



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

## TESIS

PACIENTES JÓVENES CON TROMBOSIS VENOSA Y ALTA  
EXPRESIÓN DE GLUCOPROTEÍNAS PLAQUETARIAS

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

PRESENTA

Dr. Jenner Villarreal Velasco

ASESORES

Dr. Jaime García Chávez  
Dra. Laura Arcelia Montiel Cervantes.

CIUDAD DE MEXICO, 2021.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

---

DR. JORGE VELA OJEDA

Profesor Titular del Curso Universitario de Hematología (UNAM)

---

DR. JENNER VILLARREAL VELASCO

Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Hematología

Núm. de Registro

R-2021-3501-019

# **Pacientes jóvenes con trombosis venosa y alta expresión de glucoproteínas plaquetarias**

Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	21

## **RESUMEN**

**ANTECEDENTES:** La enfermedad tromboembólica es una entidad clínica con alta mortalidad y morbilidad, asociada a múltiples factores adquiridos o congénitos. Se ha descrito una mayor expresión de glucoproteínas plaquetarias en pacientes con trombosis y factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo se desconoce si existe una mayor expresión de glucoproteínas plaquetarias en pacientes con trombosis venosa.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó una cohorte retrospectiva, longitudinal, abierta, comparativa, en pacientes menores de 45 años y diagnóstico de trombosis venosa, sin factores de riesgo trombótico, tratados en el HE del CMNR con citometría de flujo para glucoproteínas plaquetarias. Análisis estadístico: Se comparó la intensidad media de fluorescencia en pacientes con trombosis y sin trombosis venosa utilizando la prueba de Mann-Whitney.

**RESULTADOS:** Se analizaron 16 pacientes jóvenes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica sin comorbilidades o factores de riesgo para trombosis. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles basales de P-Selectina (CD62P)  $p = 0.000$  en los pacientes con trombosis.

**CONCLUSIONES:** Existe una mayor expresión de P-Selectina (CD62) en pacientes con trombosis venosa en comparación con pacientes sin trombosis.

**Palabras Clave:** enfermedad tromboembólica, trombosis venosa, glucoproteínas plaquetarias

## **SUMMARY.**

**BACKGROUND:** Thromboembolic disease is a clinical entity with high mortality and morbidity, associated with multiple acquired or congenital factors. A higher expression of platelet glycoproteins has been described in patients with thrombosis and cardiovascular risk factors. However, it is not known whether there is an increased expression of platelet glycoproteins in patients with venous thrombosis.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective, longitudinal, open, comparative, longitudinal cohort was performed in patients younger than 45 years and diagnosed with venous thrombosis, without thrombotic risk factors, treated at the CMNR HE with flow cytometry for platelet glycoproteins. Statistical analysis: The mean fluorescence intensity in patients with and without venous thrombosis was compared using the Mann-Whitney test.

**RESULTS:** Sixteen young patients with a diagnosis of thromboembolic disease without comorbidities or risk factors for venous thrombosis were analyzed. A statistically significant difference was found in P-Selectin (CD62P) levels  $p = 0.000$  in patients with thrombosis.

## **CONCLUSIONS:**

Key words: thromboembolic disease, venous thrombosis, platelet glycoproteins

## INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, comprenden distintos espectros de la enfermedad tromboembólica, la cual representa una entidad clínica frecuente, grave, potencialmente letal, con incidencia elevada, reportada de 1 a 2 casos por 1000 habitantes por año en países desarrollados. Representando la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente después del infarto al miocardio y el Evento Vascular Cerebral (EVC).<sup>1</sup>

Las guías de manejo de esta patología proponen adaptar la intensidad, la duración y la calidad de la anticoagulación de acuerdo a factores de riesgo relacionados al paciente y al contexto clínico en el que ocurrió la trombosis, con la finalidad de reducir riesgo de recurrencia de la misma. Proponiendo entonces mayor duración del tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes sin causa aparente que condicione el evento trombótico.<sup>2</sup>

A diferencia del tromboembolismo arterial la cual se ve precedido por un proceso de aterogénesis y subsecuente agregación plaquetaria sobre placas de ateroma, el papel de las plaquetas en la formación de trombos en lechos vasculares venosos es distinto.<sup>7</sup>

La habilidad de las plaquetas para desencadenar una serie de mecanismos orientados a la limitación de la hemorragia posterior a una lesión ha sido ampliamente descrita. Así mismo su papel en la generación de trombosis arterial, siendo la base del mecanismo de patologías como la EVC y la enfermedad arterial coronaria.<sup>2,3,4</sup> Previamente se han asociado algunas características físicas de las plaquetas como su tamaño, con incremento en el riesgo de trombosis, debido a su potencial protrombótico, mayor resistencia a inhibición a antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ASA) o clopidogrel.<sup>5,6</sup>

Por otra parte, algunas características biológicas y moleculares de las plaquetas también se han asociado a aumento en el riesgo de trombosis. Algunas glucoproteínas plaquetarias funcionan como receptores para la formación y crecimiento de trombos, por ejemplo la glucoproteína IV plaquetaria (GPIV).

