantea que los receptores de glicoproteína G (GP) en la superficie plaquetaria o la alteración en las señales intracelulares que interfieren en las vías de activación plaquetaria son los responsables de este síndrome. Las GP están involucradas en la formación de coágulos, por tanto, cambios en los genes que codifican estas glicoproteínas pueden alterar la agregación plaquetaria y producir hiperfunción de las mismas.¹²

La glicoproteína VI participa en la activación, adhesión y agregación plaquetaria, por lo cual ha sido objeto de estudio en diferentes trastornos trombofílicos. En un estudio realizado por *Kubisz y otros*, se identificó en pacientes con SPP variabilidad del gen GP6 que se encuentra localizado en el cromosoma; esto podría estar asociado con la hiperagregabilidad característica del síndrome, e incluso, se ha considerado como un factor de riesgo independiente para trombosis venosa profunda en pacientes con hiperagregabilidad plaquetaria.¹⁴

Igualmente se evidenció que un haplotipo era más frecuente en pacientes con SPS tipo I, lo cual les permitió concluir que dicha región podría contribuir a ese fenotipo. Asimismo, la variabilidad gen GP6 se ha asociado al riesgo de aborto recurrente. El hecho de que se encuentren plaquetas activadas en pacientes con SPP asintomáticos soporta la teoría de que el defecto esté en las vías de activación plaquetaria, y que la activación no es permanente, lo cual se concluyó al identificar que los niveles de tromboglobulina y del factor plaquetario 4 son normales.^{14,15}

Se ha considerado que la hiperactivación es secundaria a la liberación de dos moléculas: ADP y epinefrina. El ADP es un activador importante de plaquetas y actúa como un cofactor de la agregación plaquetaria. Interactúa con los receptores P2Y1 y P2Y12, que se encuentran en la membrana plaquetaria y están acoplados a la proteína G. El primer receptor ocasiona una activación reversible de las plaquetas, mientras que el segundo produce una activación prolongada y favorece la agregación plaquetaria. Por su parte, la epinefrina es una molécula que actúa como un agonista de la activación de las plaquetas, y gracias a su acumulación local, contribuye al proceso de agregación plaquetaria. De igual manera, se ha encontrado una sobreexpresión de CD62 (P-selectina) en la superficie y de CD51, que son proteínas que se expresan posterior a la activación plaquetaria. ^{14,15,16}

Un análisis molecular permitió identificar 7 genes involucrados en el genotipo de este síndrome: el receptor de agregación endotelial plaquetaria (PEAR1), el retrovirus murino sitio 1 de integración (MRVI1), la Januscinasa 2 (JAK2), la proteína plaquetaria básica (PPBP), el receptor adrenérgico alfa2A (ADRA2A) y el Sonic Hedgehog (SHH). El ADRA2A pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, se expresa en neuronas presinápticas, tejido sanguíneo y desde luego en plaquetas. La interacción entre plaquetas y epinefrina da inicio al proceso de activación y agregación plaquetaria que es inducida por la epinefrina y mediada por ADRA2A, mientras que las JAK se encargan de la transducción de señales. ⁷

El receptor PEAR1 plaquetario se expresa frecuentemente en el tejido epitelial y en los megacariocitos y, es reconocible su participación en un amplio rango de procesos biológicos, entre ellos la hemostasia, lo que involucra a la glucoproteína GP IIb/IIIa. Algunos estudios atribuyen a este receptor de agregación endotelial un mecanismo de acción inducido por contacto plaquetario, con un amplio rango de respuesta frente a agonistas plaquetarios ligados a rasgos identificados con polimorfismos de un solo nucleótido de genes codificantes para proteínas plaquetarias. Por lo tanto, una elevada expresión del receptor de agregación endotelial plaquetaria es causante de hiperagregabilidad, lo que eleva su respuesta a ligandos GPVI y como consecuencia desencadena eventos trombóticos. ⁷

Hasta el momento no se conoce la etiología íntima del síndrome de plaqueta pegajosa.^{7,10} Sin embargo, se conocen algunos aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico y el manejo de los individuos afectados por este síndrome.

