

Síndrome de las plaquetas pegajosas como marcador importante de trombosis en los pacientes con trombofilia

The sticky platelet syndrome. Important markers of thrombosis in patient with thrombophilia

Lic. Marlem Castañeda Travieso,^I Dra. Tania Isabel Carballo Treto,^I Dr. Wilfredo Torres Yibar,^I Dra. Kali Cepero LLauger,^I Lic. Marlenis Montero López,^I Lic. Xiomara Montero López,^I Lic. Nuris Ricardo Ricardo,^I Mileidys Jimenez Sosa,^I Dr. Obdulio González Hernández^{II}

^I Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "Cmdte. Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP), es una entidad que provoca trastornos en la agregación de las plaquetas caracterizados por incremento anormal (hiperagregabilidad plaquetaria) y tendencia a la ocurrencia de trombosis, enfermedad que provoca morbilidad y mortalidad.

Objetivo: caracterizar el comportamiento del síndrome de las plaquetas pegajosas como un marcador de trombogénesis en los pacientes con trombofilia y determinar la relación de este síndrome con la aparición y recurrencia de la enfermedad trombótica, asociado o no a otros marcadores de trombosis.

Métodos: la muestra quedó constituida por 63 pacientes atendidos en la Consulta de Trombofilia del Hospital "Hermanos Ameijeiras" y 66 sujetos de ambos sexos y edades inferiores a 45 años, supuestamente sanos, del banco de sangre del hospital, en el período comprendido entre febrero de 2013 y abril de 2014. Como parte del perfil trombofílico, se estudiaron las pruebas de hiperagregación plaquetaria por método de transmisión de luz, la antitrombina, las proteínas C y S y el anticoagulante lúpico, mediante estudios cromogénicos y coagulométricos. Las alteraciones genéticas: factor V Leiden y factor II G20210 A (PG20210A) se evaluaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados: existen diferencias significativas entre uno y otro sexo a favor del masculino para la aparición de la trombosis ($X^2= 0,512$ para $p= 0,004$). Predominó el color de piel blanco en el desarrollo de la enfermedad trombótica, hubo mayor número de pacientes con marcadores trombogénicos y combinaciones entre ellos

para esta etnia ($X^2= 92,5$ para $p= 0,000$). El marcador genético prevalente en pacientes con trombosis fue factor V Leiden. Al relacionar los diferentes marcadores trombogénicos en pacientes con trombosis y en sujetos no seleccionados se evidenció que existen diferencias significativas ($X^2=18,68$; $p=0,002$) entre la presencia de marcadores biológicos y la aparición de la enfermedad trombótica. El SPP tipo I fue el más frecuente en este estudio, seguido del tipo III y el tipo II (OR= 10,5; 7,1 y 2.5).

Conclusiones: existen diferencias significativas entre la presencia de marcadores biológicos y la aparición de la enfermedad trombótica. El SPP tipo I fue el más frecuente en este estudio.

Palabras clave: síndrome de las plaquetas pegajosas, hiperagregación plaquetaria, trombofilia.

ABSTRACT

Introduction: the sticky platelet syndrome is an entity that causes dysfunctions in the aggregation of the platelets characterized by their abnormal increase (platelet hiperaggregability) and tendency to the thrombosis occurrence, illness that causes morbidity and mortality.

Objective: to characterize the behaviour of the sticky platelet syndrome as a thrombus-genesis marker in the patients with thrombophilia and to determine the relationship of this syndrome with this illness appearance and recurrence associated or not to other thrombosis markers.

Methods: the sample consisted of 63 patients treated in the thrombophilia service at Hermanos Ameijeiras Hospital and 66 subjects of both genders, younger than 45 years age, supposedly healthy, from the hospital blood bank of from February 2013 to April 2014. As part of thrombophilic profile, the hyper-aggregation platelet tests were studied by light transmission method, antithrombin, protein C and S, and the lupus anticoagulant, using chromogenic and coagulometric studies. Genetic alterations: factor V Leiden and factor II G20210A A (PG20210A) were assessed by polymerase chain reaction.

