

Síndrome de plaquetas pegajosas

Sticky platelet syndrome

Kelly Marisancén Carrasquilla^{1*}
Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo¹

¹ Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín. Colombia.

* Dirección electrónica: marisancen@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las trombofilias son condiciones que se presentan cuando existe una alteración en la fisiología normal del proceso hemostático, estas patologías son una importante causa de eventos tromboembólicos que tienen una repercusión clínica notoria en el estado de salud del paciente. El síndrome de plaquetas pegajosas es una enfermedad procoagulante autosómica dominante que se caracteriza por la agregación anormal de plaquetas como respuesta a diferentes sustancias.

Objetivo: Realizar una breve revisión de la literatura que aborde los aspectos generales del síndrome de plaquetas pegajosas y ofrezca al lector una actualización en el tema.

Métodos: Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo, PubMed, ScienceDirect y Lilacs.

Conclusión: El síndrome de plaquetas pegajosas es una causa importante de trombosis no explicada, y a pesar de ser una condición que amenaza la vida del paciente, no ha sido ampliamente estudiada en la literatura científica y es una entidad desconocida por gran parte del personal de la salud.

Palabras clave: Hematología; enfermedades hematológicas; plaquetas; coagulación sanguínea.

ABSTRACT

Introduction: Thrombophilias are conditions that occur when there is an alteration in the normal physiology of the hemostatic process. These pathologies are an important cause of thromboembolic events that have a notorious clinical impact on the health status of the patient. The sticky platelet syndrome is an autosomal dominant procoagulant disease characterized by the abnormal aggregation of platelets as a response to different substances.

Objective: To conduct a brief review of the literature addressing the general aspects of the sticky platelet syndrome and offering the reader an update on the subject.

Methods: A literature search was carried out in the databases *Scielo*, *PubMed*, *Science Direct* and *Lilacs*.

Conclusion: The sticky platelet syndrome is an important cause of unexplained thrombosis, and although it is a life-threatening condition, it has not been widely studied in the scientific literature and is an entity still unknown to many health care personnel.

Keywords: Hematology; hematologic diseases; platelets; blood coagulation.

Recibido: 25/10/17

Aprobado: 18/04/18

INTRODUCCIÓN

Las trombofilias son condiciones que se presentan cuando existe una alteración en la fisiología normal de la hemostasia, las cuales desencadenan un proceso trombótico.⁽¹⁾ Dichas patologías pueden ser primarias cuando tiene un carácter hereditario, no obstante son patologías raras, o secundarias si se asocian a un factor de riesgo adquirido, generalmente asociado a otra enfermedad, que puede ser transitorio o permanente.^(1,2)

Los eventos tromboembólicos se originan principalmente por defectos en las proteínas plasmáticas y plaquetas, estos sucesos se presentan cuando a causa de estos defectos se producen alteraciones en la integridad del endotelio vascular o en el flujo sanguíneo, produciendo una activación de las plaquetas con la consecuente formación de trombos.^(1,3) A esta activación le sigue el proceso de adhesión, que consiste en la adherencia de las plaquetas a las diferentes superficies a través de unos pseudópodos y la liberación del contenido de sus gránulos, terminando en la agregación entre las diferentes plaquetas y otras moléculas.⁽¹⁾

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo, PubMed, ScienceDirect y Lilacs, mediante las palabras clave previamente definidas, la búsqueda se realizó en español e inglés, se seleccionaron 30 artículos entre el periodo 2011 a 2017 principalmente.

DESARROLLO

En el año 1983, *Holliday y otros* describieron un síndrome que se relacionaba con infarto cerebral en adultos jóvenes, al cual nombraron síndrome de la plaqueta pegajosa, sin embargo, la importancia clínica de esta enfermedad comenzó a hacerse notoria un año después, cuando *Mammen y otros* publicaron un estudio que confirmó la hiperagregabilidad de plaquetas asociada a dolor precordial con arterias coronarias normales.⁽⁴⁾ Hacia 1995, un nuevo estudio fue llevado a cabo, el cual incluyó más de 200 pacientes entre 5 y 45 años con trombosis, principalmente de origen arterial y venoso sin otros factores asociados, los cuales presentaban una hiperagregación frente a algunas sustancias endógenas.⁽⁴⁾

