

# Plaqueta pegajosa: Una revisión práctica de la literatura.

## Sticky platelet: A practical literature review.

Manuela Arboleda-Rojas<sup>1,a</sup>, Lina María Martínez-Sánchez<sup>2,a</sup>

1. Estudiante de medicina.
2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora de la Escuela de Ciencias de la Salud.

a. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Manuela Arboleda Rojas  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4704-3855>  
Facultad de Medicina  
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).  
E-mail: [manuela.arboledar@upb.edu.co](mailto:manuela.arboledar@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de julio de 2021.

ACEPTADO: 13 de noviembre de 2021.

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de plaqueta pegajosa es una enfermedad autosómica dominante, con efectos cualitativos en la actividad plaquetaria con aumento de la agregación en respuesta a bajas concentraciones de agonistas plaquetarios como: epinefrina, difosfato de adenosina (ADP), o ambos. Es una enfermedad poco común, sin embargo, su prevalencia es más alta en mujeres y con un mayor riesgo en las gestantes. **Objetivo:** Realizar una revisión práctica sobre el síndrome de plaquetas pegajosas, haciendo énfasis en los aspectos relacionados con la variabilidad genética y el área molecular, con el fin de evitar eventos trombóticos. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda de literatura, en especial, artículos de investigaciones originales en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct desde el año 1.962 a 2.019, con el fin de actualizar información sobre todo en gestantes. Se describen características en las mutaciones genéticas y alteraciones moleculares sobre el síndrome de plaquetas pegajosas que se relacionan estrechamente con eventos trombóticos y pérdidas fetales. **Conclusión:** Es importante realizar un detenido seguimiento de los pacientes, para detectar a tiempo la enfermedad y poder realizar un tratamiento efectivo de manera oportuna, evitando complicaciones.

**Palabras clave:** Trastornos de las plaquetas sanguíneas, complicaciones del embarazo, trombofilia, coagulación sanguínea, trombosis, agregación plaquetaria.

### ABSTRACT

**Introduction:** Sticky platelet syndrome is an autosomal dominant disease, with qualitative effects on platelet activity with increased aggregation in response to low concentrations of platelet agonists such as: epinephrine, adenosine diphosphate (ADP), or both. It is an uncommon disease, however, its prevalence is higher in women and with a higher risk in pregnant women. **Objective:** To perform a practical review on sticky platelet syndrome, emphasizing aspects related to genetic variability and the molecular area, in order to avoid thrombotic events. **Materials and methods:** A literature search was performed, especially original research articles in MEDLINE, EMBASE, Lilacs and Science Direct from 1962 to 2019, in order to update information especially in pregnant women. Characteristics of genetic mutations and molecular alterations in sticky platelet syndrome that are closely related to thrombotic events and fetal loss are described. **Conclusion:** It is important to follow up patients carefully in order to detect the disease in time and to be able to perform an effective treatment in a timely manner, avoiding complications.

**Key words:** Blood platelet disorders, pregnancy complications, thrombophilia, blood coagulation, thrombosis, platelet aggregation.

Arboleda-Rojas M, Martínez-Sánchez LM. Plaqueta pegajosa: Una revisión práctica de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):60-65.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de plaquetas pegajosas (SPS) se asocia comúnmente con trombosis arterial y venosa, fue descrito por Holiday en 1983, es una enfermedad pro coagulante autosómica dominante que se caracteriza por la agregación anormal (hiperagregación) de plaquetas en respuesta a epinefrina o adenosín fosfato (ADP).<sup>1,2</sup> El SPS es una enfermedad con efectos cualitativos en la actividad plaquetaria que se evidencia con aumento de la agregación en respuesta a bajas concentraciones de agonistas plaquetarios como: epinefrina (EPI), difosfato de adenosina (ADP), o ambos.<sup>2-5</sup>

Los datos sobre su prevalencia son limitados, pero se ha descrito que hasta el 15% de la población general muestra el fenotipo del SPS, mientras que más del 60% de las personas con algún marcador clínico de trombofilia pueden tener el fenotipo SPS.<sup>6,7</sup> Otros autores han identificado el SPS en aproximadamente el 21% de los casos de trombosis arterial inexplicable y en el 13% de tromboembolismo venoso inexplicable.<sup>8</sup>