Results: there are significant differences between the genders in favour of men for the occurrence of thrombosis ($X^2= 0.512$ $p = 0.004$). White skin colour predominated to develop thrombotic disease, there were more patients with thrombogenic markers and combinations between them to this ethnic group ($X^2= 92.5$; $p = 0.000$). The prevalent genetic marker in patients with factor V Leiden was thrombosis. Significant differences ($X^2= 18.68$; $p= 0.002$) are showed between the presence of biomarkers and development of thrombotic disease when linking the different thrombogenic markers in patients with thrombosis and in unselected subjects. SPP type I was the most frequent in this study, followed by type III and type II. (OR= 10.5, 7.1 and 2.5).

Conclusions: there are significant differences between the presence of biomarkers and development of thrombotic disease. The sticky platelet syndrome type I was the most frequent in this study.

Key words: sticky platelet syndrome, platelet hiperaggregability, trombophilia.

INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de la trombosis fue postulada desde el siglo XIX (1860) en la tríada de Virchow¹ que incluía como principales factores o causas: daño en la pared vascular, alteraciones en el flujo de sangre y activación de la coagulación (hipercoagulabilidad). Actualmente, este concepto parece casi profético porque a más de 2 siglos conserva su vigencia por la importancia y la etiología multifactorial y poligénica de cada uno de sus componentes.²⁻⁶

Hoy se conoce que los mecanismos anticoagulantes regulatorios actúan para neutralizar los procesos procoagulantes en la vasculatura y que una excesiva activación de la coagulación o inhibición de los mecanismos anticoagulantes llevan a un estado de hipercoagulabilidad y trombosis.⁷

Las afectaciones más frecuentes de la hemostasia en la práctica clínica son las trombosis, son una causa importante de morbilidad y mortalidad, por lo que se han convertido en un serio problema de salud al nivel mundial. Es la causa de muerte más común en muchos países incluyendo Estados Unidos y Europa. Por el desarrollo logrado en la Salud Pública y los índices alcanzados, Cuba se encuentra entre los países desarrollados en el estudio de la enfermedad tromboembólica, porque también en nuestro país constituye un problema de salud.

Hablamos de trombofilia cuando existe alteración en el sistema de la hemostasia, que predispone a la trombosis y es primaria cuando se repite al nivel familiar (hereditaria) o secundaria, cuando se asocia a un factor de riesgo adquirido, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a otra enfermedad de base.⁸⁻¹⁰

Las plaquetas son células con una extraordinaria complejidad estructural y bioquímica que se expresa en la gran variedad de funciones que desempeñan. Cuando hay alteraciones en la integridad del endotelio vascular o en la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo, las plaquetas se "activan" con lo cual desempeñan un papel esencial en las respuestas a lesiones vasculares y formación de trombos. Se adhieren a diferentes superficies (adhesión plaquetaria), cambian su forma emitiendo pseudópodos, secretan el contenido de sus gránulos (reacción de liberación), se unen una a otras (agregación plaquetaria) y alteran su superficie de manera que facilitan las reacciones de coagulación (actividad procoagulante). La adhesión y agregación plaquetaria están mediadas por receptores de membrana como las glicoproteínas: GPIIb/IIIa (receptor para fibrinógeno, FVW, fibronectina, vitronectina y trombospondina), GP Ia/IIa y GP VI (receptoras para colágeno), GP Ib/IX/V (receptor para FVW).^{9,10} El síndrome de las plaquetas pegajosas (SPP), es una entidad que supone trastornos en la agregabilidad de las plaquetas caracterizados por incremento anormal de dichas plaquetas (hiperagregabilidad plaquetaria) y tendencia a la ocurrencia de fenómenos vasoclusivos, arteriales y venosos.¹¹⁻¹⁸

El SPP se considera de causa congénita con un patrón de herencia autosómica dominante, se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie.¹¹ Se han estudiado varios polimorfismos, al nivel de estos receptores, que conducen a una hiperagregabilidad plaquetaria en los pacientes que los portan. El SPP se caracteriza por hiperagregabilidad de las plaquetas con ADP y/o con epinefrina a diferentes concentraciones y su existencia solo puede definirse con las pruebas de agregación plaquetarias convencionales.¹⁷⁻²⁰ Describir esa sigla.