El síndrome de plaquetas pegajosas (SPS-sticky platelet syndrome) es una enfermedad procoagulante autosómica dominante que se caracteriza por la agregación anormal (hiperagregación) de plaquetas en respuesta a epinefrina o adenosín fosfato (ADP).^(3,5-7)

La hiperagregación plaquetaria puede llevar a oclusiones vasculares transitorias o permanentes, sean arteriales, capilares o venosas, debido a esto el SPS se ha posicionado como un factor favorecedor de infarto agudo al miocardio (IAM), accidente isquémico transitorio (AIT), neuropatía óptica isquémica, trombosis venosa, entre otros.^(3,8,9) Es por esto que dicha entidad debe ser considerada en pacientes con trombosis de origen desconocido.⁽¹⁰⁾

Sokol y otros. proponen una nueva definición para la cual tienen en cuenta que este síndrome consiste en un conjunto de signos clínicos y hallazgos de laboratorio, por lo 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 los agonistas ya mencionados.⁽¹¹⁾

Epidemiología

El SPS 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.⁽³⁾ 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; sin embargo, se estima que aproximadamente el 21 % de los eventos arteriales y 13,2 % de los venosos de origen desconocido corresponden a esta patología.^(2,12)

Desde la década de los 90`s se ha considerado el SPS como la segunda causa dentro de los trastornos trombóticos de carácter hereditario, en primer lugar se encuentra la resistencia a la proteína C activada.⁽¹⁾ En algunos países, como México, es la trombofilia más frecuente, los estudios realizados establecen que alrededor del 50 % de los pacientes con trombosis de vasos retinianos padecen SPS, al igual que 30 % de los AIT, 20 % de los IAM y 15 % de las pérdidas fetales recurrentes.⁽⁹⁾

Este síndrome no suele presentarse de forma aislada, sino que por el contrario, se ha observado que la mayoría de pacientes presentan dos o más alteraciones asociadas a trombofilia, específicamente, entre un 33 % a un 83 % oscila la frecuencia de pacientes que presentan SPS asociado a otras condiciones protrombóticas congénitas.^(10,13,14) 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.^(1,15)

Respecto a los tipos de SPS, en múltiples estudios se ha evidenciado un predominio del tipo I, seguido del tipo III y posteriormente el tipo II.^(1,13)

Etiología

A pesar de que la etiología del SPS aún no se ha descifrado completamente, se considera que es un trastorno congénito, con un patrón de herencia autosómico dominante.⁽²⁾ La ocurrencia familiar ya se ha establecido, sin embargo, se han estudiado múltiples polimorfismos a nivel de los receptores de la superficie plaquetaria con el fin de esclarecer la causa genética específica.^(1,2)

La etiología no se limita a la parte genética, sino que es multifactorial, donde intervienen también factores ambientales.⁽¹¹⁾ Se han reportado factores de riesgo para SPS como el estrés, el uso de anticonceptivos orales, infecciones y el diagnóstico de otro estado trombofílico.^(16,17)

Fisiopatología

Las plaquetas son células enucleadas producidas en la médula ósea que tienen un rol fundamental en los procesos de hemostasia, inflamación e integridad vascular.^(18,19) Circulan en la sangre en su forma no activada, pero al activarse, interactúan tanto con otras plaquetas como con otras células.⁽¹⁹⁾ Generalmente, las trombosis arteriales son secundarias a una lesión endotelial, pero en el caso del SPS, las plaquetas son "hiperactivas", lo que puede explicar la presencia de trombosis sin lesión previa.⁽²⁰⁾

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.⁽³⁾ 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.⁽³⁾

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 SPS variabilidad del gen GP6 que se encuentra localizado en el cromosoma 19; 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.⁽²¹⁻²³⁾ 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.⁽²¹⁾ Asimismo, la variabilidad gen GP6 se ha asociado al riesgo de aborto recurrente.⁽²²⁾

El hecho de que se encuentren plaquetas activadas en pacientes con SPS 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.⁽²⁾

Se ha considerado que la hiperactivación es secundaria a la liberación de dos moléculas: ADP y epinefrina.^(12,24) El ADP es un activador importante de plaquetas y actúa como un cofactor de la agregación plaquetaria.^(18,19) 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.^(18,19) 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.⁽¹⁹⁾