Prevalencia

El SPP se presenta en ambos sexos, generalmente en personas jóvenes e incluso en niños, el rango de edad definido para esta patología está entre 5 y 50 años. La prevalencia exacta es desconocida debido a la falta de estudios enfocados a explorar la presencia de esta patología en pacientes con trombosis de causa no explicada. Este síndrome no suele presentarse de forma aislada, sino que, por el contrario, se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan dos o más alteraciones asociadas a trombofilia, específicamente, entre un 33 % a un 83 % oscila la frecuencia de pacientes que presentan SPP asociado a otras condiciones trombóticas congénitas. Se considera que la mutación del gen del factor V Leiden es la asociación más frecuente, pero también se ha relacionado con la resistencia a la proteína C activada y a la deficiencia de la proteína S.¹⁰

Características clínicas

En la población adulta, el SPP se asocia con fenómenos anginosos, infarto agudo del miocardio, isquemia cerebral transitoria, cuadros de apoplejía y trombosis retiniana, trombosis de arterias periféricas y trombosis venosas frecuentemente recurrentes aún bajo tratamiento con anticoagulantes orales. La mayoría de los eventos son de tipo arterial. Por otra parte, las gestantes tienden a presentar síndrome de muerte fetal intrauterina. Además, se ha considerado que las situaciones de estrés emocional pueden activar mecanismos de hiperagregación plaquetaria.¹⁷

Algunos autores han relacionado la agregación plaquetaria con los ciclos circadianos y han encontrado un predominio de aparición en las horas de la mañana. También han descrito que este síndrome se puede asociar con otras anomalías congénitas de los mecanismos de anticoagulación, como resistencia a la proteína C activada y deficiencias de proteína S como se ha abordado anteriormente.^{10,17}

Se han descrito muchas enfermedades que cursan con hiperagregabilidad plaquetaria como: diabetes mellitus, síndrome nefrótico, fibrosis quística y anorexia nerviosa, entre otras. En estos casos se ha encontrado que los niveles de factor 4 plaquetario (PF4), β tromboglobulina y tromboxano A2, son elevados, lo que sugiere la existencia de mecanismos intrínsecos, probablemente secundarios, de activación plaquetaria en la circulación. También es importante tener en cuenta que los defectos congénitos de la lipooxigenasa, generan trombosis sin elevación del FP4 ni de la β tromboglobulina.

17

Diagnóstico

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. La agregación plaquetaria para el estudio y el manejo del síndrome de plaqueta pegajosa requiere reactivos (agonistas) diferentes evaluados a concentraciones variables.⁷

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. 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 y Bick, se han identificado tres tipos de síndrome de plaqueta pegajosa, a saber: ^{1,7,18,19}

□ 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 solamente.

Diagnóstico sugestivo:

- Hiperagregabilidad con sólo una concentración de un reactivo e historia de trombosis. El diagnóstico se confirma si al repetir la prueba se corrobora la misma anomalía.

Diagnóstico confirmado: ^{17,18}

- Historia de trombosis e hiperagregabilidad con dos concentraciones de un reactivo,
- Historia de trombosis e hiperagregabilidad con una concentración de ambos reactivos,
- Historia de trombosis e hiperagregabilidad con una concentración de un solo reactivo, si al repetir la prueba se confirma el mismo resultado.