Se ha reportado que existen distintas subpoblaciones de plaquetas, con diferente expresión y capacidad de activación de glucoproteínas que se traduce en diferente capacidad para la fijación de trombina.<sup>8</sup>

La relación entre plaquetarias y eventos trombóticos en algunos casos se ha asociado a ciertos polimorfismos en las glucoproteínas.<sup>11</sup> En el caso de la integrina IIb/IIIa, se ha reportado que el polimorfismo B3P1A2 que modifica una prolina en la posición 33, encontrándose una frecuencia de 3.6 veces en pacientes jóvenes (<60 años) que sufrieron infarto al miocardio en comparación con controles sanos de la misma edad.<sup>11</sup>

Pocos estudios han evaluado el papel de las plaquetarias. Previamente se ha utilizado la citometría de flujo para evaluar marcadores de activación de plaquetas, los cuales le confieren un fenotipo procoagulante a la plaqueta.<sup>9,12,13</sup> En un estudio realizado en dos grupos, uno de pacientes sanos y otro Diabetes Mellitus tipo 2 más trombosis arterial, se reportó una intensidad media de fluorescencia de 21 ( $\pm$  8.74) para la glucoproteína IIb/IIIa (CD41) utilizando citometría de flujo en una cohorte de pacientes sanos y de 47.81 ( $\pm$  24.49) en pacientes con diabetes y trombosis arterial, lo que le confiere expresión del 44% mayor en este último grupo, encontrándose una diferencia significativa ( $P < 0.001$ ). De la misma manera se encontró una intensidad media de fluorescencia de la glicoproteína Ib en personas sanas de 14.43 ( $\pm$  1.84) y en pacientes con trombosis arterial y Diabetes Mellitus tipo 2 de 24.09 ( $\pm$  7.27), lo que le confiere expresión 60% mayor en este último grupo ( $P < 0.001$ ). Por otra parte en cuanto a la expresión de P-Selectina (CD62P), se reportaron niveles más bajos en el grupo con trombosis y diabetes,

sin embargo presentaron una expresión 20% mayor de esta posterior a la activación plaquetaria respecto del grupo control ( $p < 0.005$ ).<sup>13</sup>

Dentro del protocolo de estudio de una trombosis los factores de riesgo relacionados al paciente incluyen la evaluación de trombofilias que pueden ser heredadas o adquiridas. Las trombofilias heredadas clásicamente se han agrupado en 3 categorías: disminución de niveles circulantes de anticoagulantes naturales (Proteína C, proteína S, Antitrombina 3), aumento de los niveles de factores procoagulantes (Factor VIII), alteraciones cualitativas en distintos factores de coagulación (Mutación tipo Leiden del Factor V, Mutación 20210 del gen de la protrombina). Sin embargo existe un grupo de pacientes en los que no se puede determinar una de las causas previamente comentadas, por lo que existe la posibilidad de que un fenotipo plaquetario procoagulante, caracterizado por un mayor incremento en la expresión de glucoproteínas (IIb/IIIa, Ib) y de su mayor activación (P-Selectina) contribuya a un mayor riesgo de trombosis venosa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se analizó una cohorte retrospectiva, longitudinal, abierta, comparativa, en pacientes de 16 a 45 años de edad al momento de su primer evento de trombosis venosa, sin factores de riesgo para la misma, tratados en la consulta externa de hematología o en la consulta de clínica de trombosis y hemostasia del HE del CMNR. El objetivo principal del estudio fue determinar si existía una mayor expresión de glucoproteínas plaquetarias en su estado basal, así como posterior a su activación con cloruro de calcio, en pacientes jóvenes con trombosis venosa comparados con pacientes sin trombosis.