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.⁽²⁾

Manifestaciones clínicas

Dentro del espectro de manifestaciones clínicas del SPS, se destacan los eventos de tipo arterial, siendo estos la manifestación más frecuente.⁽¹²⁾ De igual manera, se ha asociado a IAM, eventos anginosos, AIT, migraña con aura, trombosis retiniana y trombosis venosa recurrente.^(11,25)

Estas manifestaciones suelen presentarse en las horas de la mañana, y la población principalmente afectada son pacientes jóvenes menores de 45 años, con múltiples alteraciones de la coagulación y que cursan con trombosis en sitios inusuales.^(13,25)

En las mujeres embarazadas, la presencia del SPS se relaciona con complicaciones obstétricas, dentro de las cuales se encuentran el síndrome de muerte fetal intrauterina, abortos espontáneos principalmente en el primer trimestre, abortos recurrentes, restricción del crecimiento intrauterino, alteración de la vascularización de la placenta, trombosis retiniana, y fenómenos de trombosis periférica tanto arteriales como venosas.^(11,15,17,26)

La mayoría de episodios se presentan durante periodos de estrés, por lo que es preciso indagar respecto a la situación emocional actual.^(22,27) En pacientes que se encuentran bajo terapia de anticoagulación oral, y presentan un evento trombótico, no se debe descartar la presencia de SPS, si no por el contrario incluir éste síndrome dentro de los posibles diagnósticos, ya que es frecuente que se presenten recurrencias.^(13,15,25)

Los procedimientos quirúrgicos pueden actuar como estimuladores en pacientes sin diagnóstico previo, puesto que incrementan la liberación de catecolaminas y podrían producir eventos trombóticos.⁽²⁸⁾

Diagnóstico

El enfoque principal del diagnóstico es demostrar la hiperagregabilidad plaquetaria, a través de la medición con un agregómetro.⁽⁹⁾ El objetivo es comprobar la hipersensibilidad de las plaquetas al ADP y la epinefrina.⁽²⁵⁾ Los valores normales de agregación plaquetaria se encuentran entre el percentil 10 y 90.⁽¹⁰⁾

Además de la demostración de la hiperagregabilidad plaquetaria, la historia de trombosis es un criterio fundamental para establecer el diagnóstico, así mismo, la respuesta hiperagregable frente a dos o más de los agonistas confirma el diagnóstico (tabla).⁽¹⁰⁾

Tabla. Criterios diagnósticos de SPS

Diagnóstico probable
Hiperagregabilidad sólo con una concentración y un reactivo asociado a historia de trombosis
Diagnóstico confirmado
Historia de trombosis más: 1. Hiperagregabilidad con dos concentraciones y dos reactivos diferentes. 2. Hiperagregabilidad a una concentración con dos reactivos diferentes. 3. Alteración en una sola concentración y con un reactivo en dos ocasiones.

Adaptado de: Parra I.⁹

La agregometría puede arrojar tres resultados potenciales que permiten clasificar al SPS en tres tipos:⁽³⁾

- Tipo I: agregación incrementada potenciada por ambos inductores.
- Tipo II: agregación incrementada por epinefrina.
- Tipo III: agregación incrementada por ADP.

La agregometría de transmisión de luz es el patrón oro para las prueba de agregación plaquetaria; se emplea un espectrofotómetro de longitud de onda fija, el cual dirige un haz de luz infrarrojo a través de dos cubetas, en una de estas la muestra que se desea evaluar y en la otra plasma pobre en plaquetas; esta luz es medida mediante fotodiodos.^(11,29) Se le adiciona a la muestra un agonista que busca inducir la agregación plaquetaria, el cual produce cambios en la transmisión de luz que se grafican y se analizan, estableciendo así la función plaquetaria.⁽²⁹⁾ La agregación plaquetaria es expresada posteriormente en porcentaje de transmisión de luz, donde un 0 % representa ausencia de agregación y un 100 % indica una agregación completa.^(15,25)

Las pruebas se realizan en plasma rico en plaquetas y tanto para el ADP como para la epinefrina, se emplean tres concentraciones diferentes de cada uno de ellos. Se espera que en un paciente normal, al diluir la concentración de los agonistas disminuya igualmente la agregación, sin embargo, esto no sucede en un paciente con SPS ya que a pesar de que disminuye la concentración, las curvas de agregación plaquetaria persisten elevadas.⁽⁹⁾