La función normal de la agregación plaquetaria, es fundamental para comprender mejor alteraciones producidas por las mismas, como es el caso de SPS.<sup>9</sup> Ésta agregación se da mediante la liberación del cofactor ADP, que actúa mediante la interacción entre moléculas que están en la superficie plaquetaria.<sup>9-11</sup> Los principales receptores son: uno acoplado a la proteína Gq (el P2Y1) y otro acoplado a Gi (el P2Y12), esenciales para la hemostasia primaria; que tiene como objetivo la formación de un tapón plaquetario.<sup>10</sup> Además, existen vías de señalización intercelulares que permiten la liberación de gránulos con serotonina y ADP principalmente, que interactúan con los receptores celulares de superficie de otras plaquetas, amplificando la activación y estimulando la agregación plaquetaria.<sup>12-14</sup>

El diagnóstico de SPS se basa en criterios clínicos y de laboratorio como la agregometría plaquetaria y se clasifican en tres tipos:<sup>2-6,15</sup>

- Tipo I: Hiperagregación después de EPI y ADP.
- Tipo II: Hiperagregación después de EPI solo.
- Tipo III: Hiperagregación después de ADP solo.

Las manifestaciones clínicas del SPS incluyen trombosis venosa y arterial, pérdida y retraso en el crecimiento fetal.<sup>1,2</sup> Los primeros casos fueron descritos en personas con eventos oclusivos miocárdicos, cerebrales y retinianos, más tarde fue encontrado en mujeres con pérdidas fetales recurrentes y complicaciones obstétricas.<sup>16,17</sup> Las gestantes con SPS han reportado pérdidas fetales con mayor frecuencia en el primer trimestre porque los vasos sanguíneos placentarios son más estrechos y la presencia de trombos en esos vasos estarían relacionados con eventos trombóticos en la interfase feto-materno placentario, lo que produce un deterioro de la placenta y, por tanto, una muerte fetal temprana.<sup>16,17</sup>

El objetivo de este artículo fue realizar una revisión práctica sobre el síndrome de plaquetas pegajosas, haciendo énfasis en los aspectos relacionados con la variabilidad genética y el área molecular, con el fin de evitar eventos trombóticos.

Este estudio es un artículo de revisión, de la especialidad de medicina interna, hematología. La investigación tuvo en cuenta la revisión de la literatura desde el año 1962 hasta el año 2019, en donde se realizó una búsqueda de literatura en especial sobre artículos originales, pero también se tomaron artículos de revisión, revisiones de tema, reportes de casos en las bases de datos en MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct. Los términos de búsqueda utilizados en inglés fueron blood platelet disorders, pregnancy complications y thrombophilia y en español fueron trastornos de las plaquetas sanguíneas, complicaciones del embarazo, trombofilia.

El número de artículos hallados en inglés fue de aproximadamente de 200 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión propuestos por los autores y en español se encontraron alrededor de 50 artículos; donde se seleccionaron 42 en total. La principal metodología utilizada por los investigadores fue leer detenidamente los títulos de los artículos, el año de la publicación, además, de mirar el resumen para darse cuenta de si ese escrito servía como referente para dar respuesta a el objetivo del trabajo, si tenían información relevante respecto a: la definición de la enfermedad, aspectos moleculares, factores de riesgos, criterios diagnósticos entre otros. Se excluyeron todos aquellos artículos que tuvieran año de publicación antes del 1962, por contenido de poca validez, falta de acceso al texto completo y donde la información fuera redundante. Se incluyeron artículos con años de publicación entre 1962 y 2019; siendo la mayoría de las publicaciones en los últimos años 5 años, artículos que tuvieran información coherente y concisa, que cumplieran con el objetivo del trabajo.