Hasta la fecha se han reconocido como las principales causas de trombofilia hereditaria: las deficiencias de antitrombina, de proteína C y proteína S, la resistencia a la proteína C activada, el Síndrome de las plaquetas pegajosas, el factor V Leiden, la mutación G20210 A del gen de la protrombina (PG20210A). Un factor adquirido que habitualmente se explora en el estudio de laboratorio, junto a los anteriores, es la presencia de anticoagulante lúpico.¹⁹ Las causas mencionadas corresponden aproximadamente a 40 %-60 % de las causas de trombofilia. Varias de ellas han sido reconocidas sólo en los últimos años, por lo que se presume que nuevos factores hereditarios de riesgo se sumarán en el futuro.¹⁷

Desde el año 1998, se viene considerando el SPP como la segunda causa dentro de los problemas hereditarios relacionados con fenómenos trombóticos, después de la resistencia a la proteína C activada y parece corresponder a la principal causa de trombosis arteriales.^{21,22} Hoy se conoce que su presencia está relacionada con fenómenos trombóticos arteriales y venosos y se cree que el defecto específico puede estar localizado en los receptores de la superficie plaquetaria (polimorfismos genéticos al nivel de estos receptores).^{23,24}

METODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo sobre el comportamiento de los marcadores de trombogénesis a una muestra de 63 pacientes de la Consulta de Trombofilia del Hospital "Hermanos Ameijeiras" y 66 sujetos supuestamente sanos del banco de sangre del hospital, en el período comprendido entre febrero de 2013 y abril de 2014. Para la obtención de la muestra se realizó un muestreo aleatorio simple. Se incluyeron pacientes con: trombosis antes de los 45 años, historia familiar de trombosis, trombosis recurrente, trombosis en sitios anatómicos inusuales, resistencia a la terapia antitrombótica convencional y/o pérdidas recurrentes de embarazo.

Se estudiaron variables cuantitativas como: sexo, raza, trombosis venosa (TV), trombosis arterial (TA). Como parte del perfil trombofílico, se estudiaron Las pruebas de hiperagregación plaquetaria (SPP): se realizaron, por agregación plaquetaria convencional, por método turbidimétrico, los estudios de las proteínas C y S (PC y PS) se realizaron por el método coagulométrico, con plasma pobre en plaquetas (PPP) en un coagulómetro automatizado STA Compact. La determinación de antitrombina (AT) se realizó por ensayo cromogénico para la actividad funcional, utilizando PPP en el mismo equipo que las determinaciones anteriores. El anticoagulante lúpico (AL) se determinó también con PPP en un coagulómetro semiautomatizado ST4. La mutación del gen del factor V Leiden (FVL) y la protrombina G20210A se evaluaron por método genético basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los estudios se realizaron según los métodos de laboratorios utilizados y recomendados para el diagnóstico de trombofilia, utilizando sus respectivos juegos de reactivos. Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa de procesamiento de datos SPSS 11.5. El análisis estadístico fue realizado utilizando la prueba del chi-cuadrado de Pearson, las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de p fue < 0,05.

Cuando relacionamos variables comparándolas en 2 grupos, sanos y enfermos, utilizamos el estadígrafo OR (oportunidad de riesgo) que nos permite ver cuánto es más probable la aparición de determinada situación en un grupo respecto al otro. De la misma forma se trabajó para una confianza de 95 %, prefiriéndose un error máximo alfa de 0,05.

Valores de referencia para los diferentes marcadores de trombosis

STA-Staclot Protein C: 98-132 %.

STA-Staclot Protein S: 76-106 %.

STA- Stachrom AT III: 94-126 %.

STA-Neoplastine CI Plus: 11,5-15,5 seg.

STA- C.K. Prest: 524-32 seg.

PTT-LA: 31,4 – 43,4.

Anticoagulante lúpico: no presenta.

FVL: no presenta la mutación.

FII 20210 A: no presenta la mutación.

SPP:

Epin 11 μmol 39-80 %.

Epin1,1 μmol 15-27 %.

Epin 0,55 μmol 9-20 %.

ADP 2,34 μmol 7,5-55 %.

ADP 1,17 μmol 2-36 %.

ADP 0,58 μmol 0-12 %.