**Selección de pacientes :** Se estudiaron pacientes con diagnóstico de trombosis venosa atendidos en la consulta de primera vez de hematología o clínica de trombosis, adscritos al HECMNR que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edades comprendidas entre 16 y 45 años al momento de su primer episodio de trombosis, con estudios de coagulación dentro de parámetros normales (TP, TTPa, TT fibrinógeno) y cifras normales de plaquetas, quienes contarán con determinación de glucoproteínas plaquetarias como parte de su protocolo de estudio . No se incluyeron a pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y 2, Hipertensión Arterial Sistémica y obesidad, trombofilia congénita como déficit de anticoagulantes naturales (antitrombina III, proteínas C y S), disminución del factor XII o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, mujeres embarazadas al momento de la trombosis o uso de fármacos anticonceptivos hormonales , diagnóstico de cáncer o tratamiento con quimioterapia un año previo al evento trombótico, cirugía o fractura tres meses previo al diagnóstico de trombosis y antecedente de tabaquismo.

**Recolección de Datos:** Se estimó una n de 28 casos para cada grupo mediante según la fórmula de diferencia de proporciones. Se tomó una muestra sangre en tubo con citrato de sodio al 3.2%, de las que se obtuvo plasma rico en plaquetas a una concentración de 20,000 por  $\mu\text{l}$  a la que se agregó 20  $\mu\text{l}$  de anticuerpo monoclonal para las glucoproteínas CD41, CD61, CD42 y CD62P, determinándose su expresión mediante intensidad media de fluorescencia, así

como la determinación de CD62P posterior a su activación con cloruro de calcio al 0.025 molar. Se realizó un comparativo de las intensidad media de fluorescencia con muestras obtenidas de donadores clínicamente sanos del Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza.

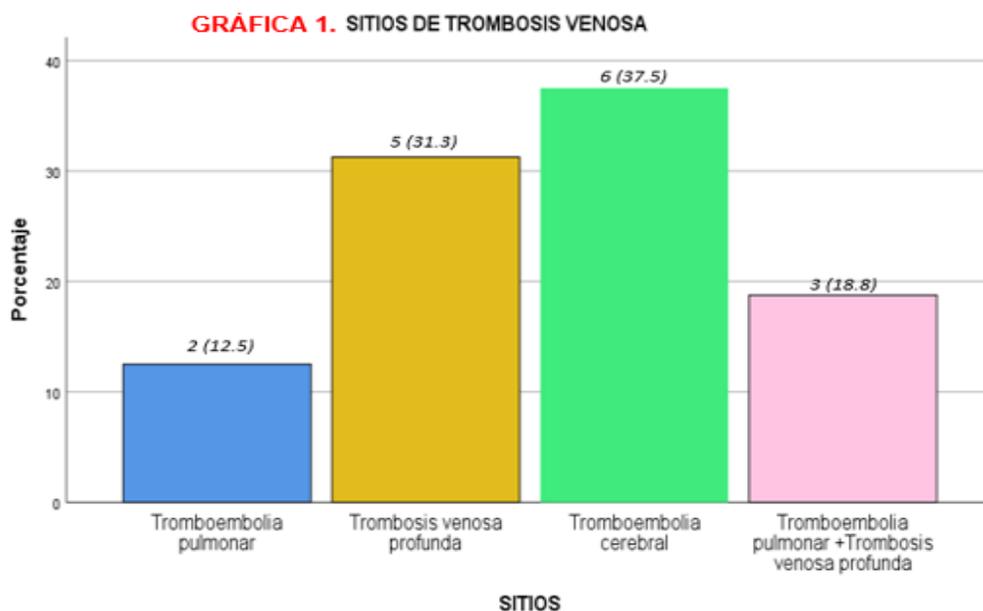
**Análisis estadístico:** Se creó una base de datos para el grupo estudiado. Se analizaron los datos obtenidos con medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de frecuencia, dispersión (rango intercuartilar para variables cualitativas ordinales, cuantitativas discretas y continuas asimétricas; y desviación estándar para variables cuantitativas continuas simétricas). Se utilizó la prueba de Mann-Whitney para el análisis de datos no paramétricos entre los dos grupos. La significancia estadística aceptada fue de una  $p < 0.05$ . Se utilizó análisis de Spearman.

## RESULTADOS.

Se identificaron todos los pacientes con diagnóstico de trombosis venosa y determinación de glucoproteínas plaquetarias atendidos en la consulta de primera vez de hematología o clínica de trombosis, del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional “La Raza”, en el periodo comprendido entre Enero de 2018 a Diciembre de 2020.