## EPIDEMIOLOGÍA

A nivel de Latinoamérica, entre los años de 2010 a 2013, se reportó en un 18% de las mujeres con pérdidas fetales recurrentes. Además, de tener presente hipersensibilidad plaquetaria con uno o ambos agonistas (ADP y epinefrina); 14,8% con hiperagregabilidad tipo I y el 66,7% con hiperagregabilidad tipo II.<sup>18,19</sup> Por lo tanto, se sugiere que el aumento en la hipersensibilidad plaquetaria en las pacientes gestantes aumenta el riesgo de padecer complicaciones trombóticas o en su defecto el riesgo de pérdida fetal es muy elevado.<sup>20</sup> En Medellín, Colombia entre 2012 y 2013 se detectaron SPS en un 30% de los hombres y en un 70% de las mujeres, siendo el tipo I el más prevalente, seguido del tipo II y en un menor porcentaje el tipo III.<sup>21</sup>

Por todo lo anterior, es de vital importancia conocer todas sus características clínicas y su relación sobre todo con las gestantes,

teniéndolo en cuenta como un factor de diagnóstico diferencial de las trombofilias sobre todo en aquellas pacientes con pérdidas fetales a repetición.<sup>21</sup>

### ETIOLOGÍA

La fisiopatología del SPS no se comprende completamente, algunos estudios han especulado que los defectos o la desregulación de las glucoproteínas plaquetarias involucradas en la activación y agregación podían ser una causa probable.<sup>3,22</sup> En el 81% de los pacientes con SPS se ha identificado la coexistencia de otras trombofilias.<sup>23</sup> Entre ellas la resistencia a la proteína C activada, mutaciones en el factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S, mutación del factor II, elevación de los niveles de factor VIII de coagulación, anticoagulante lúpico y anticuerpos antifosfolípidos, por lo que la trombofilia es considerada una enfermedad multifactorial.<sup>23-25</sup>

En pacientes con SPS se encontró aumentada la expresión de selectina (CD62) e integrina  $\alpha$ -V (CD51) solo después de la activación plaquetaria, incluso mientras no tenían signos clínicos o de laboratorio de un evento trombótico.<sup>3,26</sup>

El embarazo en sí es un estado de hipercoagulabilidad que predispone a la trombosis uteroplacentaria, debido en parte a los cambios en los factores de coagulación, sus reguladores y sistemas fibrinolíticos.<sup>27-29</sup> Otros aspectos que contribuyen son la baja presión y el flujo turbulento de la perfusión placentaria que pueden terminar en complicaciones ginecológicas o reproductivas, como la pérdida recurrente del embarazo.<sup>30,31</sup> Si bien las plaquetas tienen funciones muy importantes en la hemostasia, el exceso de activación o hiperagregabilidad plaquetaria están involucradas en los procesos fisiopatológicos subyacentes con la pérdida del embarazo.<sup>30,32</sup> Por lo tanto, SPS puede ser un etiología subestimada de la infertilidad y la pérdida del embarazo.<sup>28,29</sup>

La variabilidad genética del gen de la glicoproteína 6 (GPVI) está involucrada en diversas escalas de procesos trombóticos y contribuye con un mayor riesgo de pérdida fetal. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del gen de la proteína específica del gen 6 de la detención de crecimiento - Gas6 son más prevalentes en pacientes con SPS con aborto previo además se ha encontrado un riesgo significativamente mayor de pérdida fetal en portadoras (Tabla 1).<sup>25,31</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica del SPS, se caracteriza por la identificación de eventos trombóticos tanto arteriales como venosos.<sup>25</sup> Siendo más prevalente los de tipo arterial, dentro de ellos se pueden encontrar (Tabla 2). El SPS también se ha asociado con el sín-

**Tabla 1.** Polimorfismos de único nucleótido (SNP) relacionados con SPS.<sup>18,23,25</sup>

Proteína	SNP	Expresión
GPVI	rs1654410	Aumentado en SPS
	rs1671153	
	rs1613662	
	rs1654419	
	rs11669150	
	rs12610286	
Gas6	rs7400002	Aumentado en SPS e incrementa riesgo de aborto
	rs1803628	
	rs8191974	
	rs9550270	
	rs12041331	
	rs12566888	

Fuente: Autores.