RESULTADOS

Se observan diferencias entre las diferentes etnias, con un predominio de la raza blanca para ambos sexos ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados, según sexo y color de la piel

Sexo		Masculino		Femenino	
		Pacientes	%	Pacientes	%
Color de la piel	Blanco	28	71,80	16	66,7
	Mestizo	6	15,38	5	20,8
	Negro	5	12,82	3	12,5
Total de pacientes		39	100	24	100

Al aplicar el test estadístico Ji-cuadrado se muestra que existen diferencias significativas entre uno y otro sexo a favor del masculino para la aparición de la trombosis ($X^2= 0,512$ para $p= 0,004$). El test estadístico aplicado muestra diferencias significativas en cuanto a las etnias ($X^2= 92,5$ para $p= 0,000$), predominando los eventos trombóticos en pacientes de la raza blanca.

Al analizar los resultados presentados en la tabla 2 observamos 2 grupos de estudio y su relación con el SPP, 63 pacientes con trombosis, 40 de sexo masculino y 23 del femenino y 66 sujetos supuestamente sanos, 46 del sexo masculino y 20 del femenino. De los pacientes con trombosis, 25 (39,7 %) presentaron el SPP (hiperagregabilidad plaquetaria tipo I, 6 pacientes (9,5 %) presentan el SPP tipo II y 17 pacientes (26,8 %), SPP tipo III; el tipo I fue el más frecuente en el grupo de pacientes estudiados (Fig.), mayor para el sexo femenino, donde 19 pacientes (30,2 %) presentaron este tipo y solamente 6 pacientes del sexo masculino (9,5 %).

Tabla 2. Relación entre el síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con trombosis y en sujetos no seleccionados, según sexo

SPP	Pacientes				Sujetos supuestamente sanos			
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino	
Tipo	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	19	30,2	6	9,5	0	0	1	1,5
II	5	7,9	1	1,6	0	0	0	0
III	8	12,7	9	14,3	0	0	0	0
Normal	8	12,7	7	11,1	46	69,7	19	28,7
Total	40	63,5	23	36,5	46	69,7	20	30,3

SPP: síndrome de plaquetas pegajosas.

$x^2= 68,2$. $p= 0,000$. Tipo I. OR= 10,5. Tipo II. OR= 2,5.
Tipo III. OR= 7,1.

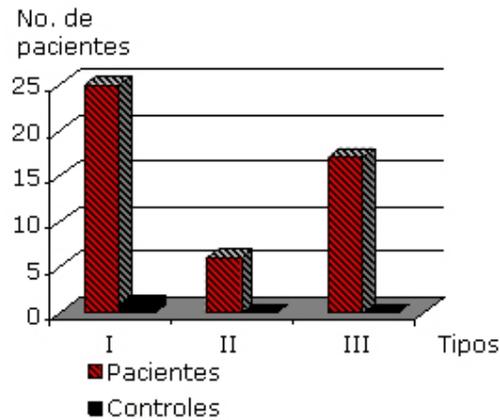


Fig. Relación entre el síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con trombosis y en sujetos no seleccionados.

De los 63 pacientes estudiados 48 (76,2 %) presentaron el SPP y solamente 15 (23,8 %) no presentaron este síndrome, los resultados de la agregación plaquetaria fueron normales. De los sujetos supuestamente sanos estudiados solamente uno presentó el SPP, en el resto, los resultados de agregación plaquetaria fueron normales.

Como se observa en la [tabla 3](#), es mayor el número de pacientes con trombosis, portadores del SPP, sin asociaciones a otros marcadores trombofílicos primarios. Existen diferencias significativas entre los pacientes con trombosis, portadores del SPP sin asociaciones a otro marcador y con asociaciones, es más probable su presencia sin asociaciones a otros marcadores de trombogénesis ($\chi^2= 8,9$ y $p= 0,002$).

Tabla 3. Pacientes con el síndrome de plaquetas pegajosas con trombosis venosa y trombosis arterial, asociados o no a otras trombofilias primarias

Trombofilias primarias	Pacientes con SPP			
	TV		TA	
	No.	%	No.	%
Sin asociaciones	28	71,8	18	75
Con asociaciones	11	28,2	6	25
Total	39	100	24	100

TV: trombosis venosa. TA: trombosis arterial.

$$\chi^2= 8,9. \quad p= 0,002.$$

De los 11 pacientes con TV, portadores de este síndrome, las asociaciones a otras trombofilias primarias encontradas, fueron 5 pacientes con FVL. En el caso de los 6 pacientes con TA que presentan el SPP combinados con otros marcadores trombogénicos, la asociación fue con el FVL ([tabla 4](#)).