La población total del presente estudio fueron 16 pacientes jóvenes con diagnóstico de enfermedad tromboembólica. La distribución por género fueron 8 mujeres (50%) y 8 hombres (50%). El promedio de edad fue  $35.7 \pm 7.56$  años. Predominó el sobrepeso en nuestros pacientes en 62.5% de los casos, en comparación con el 37.5% de Normopeso. Las características generales de la población se observan en la **Tabla 1**.

<b>Tabla 1. Características generales de la población.</b>	
Variable	Valor (n=16)
<i>Factores sociodemográficos</i>	
Género, n (%)	
Mujer / Hombre	8 (50) / 8 (50)
Edad (años)	$35.7 \pm 7.56$
Índice de masa corporal (RIC)	
Normal	6 (37.5)
Sobrepeso	10 (62.5)
<i>Características clínicas</i>	
Edad primer episodio de trombosis	$29.5 \pm 5.3$
Antecedente familiar de trombosis	1 (6.3)
Número de eventos trombóticos	$2 \pm 1$
<i>Sitio de trombosis, n (%)</i>	
Tromboembolia Pulmonar	2 (12.5)
Trombosis Venosa Profunda	5 (31.3)
Tromboembolia Cerebral	6 (37.5)
Tromboembolia Pulmonar + Trombosis Venosa Profunda	3 (18.8)



<i>Tratamiento, n (%)</i>	
Enoxaparina	3 (18.8)
Rivaroxabán	3 (18.8)
Antagonistas de Vitamina K	11 (68.8)
Ácido Acetilsalicílico	6 (37.5)

En cuanto a los factores de trombosis venosa, la edad promedio al primer evento fue de  $29.5 \pm 5.3$  años, con una mediana de 2 eventos trombóticos. Un total de 14 pacientes (87.5%) tuvo más de dos eventos. De la población afectada, solo una persona contaba con antecedente familiar de enfermedad tromboembólica.

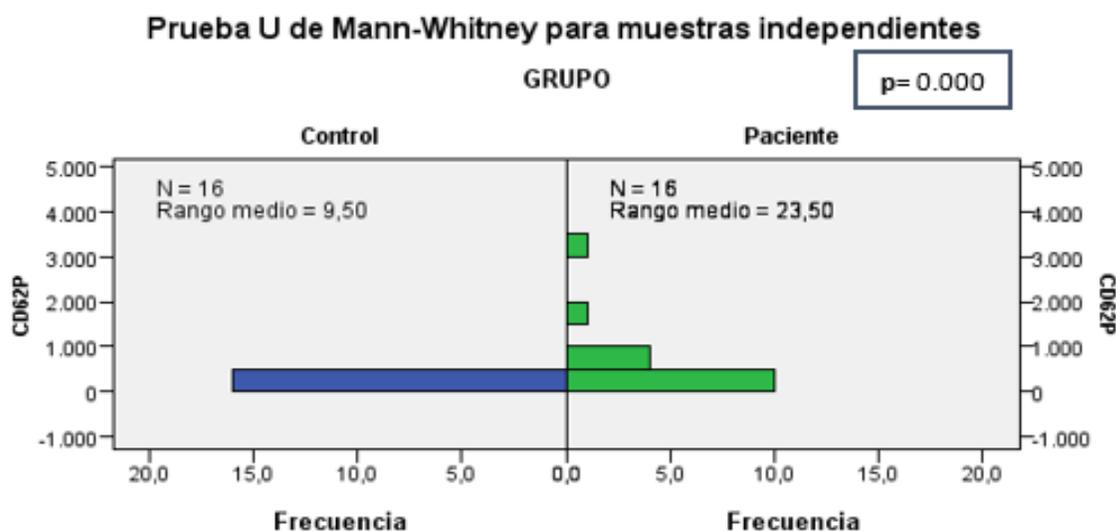
Hablando sobre los sitios de trombosis en estos pacientes, la tromboembolia cerebral fue el lugar más frecuente, seguido de la trombosis venosa profunda, como se observa en la **Gráfico 1**

Por otro lado, el tratamiento farmacológico predominante en esta afección fueron los antagonistas de Vitamina K en más de la mitad de la población estudiada. Se analizaron los niveles de glucoproteínas plaquetarias por intensidad media de fluorescencia de los pacientes con trombosis y se compararon con personas sanas como se muestra en la **Tabla 2 y gráfico 2**. Se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa en los niveles de P-Selectina (CD62P) entre ambos grupos con una mediana de 75.5 (intercuantilo 12.2-853.7) para el

grupo de estudio y de 11 para el grupo control (intercuartilo comprendido de 11-11), resultando una  $p = 0.000$  mediante la prueba U de Mann-Whitney debido a la distribución libre de dichas variables.