**Tabla 2.** Identificación de eventos trombóticos arteriales y venosos en el SPS

Eventos trombóticos arteriales	Eventos trombóticos venosos
Infarto agudo de miocardio	Trombosis venosa recurrente
Trombosis retiniana	Trombosis venosa profunda
Eventos anginosos	
Isquemia arterial transitoria	
Migraña con aura	

Fuente: Autores.

drome nefrótico y la insuficiencia renal crónica, la pre eclampsia y la eclampsia, la migraña, la apoplejía, la fibrosis quística y la anorexia nerviosa.<sup>33-37</sup>

Las manifestaciones son matutinas, siendo las personas jóvenes de sexo femenino las más afectadas, con alteraciones en la coagulación, la mayoría de los episodios son desencadenados por situaciones estresantes, por lo que se recomienda hacer seguimiento del estado emocional del paciente.<sup>20,38</sup>

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de SPS debe incluir la evaluación de la agregación plaquetaria con el uso de inductores como EPI y ADP, también

el tamizaje para la mutación del factor V Leiden, el antígeno de antitrombina, proteínas C y S, el aumento de la actividad del factor VIII de coagulación y detección de los niveles plasmáticos de sustancias liberadas por las plaquetas como factor plaquetario 4,  $\beta$ -tromboglobulina, y tromboxano A<sub>2</sub>.<sup>25,39</sup>

Para realizar la agregometría plaquetaria hay dos métodos disponibles: agregometría de transmisión de luz (LTA) y agregometría por impedancia.

- LTA: consiste en medir la transmisión de luz mientras se agregan las plaquetas en una suspensión. La agregación plaquetaria aumenta a 37°C, después de una agitación rápida y el uso de concentraciones de ADP.<sup>25,40</sup> Los cambios en la densidad óptica se pueden expresar como porcentaje de plaquetas agregadas en un período de tiempo fijo.<sup>25</sup>
- Agregometría por impedancia: consiste en mezclar sangre total a 37°C entre dos electrodos de platino dispuestos a una distancia fija. Posteriormente los electrodos se cubren de plaquetas, se utiliza un agonista que aumenta la adhesión plaquetaria, causando un cambio en el tiempo en la masa plaquetaria adherida a los electrodos, alterando la resistencia al flujo de electricidad entre los electrodos, este cambio se registra con impedancia y se monitorea.<sup>41</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento para el SPS tiene como finalidad disminuir la hiperagregabilidad plaquetaria por medio de medicamentos antiplaquetarios; son el tratamiento de elección y se usan con el objetivo de disminuir el riesgo de padecer o evitar recurrencias de eventos trombóticos.<sup>42</sup>

Aunque existen diferentes medicamentos en este grupo; el ácido acetilsalicílico (ASA) es la primera opción en el manejo tanto de profilaxis como de tratamiento en el SPS, ya que revierte el estado hipercoagulante en un 75% de los pacientes y el otro 25% restante requiere de terapia antiplaquetaria dual.<sup>42,43</sup>

El ASA ejerce su mecanismo de acción antiplaquetario a través de la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 (Cox-1) y en dosis altas como inhibidor no selectivo de Cox.<sup>44</sup> La Cox-1 produce prostaglandinas, que son las precursoras del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>); el principal estimulante de la agregación plaquetaria.<sup>45</sup>

Muchos estudios reportan que una dosis de 85 a 100 mg/día de ASA, es suficiente para corregir la hipercoagulabilidad. Sin embargo, es importante la prescripción del ASA por el resto de la vida, ya que si se suspende puede aumentar el riesgo de presentar nuevamente eventos trombóticos.<sup>46</sup> En algunos casos la dosis de 100 mg/día no genera el efecto terapéutico esperado por lo que es recomendado aumentar las dosis hasta 325 mg/día.<sup>47</sup>

El uso de ASA ha demostrado no tener efectos adversos graves en las gestantes, por el contrario, se ha visto que hay una reducción entre el 7 al 14% de riesgo de parto pre término, disminución de los casos de percentil de crecimiento bajo en los fetos para la edad gestacional y en dosis bajas no se asoció con el aumento del riesgo de hemorragias.<sup>48-50</sup>