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 síndrome de plaqueta pegajosa; y de los medicamentos disponibles para la antiagregación, la aspirina (ASA), a una dosis diaria de 80 a 100 mg/día, es la droga de elección, con normalización de los hallazgos de la agronometría. ^{7,10}

El ASA inhibe la agregación plaquetaria por la inhibición selectiva de la ciclooxygenasa plaquetaria, lo que disminuye la producción del tromboxano A₂ (potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria) y modifica el equilibrio entre estas 2 sustancias antagónicas. Una dosis de 80-100 mg/día de ASA es suficiente para reducir el riesgo de trombosis y lograr la normalización del patrón hiperagregante en la mayoría de los casos. En otros pacientes es necesario aumentar la dosis hasta 325 mg/día para lograr la normalización. Si no se observa mejoría, es necesaria entonces la utilización del clorhidrato de ticlopidina en dosis de 250-500 mg/día. ^{7,14,19,20}

El clorhidrato de ticlopidina es un antiagregante plaquetario específico. Se utilizan dosis de 250-500 mg/día. Contraindicaciones: diátesis hemorrágica, úlcera gastroduodenal, accidente hemorrágico, hemopatías que conllevan un alargamiento del tiempo de sangrado, antecedente de leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis. Debe evitarse el uso concomitante con salicilatos, AINE, anticoagulantes orales y heparinas, porque aumentan el riesgo hemorrágico. La inocuidad de la administración de ticlopidina durante el embarazo o en el periodo de lactancia no ha sido establecida; los estudios en ratas han demostrado que se excreta

por la leche materna. Salvo en los casos de indicación formal, es conveniente evitar su uso durante el embarazo o la lactancia.^{10,15}

Es válido destacar que cuando se suspende el tratamiento aparecen nuevamente las alteraciones en las pruebas de laboratorio y aumenta el riesgo de evento vasooclusivo. Debe destacarse que los resultados alcanzados en las investigaciones muestran cada vez más que el SPP presenta cierta tendencia hacia eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos, y es considerado por muchos investigadores una enfermedad aún desconocida.^{8,10,14}

A pesar de la escasa descripción de este síndrome, se han reportado fundamentalmente estudios en adultos con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, infarto agudo del miocardio y enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, su incidencia en la población femenina en estado de gestación ha sido poco estudiada, por lo que resulta importante tenerlo en cuenta para el diagnóstico diferencial de las trombofilias en pacientes embarazadas con antecedentes de pérdidas gestacionales y de trombosis venosa profunda.

Por otra parte, en Cuba no existen reportes de la evaluación clínica de pacientes con esta afección, por lo que resulta necesario realizar estudios más profundos para establecer la magnitud de la enfermedad en nuestra población.¹⁰

Pronóstico.

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 trombosis bajo el control con antiagregantes de menos del 5%^{10,19,20} El síndrome de plaqueta pegajosa es una condición trombótica presente en el medio con algún grado de regularidad. A pesar de que quedan muchas preguntas por resolver alrededor de este nuevo síndrome, ya se tienen más evidencias científicas clínica y herramientas para su diagnóstico y tratamiento que en años anteriores, como para considerar su presencia 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.¹

CONCLUSIONES

El síndrome de las plaquetas pegajosas es un trastorno plaquetario cualitativo, multifactorial, que se caracteriza por la aparición de trombosis arterial o venosa, migraña o complicaciones del embarazo. Se plantea que los receptores de glicoproteína G en la superficie plaquetaria o la alteración en las señales intracelulares son los responsables de este síndrome. El diagnóstico se fundamenta en la demostración de la hiperagregabilidad mediante pruebas de agregometría. Para su tratamiento se utilizan antiagregantes plaquetarios como la aspirina. Si se detecta correctamente responde muy bien al tratamiento, disminuyendo la morbilidad y mortalidad relacionada con este síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Borges-Moreno Y. Enfermedad arterial coronaria y síndrome de plaquetas pegajosas. A propósito de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 2 Feb 2021]; 33(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/827>

2- 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[citado 2 Feb 2021];50(4):449-53. Disponible en:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/422999/&ved=2ahUKEwjfgJzcgsvyAhWjTTABHR3ADFWQFnoECAMQAQ&usq=AOvVaw2JI2tWWTLr43e205q-M5IA&cshid=1629768566051>

3-Holliday PL, Mammen EF, Gilroy J, Buday J, Barnhart M. Sticky Platelet syndrome and cerebral Infarction in young adults. Ninth International Joint Conference on Stroke and Cerebral Circulation; 2013[citado 2 Feb 2021]; Phoenix, AZ. Abstracts.