Tabla 4. Relación entre pacientes portadores del síndrome de plaquetas pegajosas y otros marcadores biológicos en complicaciones trombóticas

Tipo de marcador	Pacientes con TV y SPP asociado a marcadores de trombosis		Pacientes con TA y SPP asociado a marcadores de trombosis	
	No.	%	No.	%
FVL	5	45,4	6	100
AT	3	27,3	0	0
PC	2	18,2	0	0
PS	1	9,1	0	0
Total	11	100	6	100

TV: trombosis venosa. TA: trombosis arterial. SPP: síndrome de plaquetas pegajosas. FVL: factor V Leiden. AT: antitrombina. PC: proteínas C.

DISCUSIÓN

El Dr. *Wilfredo Torres* señaló que en la composición genética del cubano es determinante la presencia de genes españoles y africanos. Además de la presencia de ambas influencias en los mulatos, en los blancos existe una presencia del 13 % al 35,6 % de genes africanos y en los negros una presencia del 4,5 % al 8,3 % de genes españoles.²⁵ Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con estudios epidemiológicos que han resaltado las diferencias en la incidencia de complicaciones trombóticas, entre los diferentes grupos étnicos, como los caucásicos y africanos americanos que tienen una incidencia significativamente más alta que hispánicos, asiáticos o isleños de pacífico.^{26,27}

La literatura mundial reporta resultados controversiales con respecto a la incidencia de esta afección en los sexos, se ha reportado mayor frecuencia en hombres que en mujeres,²⁷ con lo cual coinciden los resultados de este trabajo. Los hallazgos del estudio desarrollado por *Agredo*,²⁸ muestran mayor frecuencia en mujeres (55 %) que en hombres (45 %), resultados similares se encontraron en un estudio venezolano de trombosis venosa profunda en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" donde se encontró que el 59,5 % de los pacientes fueron mujeres y el 40,5 %, hombres.²⁹ En estudios desarrollados por otros autores³⁰⁻³² se plantea que esta enfermedad afecta a ambos sexos por igual. Sin embargo, la verdadera incidencia de la enfermedad trombótica es difícil de establecer para los sexos porque es una enfermedad multifactorial, donde confluyen una serie de factores genéticos, ambientales y asociaciones entre ellos, para el desarrollo de esta enfermedad y dependiendo de la confluencia de los factores referidos en cada sexo así será su mayor o menor incidencia.

En la literatura revisada, en general, no se hace distinción entre los tipos de SPP, se reporta la presencia de este síndrome en pacientes con trombosis de forma general.³³⁻³⁶ En un trabajo desarrollado por *Ruiz Argüelles* y su grupo, se seleccionaron 100 pacientes con trombosis, 29 hombres y 71 mujeres, y encontraron el SPP en 57 sujetos, identificaron 36 casos (63 %) del tipo I, 7 (12 %) del tipo II y 14 (25 %) del tipo III.¹⁷ Solamente un reporte de trabajo de la literatura consultada marca la prevalencia del SPP tipo II para pacientes con TA.³⁷

Al analizar los resultados estadísticos OR y X^2 expuestos en la tabla 2, observamos que:

- Existen diferencias significativas entre los diferentes tipos de hiperagregación plaquetaria a favor del tipo I.
- Es 10,5 veces más probable el tipo I en los pacientes con trombosis que en los sujetos supuestamente sanos.
- Es 2,5 veces más probable el tipo II en los pacientes con trombosis que en los sujetos supuestamente sanos.
- Es 7,1 veces más probable el tipo III en los pacientes con trombosis que en sujetos supuestamente sanos.

Se halla que existen diferencias significativas en cuanto a la aparición del SPP en los pacientes con trombosis, que es más probable en los pacientes con trombosis, no en los sujetos supuestamente sanos: ($x^2= 68,2$ y $p= 0,000$).

En 1986, los doctores *Melvyn Rubenfire* y *Eberhard F. Mammen* con sus colaboradores, encontraron hiperagregabilidad plaquetaria en pruebas realizadas con ADP y epinefrina, las cuales resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en comparación con la realizada en 73 controles.³⁸ Este estudio confirmó la importancia clínica del SPP.

En 1988, el Dr. *Eberhard F. Mammen* y sus colaboradores, publican un estudio en 54 pacientes con accidentes isquémicos cerebro vasculares sin factores asociados, en el que encontraron hiperagregabilidad plaquetaria, que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en comparación con los controles.³⁹ Otros trabajos recientes confirman estos resultados^{17,22,34} con los cuales coinciden los del presente estudio.