## CONCLUSIÓN

Lo más interesante que se pudo analizar con ésta revisión de la literatura es el aporte de nuevos conocimientos y descubrimientos moleculares y genéticos sobre el SPS, dentro los cuales están: la desregulación en glucoproteínas plaquetarias, mayor prevalencia del fenotipo de SPS en coexistencia con marcadores clínicos de trombofilia, la resistencia a la proteína C activada, mutaciones en el factor V de Leiden, deficiencia de proteína C, deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína S, mutación del factor II, elevación de los niveles de factor VIII de coagulación, expresión aumentada de selectina (CD62) e integrina  $\alpha$ -V (CD51), como causas probables de SPS, siendo un paso inicial para nuevas investigaciones que profundicen más sobre estos componentes moleculares y genéticos. Ésta es una enfermedad poco común; pero, a pesar de ello es una alteración que tiene grandes complicaciones en los pacientes que la padecen. Sobre todo, en las gestantes; no solo se presentan eventos trombóticos, sino que, además, afecta la vida del feto, poniéndolo en riesgo de muertes fetales, reducción en el crecimiento intrauterino fetal y en el caso de la madre con muertes fetales recurrentes, pre eclampsia, alteración de la coagulación patológica, complicando la situación de su coagulación aumentada fisiológica normal por el estado de gestación. Por lo anterior, es importante realizar un detenido seguimiento de las pacientes embarazadas, para detectar a tiempo la enfermedad y poder realizar un tratamiento efectivo de manera oportuna, evitando complicaciones tanto de la madre como del feto.

## REFERENCIAS

1. 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. DOI: 10.4274/tjh.2016.0411.
2. Azamar-Solis B, Cantero-Fortiz Y, Olivares-Gazca JC, Olivares-Gazca JM, Gómez-Cruz GB, Murrieta-Álvarez I, *et al.* Primary Thrombophilia in Mexico XIII: Localization of the Thrombotic Events in Mexican Mestizos With the Sticky Platelet Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619841700. DOI: 10.1177/1076029619841700.
3. Kubisz P, Holly P, Stasko J. Sticky Platelet Syndrome: 35 Years of Growing Evidence. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):61-8. DOI: 10.1055/s-0038-1676581.
4. 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.
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):1-6.
  6. Kubisz P, Ruiz-Arguelles GJ, Stasko J, Holly P, Ruiz-Delgado GJ. Sticky platelet syndrome: history and future perspectives. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40(5):526-34.
  7. Ruiz-Arguelles GJ, Alarcon-Urdaneta C, Calderon-Garcia J, Ruiz-Delgado GJ. Primary thrombophilia in Mexico VIII: description of five kindreds of familial sticky platelet syndrome phenotype. *Rev Hematol Mex.* 2011;12(2):73-8
  8. 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. DOI: 10.1055/s-0036-1584352.
  9. López A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013; 13(B):2-7
  10. Angiolillo D, Ferreiro J. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(1):60-76. DOI: 10.1016/s1885-5857(10)70010-4
  11. Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early history and recent connection. *J Thromb Haemost.* 2010;8(8):1670-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03893.x
  12. Hartwig J. The platelet: form and function. *Semin Hematol* 2006;42:94-100.
  13. Jurk K, Kehrel B. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31:381-392.
  14. Bermejeo E. Plaquetas. *Hematología.* 2017; 21:10-8.
  15. Ruiz-Arguelles GJ, Gonzalez-Estrada S, Garcés-Eisele J, Ruiz-Arguelles A. Primary thrombophilia in Mexico: a prospective study. *Am J Hematol.* 1999; 60(1):1-5.
  16. Castillo D, Rodríguez L, Rodríguez R, García A, Tejada M. Seguimiento de gestante con síndrome de plaquetas pegajosas: primer caso comunicado en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015;31(4).
  17. 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):1-13.
  18. Rodríguez L, Castillo D, Tejada M, Zamora Y, Cabrera Y, Fonseca C. Frecuencia del síndrome de plaquetas pegajosas en pacientes con pérdidas fetales recurrentes. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2014;30(4):374-80
  19. Barbosa ST, Ramos GR, Ospino CB, Cortes YL, Clavijo AM. Determinación de la Prevalencia de Hiperagregabilidad Plaquetaria Primaria por Agregometría y punto de corte por Citometría de Flujo, en población Sana de Bogotá. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2010; 15(14):209-24.
  20. Núñez-Martínez M, Martínez-Murillo C, Simón-Domínguez JI, Pizzuto-Chávez J. Trombosis asociada a síndrome de plaquetas pegajosas. *An Med Asoc Med Hosp ABC.* 2011; 56 (1):5-10.
  21. Campuzano G, Escobar G. Síndrome de plaquetas pegajosas. *Medicina y Laboratorio.* 2014;20(11-12):513-28.
  22. Velásquez A, Carmona V, Ramos G. El síndrome de la plaqueta pegajosa serie de casos en gestantes en el hospital militar central y revisión de literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2004;55(3):232-39.
  23. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25(4):361-65
  24. Ruiz-Argüelles GJ, González-Carrillo ML, Estrada-Gómez R, Valdés-Tapia P, Parra-Ortega I, Porrás-Juárez A. Trombofilia primaria en México. Parte VI: falta de asociación estadística entre las condiciones trombofílicas heredadas. *Gac Med Mex.* 2007; 143(4):317-22.
  25. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Valdés-Tapia P, Gómez-Rangel JD, Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J. Primary thrombophilia in Mexico. V. A comprehensive prospective study indicates that most cases are multifactorial. *Am J Hematol.* 2005;78(1):21-6. DOI: 10.1002/ajh.20233.
  26. 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. DOI: 10.1586/17474086.2016.1121095.
  27. Staško J, Bartošová L, Mýtník M, Kubisz P. Are the platelets activated in sticky platelet syndrome? *Thromb Res* 2011;128 (01):96-7
  28. 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):1-13. DOI: 10.1177/107602960501100101.
  29. Rac MWF, Minns Crawford N, Worley KC. Extensive thrombosis and first-trimester pregnancy loss caused by sticky platelet syndrome. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 2):501-03. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318206bde4.
  30. Yagmur E, Bast E, Mühlfeld AS, Koch A, Weiskirchen R, Tacke F, *et al.* High Prevalence of Sticky Platelet Syndrome in Patients with Infertility and Pregnancy Loss. *J Clin Med.* 2019;8(9):1328. DOI: 10.3390/jcm8091328.
  31. Sokol J, Biringir K, Skerenova M, Stasko J, Kubisz P, Danko J. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(3):330-5. DOI: 10.1055/s-0034-1395351.
  32. Valera M, Parant O, Vayssiere C, Arnal J, Payrastré B. Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets.* 2010;21(8):587-95. DOI: 10.3109/09537104.2010.509828
  33. Kotuličová D, Chudý P, Škřeňová M, Ivanková J, Dobrotová 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(6):543-7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328355a808.
  34. Froehler MT. Successful treatment of cerebral venous sinus thrombosis with the solitaire FR thrombectomy device. *J Neurointerv Surg* 2013;5:e45.

35. Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 385-92.
36. Alexandra AO, Drenser KA. Hypercoagulable state in a patient with a retinal vein occlusion. *Retin Cases Brief Rep* 2011; 5:76-8.
37. 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
38. Glueck CJ, Hutchins RK, Jurantee J, Khan Z, Wang P. Thrombophilia and retinal vascular occlusion. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1377-84.
39. Sokol J, Skerenova M, Biringer K, Lasabova Z, Stasko J, Kubisz P. Genetic variations of the GP6 regulatory region in patients with sticky platelet syndrome and miscarriage. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(6):863-9.
40. Mammen EF. Ten years' experience with the Sticky platelet syndrome. *Clin Appl Thromb/Hemost.* 1995; 1(1):66-72.
41. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962; 194:927-29.
42. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, DíazGreene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Int Méx.* 2018; 34(2):244-63. DOI:10.24245/mim.v34i2.1908
43. Marisancén K, Jaramillo-Jaramillo L. Síndrome de plaquetas pegajosas. *Revista Cubana de medicina general integral.*2018;34(4).
44. Ruiz-Argüelles G, Ruiz-Delgado G. Insights into the sticky platelet syndrome in 2019. *Rev Hematol Mex* 2019; 20(4):243-46. DOI: <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3514>.
45. Chaves L. Antiplaquetarios. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2012; 14(1-2)-21-5.
46. Patrono C., Bachmann F., Baigent Colin *et al.* Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev. Esp. de Cardiología* 2004; 57(10): 963-80.
47. Parra I, Martínez M, López B. Diagnóstico y características del síndrome de plaquetas pegajosas. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63(2): 60-6.
48. Kubisz P, Stasko J, Holly P. Sticky platelet syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:674-83.
49. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L. Aspirina, calcio y prevención de preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2009;69(4):262-68.
50. Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (1):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659