Para evitar falsos negativos, las pruebas deben practicarse sin que el paciente haya consumido medicamentos que inhiban la agregación plaquetaria en los últimos 10 días.^(1,9) Igualmente se recomienda que los pacientes estén en ayunas y se abstengan de fumar el día de la prueba.⁽¹¹⁾

Con el fin de realizar un diagnóstico certero, estas pruebas deben de repetirse idealmente de cuatro a nueve meses después del evento trombótico y si es posible, realizarlas en tres ocasiones como mínimo, donde se espera obtener resultados similares.⁽²⁵⁾ Un 14-34 % de las personas sanas, pueden tener resultados de hiperagregabilidad en las pruebas, generalmente con concentraciones bajas de epinefrina, lo cual hace pertinente un seguimiento de estos pacientes.⁽³⁰⁾

Es importante practicar otras pruebas de hipercoagulabilidad, ya que los pacientes con SPS pueden presentar asociaciones con otras trombofilias; en estos pacientes las pruebas de agregación con colágeno, trombina y ácido araquidónico son normales. Para establecer un patrón familiar, se recomienda la realización de pruebas a padres y hermanos.^(11,15)

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del SPS es disminuir la hiperagregabilidad a través de medicamentos antiplaquetarios para reducir la presentación de nuevos eventos trombóticos.⁽¹⁴⁾ La inactivación de la ciclooxigenasa plaquetaria 1 (COX-1) a través del ácido acetil salicílico (ASA) causa una supresión a largo plazo de la producción de tromboxano A₂, el cual es un potente estimulador de la agregación plaquetaria.⁽²⁵⁾

A pesar de las diferentes opciones de medicamentos antiplaquetarios disponibles, el ASA continua siendo la primera opción tanto para la profilaxis como para el tratamiento de SPS.⁽²⁾ En la mayoría de los pacientes, un tratamiento con bajas dosis (80-100 mg/día) ha sido efectivo para normalizar el patrón de agregación y reducir el riesgo de trombosis.^(2,4,9) En otros pacientes es necesario escalar la dosis hasta 325 mg/día para conseguir la normalización de la agregación plaquetaria, pero si a pesar de este incremento en las dosis, los pacientes no consiguen un control, se requiere un tratamiento con clopidogrel o con clorhidrato de ticlopidina en dosis de 250-500 mg/día. Se ha descrito que el manejo con clopidogrel es similar a la ticlopidina, pero es mejor tolerado.^(4,27)

En los pacientes con evidencia de intolerancia o alergia a la aspirina, el clopidogrel es la mejor opción terapéutica a una dosis de 75 mg/día. Por otra parte, la heparina y coumadin no han probado ser efectivos en casos de trombosis recurrentes.⁽⁵⁾

Una vez se interrumpe el tratamiento, las alteraciones en las pruebas de laboratorio retornan y aumenta el riesgo de eventos trombóticos.⁽⁹⁾

