

Antígeno plaquetario humano: breve revisión del tema y su significado clínico

Human platelet antigen: brief review of the
topic and its clinical significance

Mari C. Moran-Espinosa^{1a}, Stella A. Zepeda-Aguilera^{1b}, Hector Diaz-Garcia^{2c}

Resumen

Los antígenos plaquetarios son componentes celulares esenciales en la cascada de coagulación y la respuesta inmune. Las plaquetas, son pequeñas fracciones celulares anucleadas de 2 a 3 µm resultantes de la fragmentación del citoplasma de los megacariocitos. Su función en la hemostasia es la formación de coágulos para detener el sangrado en caso de lesiones vasculares. Los antígenos plaquetarios son proteínas que se encuentran en la superficie de estas fracciones anucleadas participando en la interacción con otras células sanguíneas y la respuesta inmunológica. La variabilidad genética y las diferencias individuales en los antígenos han llevado al descubrimiento de diversos sistemas de antígenos, como el sistema HLA (antígeno leucocitario humano) y el sistema ABO. Estos sistemas influyen en la compatibilidad sanguínea realizadas durante transfusiones y trasplantes, al igual que en la aparición de reacciones adversas. La investigación en este campo ha propuesto mecanismos relacionados con la patogénesis de los trastornos plaquetarios y enfermedades autoinmunes. El estudio de los antígenos ha evolucionado con avances en la genética, la biología molecular y la inmunología, lo que conlleva a una mejor comprensión, relevancia clínica y su impacto en la salud humana. La identificación de estos antígenos continúa siendo esencial para la mejora en terapias de transfusión, investigación en trastornos hemorrágicos y la exploración de posibles blancos terapéuticos en diversas enfermedades.

Abstract

Platelet antigens are essential cellular components in the coagulation cascade and the immune response. Platelets are small anucleate cellular-fragments, measuring 2 to 3 µm, resulting from the fragmentation of megakaryocyte cytoplasm. Their role in hemostasis involves clot formation to halt bleeding in case of vascular injuries. Platelet antigens are proteins found on the surface of these cell fragments, participating in interactions with other blood cells and the immune response. Genetic variability and individual differences in antigens have led to the discovery of various antigen systems, such as the HLA (human leukocyte antigen) system and the ABO system. These systems influence blood compatibility in transfusions and transplants, as well as the occurrence of adverse reactions. Research in this field has proposed mechanisms related to the pathogenesis of platelet disorders and autoimmune diseases. The study of antigens has evolved with advances in genetics, molecular biology, and immunology, leading to a better understanding of their clinical relevance and impact on human health. The identification of these antigens remains crucial for improving transfusion therapies, investigating bleeding disorders, and exploring potential therapeutic targets in various diseases.

¹Secretaría de Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Centro de Investigación en Malformaciones Congénitas. Ciudad de México, México

²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1946-0790^a, 0009-0007-2467-2302^b, 0000-0002-2375-4759^c

Palabras clave

Plaquetas
Antígenos de Plaqueta Humana
Trombocitopenia
Transfusión Plaquetaria

Keywords


Blood Platelets
Antigens, Human Platelet
Thrombocytopenia
Platelet Transfusion


Fecha de recibido: 09/08/2023

Fecha de aceptado: 10/10/2023

Comunicación con:

Hector Diaz Garcia

 hecdiazgar@gmail.com

 55 5228 9917, extensión 3306

.....
Cómo citar este artículo: Moran-Espinosa MC, Zepeda-Aguilera SA, Diaz-Garcia H. Antígeno plaquetario humano: breve revisión del tema y su significado clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 1:e5586 doi: 10.5281/zenodo.10790529

Generalidades y función plaquetaria

Las plaquetas son fragmentos de citoplasma sin núcleo derivados de los megacariocitos de la médula ósea.¹ Tienen un tamaño de, aproximadamente, 2-3 μm de diámetro resultantes de la fragmentación de las células antes mencionadas y que, en personas sanas, se encuentran de manera abundante en el torrente sanguíneo (150,000 - 450,000 / μL).² Las plaquetas extienden diversas funciones que incluyen la hemostasia primaria, los procesos inflamatorios y su participación en la respuesta inmune.^{1,3}

La visión más integrada de las plaquetas resalta su papel como fragmentos anucleados con funciones inmunitarias que participan activamente en una red con las células endoteliales y los sistemas de coagulación de la sangre. La activación de las plaquetas es desencadenada por diversos agonistas que se encuentran en la pared vascular lesionada o que se genera durante el inicio de la coagulación.⁴ Las plaquetas regulan la hemostasia adhiriéndose a los vasos sanguíneos en masa, mediante enlaces cruzados con moléculas de fibrinógeno, formando un coágulo de fibrina para evitar la pérdida sanguínea.^{2,5} Una interacción crítica implica al factor de von Willebrand (vWF), que se inmoviliza en el colágeno subendotelial expuesto después de una lesión vascular. El vWF se une al complejo de glicoproteínas (GP) Ib-IX y V (GPIb-IX-V) en las plaquetas, iniciando la activación plaquetaria. Además, se generan pequeñas cantidades de trombina, una enzima clave en la cascada de coagulación durante el inicio de la coagulación. La trombina ha sido identificada como uno de los agonistas de plaquetas más potentes conocidos, que ejerce sus efectos a través de los receptores activados por proteasas (PAR) 1 y 4, que son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) activados mediante la escisión proteolítica. La trombina no solo activa los PAR, sino que también se une con alta afinidad a la cadena alfa del GPIIb del complejo GPIIb-IX-V, facilitando la respuesta plaquetaria a dosis bajas de trombina. Además de la trombina, existen otros agonistas de plaquetas que contribuyen a la activación completa. Dos ejemplos destacados son el difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A2. Ambas moléculas se unen a receptores específicos acoplados a proteínas G en la superficie de las plaquetas, aumentando aún más la activación plaquetaria y amplificando la respuesta en presencia de otros agonistas.⁶