<b>Tabla 2.</b> Intensidad Media de Fluorescencia de las glicoproteínas plaquetarias en pacientes jóvenes.			
Variable	Pacientes con trombosis venosa (RIC)	Sanos (RIC)	p
Glicoproteína IIb (CD41)	179.5 (66.2-3090.2)	109 (109-109)	0.564 $\mu$
Glicoproteína Ib (CD42)	183.5 (76.5-2059)	104 (104-104)	0.239 $\mu$
Glicoproteína IIIa (CD61)	307.5 (103.5-4671.2)	143 (143-143)	0.239 $\mu$
P-Selectina (CD62P)	75.5 (12.2-853.7)	11 (11-11)	<b>0.000*</b> $\mu$
P-Selectina (CD62P) activado con CaCl <sub>2</sub>	913 (268.5-1271)	74 (74-74)	0.05 $\mu$

RIC: Rango intercuartilar,  $\mu$ : prueba U de Mann-Whitney, \*: Significancia estadística  $<0.05$



Se compararon los resultados de CD62 basal con los CD62 activados con CaCl<sub>2</sub>, con lo cual se reflejó que no existen diferencias estadísticamente entre sus valores. Sin embargo, al realizar un análisis de Spearman se obtuvo una Correlación fuerte positiva de rho Spearman= 0.800 con significancia estadística

de  $p= 0.10$  entre estas variables, con lo que podemos decir que a mayor nivel de CD62 basal, aumentará proporcionalmente el activado con  $\text{CaCl}_2$ .

Se realizaron correlaciones entre el número de eventos trombóticos y la intensidad media de fluorescencia con prueba de Spearman debido a la distribución de las variable. El número de eventos trombóticos con el CD41, CD42 y CD62P se obtuvieron correlaciones positivas débiles, y moderada con CD61. Se obtuvo una correlación inversa moderada entre los eventos trombóticos y el CD62P activado con  $\text{CaCl}_2$ , a mayor número de eventos, menor es la intensidad media de fluorescencia. Ninguna correlación tuvo significancia estadística, tal como se muestra en la **Tabla 4**, dichas correlaciones se encuentran representadas en **Gráficas de dispersión (Anexos)**.

<b>Tabla 4. Correlación entre número de eventos trombosis e intensidad media de fluorescencia.</b>		
Variable	Coeficiente de correlación	p
Glicoproteína IIb (CD41)	0.236	0.379
Glicoproteína Ib (CD42)	0.352	0.182
Glicoproteína IIIa (CD61)	0.427	0.099
P-Selectina (CD62P)	0.225	0.403
P-Selectina (CD62P) activado con $\text{CaCl}_2$	-0.474	0.197

Prueba de correlación de Spearman.

\*: Significancia estadística  $<0.05$

## DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica se asocia a diversos factores de riesgo, la mayor parte de ellos adquiridos y en menor frecuencia a estados congénitos. Con el desarrollo de la teoría celular de la coagulación, se ha puesto una mayor atención en el papel que desempeñan las plaquetas en la regulación de la hemostasia y en estados patológicos como la trombosis. De esta manera, se han descrito un incremento en la agregabilidad plaquetaria en enfermedades como el infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular, Diabetes Mellitus y enfermedad tromboembólica. Esta tiene un papel crítico tanto en la formación de un coagulo hemostático como de forma patológica la formación del trombo obstructivo en las enfermedades tromboembólicas. Dicha agregación es mediada por la expresión de las glucoproteínas plaquetarias CD41/CD61(IIb/IIIa), CD42 (Ib-V-IX) y CD62p (P-selectina) en su superficie, las cuales experimentan cambios conformacionales de un estado “plegado basal” a uno “activado extendido con mayor afinidad a fibrinógeno, factor de VonWillebrand o células endoteliales respectivamente, además de favorecer un estado inflamatorio a nivel local y sistémico posterior a su activación.

El papel de la expresión de las glucoproteínas que desempeñan en la trombosis venosa exclusivamente ha sido poco explorado. En este estudio se analizó la expresión de las glucoproteínas plaquetarias en pacientes jóvenes con trombosis venosa, utilizando la intensidad media de fluorescencia como indicador de dicha expresión, excluyéndose aquellos pacientes que contaran con estados protrombóticos adquiridos o congénitos, los cuales se han asociado a un estado de mayor activación plaquetaria.