El SPP, asociado o no a otros marcadores trombofílicos, ha sido un tema controversial en la literatura, algunos investigadores han señalado que se encuentra asociado a otras trombofilias, por lo que pudiera ser una consecuencia de estas.³⁹ En 1995, el doctor *Mammen*, publicó un artículo sobre 10 años de experiencia en el síndrome de plaqueta pegajosa, identificado en más de 200 pacientes jóvenes entre 5 y 45 años y sus familias, quienes presentaban trombosis arteriales y venosas, mayoritariamente sin factores asociados. Todos presentaban hiperagregabilidad con ADP y/o epinefrina.⁴⁰

Numerosos trabajos refieren la presencia de este síndrome en pacientes que no tienen asociada ninguna otra trombofilia y que tienen trombosis arteriales y venosas.^{18,22,37} Los resultados presentados coinciden con estos criterios. Algunos autores plantean que afecciones como la diabetes mellitus, fibrosis quística, síndrome nefrítico y anorexia nerviosa, aterosclerosis y síndrome antifosfolípidos

(SAF) provocan una sobreactivación plaquetaria, aumentando la agregación plaquetaria, como se ha señalado en la literatura,⁴¹ sin embargo, esta situación se solucionó excluyendo del estudio los sujetos que padecían estas afecciones, así como aquellos con factores de riesgo aterogénicos que incrementan la agregación plaquetaria.

En los cuadros agudos de trombosis arteriales o venosas se han encontrado fenómenos de hiperagregabilidad los cuales podrían ser consecuencia de la activación del sistema hemostático, por lo que los estudios del perfil trombofílico no se deben realizar durante la fase aguda.

Debe tomarse en cuenta que la investigación del síndrome debe realizarse sin que el paciente haya ingerido fármacos que inhiban la agregación plaquetaria en los últimos 10 días, porque pueden obtenerse resultados falsos negativos. Hemos señalado que su existencia solo puede definirse con las pruebas de agregación plaquetaria convencionales y para ello ha sido importante descartar que se trate de una casualidad de laboratorio.

Los argumentos que rechazan esta posibilidad son:

1. Los pacientes a los que se les hace la prueba de manera repetida muestran la misma alteración.
2. Estas alteraciones desaparecen cuando el paciente ingiere aspirina y reaparecen cuando la suspenden.
3. Se ha encontrado un patrón autosómico dominante hereditario.
4. Las alteraciones de laboratorio se reproducen empleando diversos tipos de agregómetros.
5. Varios investigadores en diversas partes del mundo han encontrado las mismas alteraciones.⁴²

CONCLUSIONES

- La presencia del SPP es más frecuentes en la raza blanca para el sexo masculino y está asociado con la aparición de complicaciones trombóticas.
- El estudio del SPP es un marcador importante en los pacientes con trombosis, fundamentalmente, en aquellos que no tienen ningún marcador asociado.
- La asociación más frecuente fue el SPP asociado al FVL.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virchow RLK. Cellular pathology as based upon physiological and pathohistology. American. 1860;(7):236-40.

2. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. UTMJ. 2004;81:166-71.
3. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008;143(2):180-90.
4. Ageno W, Dentali F. Venous thromboembolism and arterial thromboembolism. Many similarities, far beyond thrombosis per se. Thromb Haemost. 2008;100:181-3.
5. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Thromb Haemost. 2008;112(1):19-27.
6. Kurnik D, Lubetsky A. Genetic variants and risk for venous thromboembolic events: Summing up the evidence. Thromb Haemost. 2009;102:183-4.
7. Torres IW, Colina RA. Trombofilias. Cap. 30. En: Suardías Parera JH, Cruz Rodríguez CL, Colina Rodríguez AJ, Alerm González A, Alfonso Valdés MA. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. Pp. 30: 349-61.
8. Agutter PS. The Aetiology of Deep Venous Thrombosis: A Critical, Historical and Epistemological Survey. Berlin: Springer; 2008. Pp. 84-6.
9. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina R. Inherited thrombophilia. Part. 1. Thromb Haemost. 1996;76:651-2.
10. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. Circulation. 2008;107:1-22.
11. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. Blood Rev. 2009;23:177-89.
12. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:1920-7.
13. Jennings KL. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thromb Haemost. 2009;102:248-57.
14. Graham GJ, Ren Q, Dilks JR, Blair P. Endobrevin/VAMP-8-dependent dense granule release mediates thrombus formation *in vivo*. Blood. 2009;114:1083-90.
15. Italiano JE, Richardson JL, Patel-HS. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. Blood. 2008;111:1227-33.
16. Walter H, Kahr A. Granules and thrombus formation. Blood. 2009;114(5):932-3.
17. Ruiz-Argüelles GJ. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. Med Univer. 2007;9(34):13-9.