4-Andrews M, Monagle PT, Brooker L. Congenital Prothrombic disorders: presentation during infancy and childhood in thromboembolic complications during infancy and childhood. BC Decker Inc.; 2014 p. 59-62

5- Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA et al. Primary Thrombophilia in Mexico XII: Miscarriages Are More Frequent in People with Sticky Platelet Syndrome. Turk J Haematol. 2017;34(3):239-43 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544043>

6-Tofler GH, Brezinski D, Shafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, William SN, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med. 2017; 316(24):1514-8

7-Martínez Sánchez Lina María, Hernández Martínez Alejandro, Arango Martínez Alejandro. Trastornos plaquetarios hereditarios poco frecuentes: patología molecular y aspectos diagnósticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2021 [citado 4 feb 21] ; 37(1): e1230. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864

8-Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Argüelles GJ. Primary thrombophilia in México XII: Miscarriages are more frequent in people with sticky platelet syndrome. Turk J Haematol 2017[citado 4 feb 21]; 34(3):239-243. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC55>

9-Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ. Algunas reflexiones sobre el síndrome de plaquetas pegajosas en 2019. Hematol Méx. 2019;20(4):243-246. Disponible en: <https://revistadehematologia.org.mx/article/algunas-reflexiones-sobre-el-sindrome-de-plaquetas-pegajosas-en2019>

10-Guevara-Arismendy NM, Escobar-Gallo GE, Campuzano Maya G. Utilidad clínica de la agregometría plaquetaria. Medicina & laboratorio. 2012[citado 4 feb 21]; 18(7-8): 323

11- Díaz-García J, Venzor-castellanos JP, Zapata-Marín A, Flores-silva F. Síndrome de plaquetas pegajosas. Hosp Med Clin Manag. 2020; 13:35-8.

12-Sokol J, Skerenova M, Jedinakova Z, Simurda T, Skornova I, Stasko J, et al. Progress in the Understanding of Sticky Platelet Syndrome. Semin Thromb Hemost. 2017;43(1):8-13

13-Stanciakova L, Skerenova M, Holly P, Dobrotova M, Ivankova J, StaskoJ , Kubisz P. Genetic origin of the sticky platelet syndrome. Rev Hematol Mex. 2016; 17(2):139-143

14- Marisancén-Carrasquilla k, Jaramillo-Jaramillo LI. Síndrome de plaquetas pegajosas. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2018;34(4): 113-118

15- Sokol J, Skerenova M, Biringer K, Lasabova Z, Stasko J, Kubisz P. Genetic variations of the GP6 regulatory región in patients with sticky platelet síndrome and miscarriage. Expert Rev Hematol. 2015;8(6):863-9.

16 -agmur E, Frank RD, Neulen J, Floege J, Mühlfeld AS. Platelet Hyperaggregability is Highly Prevalent in Patients With Chronic Kidney Disease: An Underestimated Risk Indicator of Thromboembolic Events. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2015;21(2):132-8.

17- Rodríguez-Pérez I, Castillo-González D. El síndrome de las plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2011;27(3):384

18- Parra OI, Martínez AM, López MB. Diagnóstico y características del síndrome de plaquetas pegajosas. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2016; 63 (2): 60-66.

19-Sokol J, Skerenova M, Ivankova J, Simurda T, Stasko J. Association of Genetic Variability in Selected Genes in Patients with Deep Vein Thrombosis and Platelet Hyperaggregability. ClinApplThrombHemost. 2018;24(7):132.

20- Ten years' experience with the "sticky platelet syndrome" Clin Appl Thrombosis/Hemostasis. 2015;(1):66-72.