De las glucoproteínas estudiadas CD41, CD61, CD42 y CD62p, se encontró únicamente una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de P-Selectina basal (CD62P) entre el grupo control y el grupo con trombosis, con una mediana de 75.5 y un rango intercuartilo entre 12.2-853.7, resultando una  $p =$

**0.000** mediante la prueba U de Mann-Whitney debido a la distribución libre estas variables.

En lo que respecta a los pacientes que contaban con determinación de CD62p, al compararse intensidad media en estado basal y posterior a su activación con cloruro de calcio, no se encontró una significancia estadística ( $p= 0.05$ ), sin embargo este resultado se encuentra sesgado al no contarse con dicha determinación en todos los pacientes con trombosis estudiados. Por otra parte, hay que considerar que se ha descrito una disminución en el número de plaquetas activadas por consumo continuo en sitios de microtrombosis, por lo que una disminución de plaquetas activadas no precisamente se asociaría a una menor presencia de estas.

En cuanto a el número de episodios de trombosis y la intensidad media de fluorescencia, no se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre estas variables, muy probablemente debido a una n pequeña en el presente trabajo.

## **CONCLUSIÓN**

Los resultados en este estudio apoyan la hipótesis inicial planteada, es decir una mayor expresión de glucoproteínas plaquetarias en pacientes jóvenes con trombosis venosa en comparación con pacientes sin trombosis. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de P-Selectina (CD62) en pacientes con trombosis en comparación con pacientes sin trombosis. Contrariamente no encontramos diferencia significativa de P-Selectina posterior a su activación con cloruro de calcio.

Es oportuno recalcar que se requieren estudios con una mayor muestra para confirmar los hallazgos encontrados en este trabajo preliminar.

## BIBLIOGRAFIA

1. Palareti G. Recurrent venous thromboembolism: what is the risk and how to prevent it. *Scientifica (Cairo)*. 2012 Sep 17;1-17. DOI: 10.6064/2012/391734.
2. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-18. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx003.
3. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jul 5;8(9):502-12. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.91.
4. Cevik O, Baykal AT, Sener A. Platelets Proteomic Profiles of Acute Ischemic Stroke Patients. *PLoS One*. 2016 Jun 23;11(6):1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0158287.
5. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):148-56. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
6. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, et al. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):157-62. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03498.x.

7. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HAM, et al. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017 Mar 14;38(11):785-91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw550.
8. Agbani EO, Poole AW. Procoagulant platelets: generation, function, and therapeutic targeting in thrombosis. *Blood*. 2017 Nov 16;130(20):2171-9. DOI: 10.1182/blood-2017-05-787259. Epub 2017 Sep 27
9. Wen-Tan C, Bourcy M, Pasalic L, et al. Chapter 20: Flow Cytometry Assessment of Procoagulant Platelets Using a Dithiol-Reactive Probe. In: Hogg P. (eds) *Methods and Protocols, Molecular Biology* [Internet]. País: New York, NY Springer Nature; 2019 [Cited 2020 Oct 17]. 305-21p. DOI: 10.1007/978-1-4939-9187-7\_20
10. Jandrot-Perrus M, Hermans C, Mezzano D. Platelet glycoprotein VI genetic quantitative and qualitative defects. *Platelets*. 2019;30(6):708-13. DOI: 10.1080/09537104.2019.1610166.
11. Watkins NA, O'Connor MN, Rankin A, et al. Definition of novel GP6 polymorphisms and major difference in haplotype frequencies between populations by a combination of in-depth exon resequencing and genotyping with tag single nucleotide polymorphisms. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1197-1205. DOI: 10.1111 / j.1538-7836.2006.01937.x
12. Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, et al Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Nov 2;17 - 141. DOI: 10.1186/s12933-018-0783-z.

13. Soma P, Swanepoel AC, du Plooy JN, Mqoco T, et al . Flow cytometric analysis of platelets type 2 diabetes mellitus reveals 'angry' platelets. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Mar 31;15:52. DOI: 10.1186/s12933-016-0373-x.
14. Rodríguez Yunta Eduardo. Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas cioms 2002. *Acta bioeth*. [Internet]. 2004 [citado 2021 Ene 29] ; 10( 1 ): 37-48. DOI: 10.4067/S1726-569X2004000100005.

# ANEXOS