18. Parra OI, Estrada GRA, Ruiz AGJ. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria*. 2007;9(34):20-3.
19. Lim W. Antiphospholipid antibody syndrome. *Hematology*. 2009;7(21):2333-9.
20. Sharathkumar AA, Shapiro AD. Trastornos de la función plaquetaria. *World Federation of Hemophilia*. 2008;5(1):1-22.
21. Bojalian MO. Sticky platelet syndrome: an unusual presentation of arterial ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2010 Jul;24(5):691-6.
22. Andersen J. Sticky platelet syndrome. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006 Jun;4(6):432-4.
23. Kunicki TJ, Nugent DJ. The influence of platelet glycoprotein polymorphisms on receptor function and risk for thrombosis. *Vox Sang*. 2002;83(Sup 1):85-90.
24. Sucker C. Are prothrombotic variants of platelet glycoprotein receptor polymorphisms involved in the pathogenesis of thrombotic microangiopathies? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009;15(4):402-7.
25. Torres YW. Trombofilia hereditaria en Cuba. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología*. 2009;25(Supl):89-112.
26. Ariyaratnam R. Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a metaanalysis of eight genes involving approximately 32,500 individuals. *PLoS Med*. 2007;4:131.
27. Kyrle A, Eichinger S. Deep Vein Thrombosis. *Lancet*. 2005;36(9465):1163-78.
28. Agredo DK. Caracterización y manejo del paciente con sospecha de trombosis venosa profunda en una clínica de segundo nivel de Popayán, Cauca. Popayán, Colombia: Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca; 2007. p. 1-8.
29. Molero LS, Guzmán FJ, Rodríguez O. Trombosis venosa profunda en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". *VITAE Academia Biomédica*. 2005;(24):155-68.
30. Anderson FA. A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med*. 2005;151:933-8.
31. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med*. 2006;6(41):5-29.
32. Nieto AJ, Ruiz RMD. Tromboembolia pulmonar. Luces y sombras. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:229-32.
33. Colaizzo D. Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings. *J Med Genet*. 2007;44:412-6.

34. Mears KA, Van Stavern GP. Bilateral simultaneous anterior ischaemic optic neuropathy associated with Sticky Platelet Syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(7):885-913.
35. Randhawa S, Van Stavern GP. Sticky platelet syndrome and anterior ischaemic optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35(8):779-81.
36. Mühlfeld AS, Ketteler M, Schwamborn K, Eitner F. Sticky platelet syndrome: an underrecognized cause of graft dysfunction and thromboembolic complications in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(7):1865-8.
37. Sand M, Mann B, Bechara FG. Sticky platelet syndrome type II presenting with arterial microemboli in the fingers. *Thromb Res.* 2009;124(2):244.
38. Rubenfire M, Blevins RD, Barnhart M, Housholder S, Selik N, Mammen EF. Platelet Hyperaggregability in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1986;57:657-60.
39. Mammen EF, Barnhart MI, Selik NR, Gilroy J. Sticky Platelet Syndrome: A congenital platelet abnormality predisposing to thrombosis? *Folia Haematol (Leipzig).* 1988;8(1):115:361-5.
40. Lazo LA. Síndrome de las plaquetas pegajosas. *Rev Invest Clín.* 2004;56(1):103-4.
41. Traipe CL. Determinación de factores trombofílicos en pacientes con trombosis venosas retinianas. *Rev Méd Chile.* 2005;133:167-74.
42. Nuñez Martínez ME. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med (Mex).* 2011;56(1):5-10.

Recibido: 28 de julio de 2014.

Aceptado: 23 de octubre de 2014.

Lic. *Marlem Castañeda Travieso*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10300.