CONCLUSIONES

El síndrome de plaquetas pegajosas es una entidad que se ha convertido en una importante causa de trombosis no explicada, y debido a sus manifestaciones clínicas en pacientes jóvenes, en limitadas ocasiones es considerada como un diagnóstico diferencial durante el abordaje inicial. A pesar de su relevancia clínica por ser una condición que amenaza la vida del paciente, no ha sido ampliamente estudiada en la literatura científica y es una entidad desconocida por gran parte del personal de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castañeda M, Carballo TI, Torres W, Cepero K, Montero M, Montero X, et al. Síndrome de las plaquetas pegajosas como marcador importante de trombosis en los pacientes con trombofilia. *Revista Cubana de Medicina*. 2015;54(3):214-26.
2. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39:674-83.
3. Santimone I, Gemmati D. Sticky platelet syndrome and the role of glycoprotein receptors: a review of literature. *J Blood Disorders Transf*. 2013;4(6):1-6.
4. Rodríguez L, Castillo D. El síndrome de las plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2011;27(3):382-8.
5. Bojalian MO, Akingba AG, Andersen JC, Swerdlow PS, Bove PG, Brown OW. Sticky platelet syndrome: An unusual presentation of arterial ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(291):e1-6.
6. Alsheekh A, Puggioni A, Hindorani A, Marks N, Ascher E. The sticky platelet syndrome during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(6):e9-11.
7. Kubisz P, Ruiz-Arguelles G, Stasko J, Holly P, Ruis-Delgado G. Sticky platelet syndrome: History and future perspectives. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40(5):526-34.
8. Moncada B, Ruiz-Arguelles GJ, Castillo-Martinez C. The sticky platelet syndrome. *Hematol*. 2013;19(4):230-2.
9. Parra I, Estrada R, Ruiz G. Síndrome de las plaquetas pegajosas, la condición de trombofilia heredada más frecuente en pacientes mexicanos. *Medicina Universitaria*. 2007;9(34):20-3.
10. Tekgündüz E, Demir M, Akyol A, Akpınar S, Öztürk E, Kırkızlar O. Sticky Platelet Syndrome in Patients with Uninduced Venous Thrombosis. *Turk J Hematol*. 2013;30:48-52.
11. 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.
12. Kubisz P, Stanciakova L, Stasko J, Dobrotova M, Skerenova M, Ivankova J, et al. Sticky platelet syndrome: an important cause of life-threatening thrombotic complications. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):21-35.
13. Núñez-Martínez ME, Martínez-Murillo C, Simón-Domínguez JI, Pizzuto-Chávez J. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med*. 2011;56(1):5-10.
14. Velázquez-Sánchez S, Zamora-Ortiz G, Hernández-Reyes J, Vargas-Espinosa J, García-Chavez J, Rosales-Padrón J, et al. Primary Thrombophilia in México X: A Prospective Study of the Treatment of the Sticky Platelet Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015;21(1):91-5.
15. Velásquez A, Carmona V, Ramos G. El síndrome de la plaqueta pegajosa. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2004;55(3):232-9.

16. Šimonová R, Bartošová L, Chudý P, Staško J, Rumanová S, Sokol J, et al. Nine Kindreds of Familial Sticky Platelet Syndrome Phenotype. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;19(4):395-401.
17. Rac MW, Minns N, Worley KC. Extensive Thrombosis and First Trimester Pregnancy Loss Caused by Sticky Platelet Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2):501-3.
18. Ghoshal K, Bhattacharyya. Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *ScientificWorldJournal*. 2014;781-857.
19. López A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13:2-7.
20. Kubisk P, Kotulicová D, Chundý P, Bartosova L, Dobrotová M, Ivanková J. Sticky platelet síndrome in a patient with transitory ischemic attack and the family. A case report. *Rev Hematol Mex*. 2011;12(2):99-104.
21. Kubisz P, Ivanková J, Škerenová M, Staško J, Hollý P. The prevalence of the platelet glycoprotein VI polymorphisms in patients with sticky platelet syndrome and ischemic stroke. *Hematology*. 2012;17(6):355-62.
22. 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.
23. Yagmur 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.
24. Mammen EF. Sticky Platelet Syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(4):361-5.
25. Rodríguez L, Castillo D. El síndrome de las plaquetas pegajosas y su diagnóstico en el laboratorio. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2011;27(3):382-8.
26. Ruiz-Delgado GJ, Cantero-Fortiz Y, Mendez-Huerta MA, Leon-Gonzalez M, Nuñez-Cortes AK, Leon-Peña AA, et al. Primary thrombophilia in México XII: Miscarriages are more frequent in persons with the Sticky Platelet Syndrome (SPS). *Turk J Haematol*. 2017;1-10.
27. Thomas R. Hypercoagulability Syndromes. *Arch Intern Med*. 2001;161:2433-9.
28. Esquivel D, Franco-Pretto E, Gonzalez G, Correa D. Síndrome de plaquetas pegajosas. Reporte de 2 casos en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial Pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2016;38(3):162-6.
29. Falcone M, Granero R. Intervalos de referencia para agregación plaquetaria en individuos sanos. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2012;46(4):655-9.
30. Hayes C, Kitahara S, Tcherniantchouk O. Decreased threshold of aggregation to low dose epinephrine is evidence of platelet hyperaggregability in patients with thrombosis. *Hematology Reports*. 2014;6(5326):45-50.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.