Esta intrincada red de mecanismos de activación plaquetaria expone la naturaleza multifacética de las plaquetas en la hemostasia, durante la trombosis y en las respuestas inmunitarias. Estudiar esas interacciones y la comunicación entre las plaquetas y las células vasculares es crucial para entender la complejidad de la biología vascular y establecer las bases teóricas sólidas para el diseño de terapias nove-

dosas dirigidas al tratamiento de enfermedades vasculares, inmunitarias u oncogénicas.⁴

Actualmente se han identificado aproximadamente 182 glicoproteínas que se encuentran asociadas a la membrana de las plaquetas, un subconjunto de las cuales consiste en receptores de membrana plaquetaria similares a los receptores tipo *Toll* (*Toll-like receptors* o *Platelet-TLRs*, por sus siglas en inglés): receptores de complemento, receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión. Estas GP desempeñan un papel fundamental en los mecanismos fisiológicos normales y patológicos durante la activación plaquetaria.³

Antígenos plaquetarios

Los antígenos plaquetarios humanos (HPA, *Human Platelets Antigens*, por sus siglas en inglés) son glicoproteínas genéticamente polimórficas, heredadas en un sistema bialélico y expresadas en la membrana de las plaquetas.⁷ El polimorfismo de los HPA se debe a una sustitución de una base nitrogenada en la región codificante de los genes relacionados a estos antígenos, lo que conduce a una diferencia de un aminoácido en la glicoproteína relacionada.⁸

Los HPA son aloantígenos expresados en la membrana de las plaquetas, y hasta la fecha se han identificado 35 HPA. Cada HPA representa una de las seis glicoproteínas plaquetarias: GPIIb, GPIIIa, GPIa, GPI, GPIb α , GPIb β y CD109. Se agrupan en seis sistemas bialélicos: HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 y HPA-15. Se ha observado que la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, por sus siglas en inglés), en la secuencia génica puede ocasionar una sustitución de un aminoácido relevante en la glicoproteína plaquetaria correspondiente, con la excepción de HPA-14bw (cuadro I),⁹ el HPA-1a/1b y el HPA-4a/4b son causados por la sustitución de una prolina por una leucina en la posición 33 (HPA-1 bp T196C, aminoácido Leu33Pro) y la sustitución de una arginina por una glutamina en la posición 143 (HPA-4 bp G526A, aminoácido Arg143Gln) en la GPIIIa, respectivamente. El polimorfismo en la GPIIb y en la GPIa resultan de HPA-3a/3b (Ile843Ser) y HPA-5a/5b (Glu505Lys), respectivamente. El HPA-15a/15b está asociado con un cambio de Tyr703Ser en CD109.³

Los estudios de heredabilidad en gemelos han reportado que la variación en el recuento de plaquetas y el volumen medio de plaquetas (*Mean Platelet Volume*, VPM por sus siglas en inglés) están, en gran medida, determinados por los genes. El SNP es el tipo más común de variación genética en las regiones codificantes y no codificantes de los genomas. Hasta la fecha, se han depositado más de 10 millones de SNP de referencia humana en la base de

Cuadro I Antígenos plaquetarios humanos

Sistema	Antígeno	Nombre original	Glicoproteína	Cambio de AA	CD	Trastorno asociado
HPA-1	HPA-1a / 1b	Zw ^a , Pl ^{A1} , Zw ^b , Pl ^{A2}	GPIIIa	L33P	CD61	FNAIT, PTP, MPR
HPA-2	HPA-2a / 2b	Ko ^a , Ko ^b	GP1bα	T145M	CD42b	FNAIT, PTP, MPR
HPA-3	HPA-3a / 3b	Bak ^a , Lek ^a , Bak ^b	GP1Ib	I843S	CD41	FNAIT, PTP, MPR
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa	R143Q	CD61	FNAIT, PTP, MPR
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b				
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GP1a	E505K	CD49b	FNAIT, PTP, MPR
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a				
HPA-15	HPA-6b,7b,8b,9b,10b,11b,12b,13b,14b,5b,16b,17b,18b,19b,20b,12b,22b,23b,24b,25b,26b	Ca ^a , Tu ^a , Mo ^a , Sr ^a , Max ^a , La ^a , Gro ^a , Iy ^a Sit ^a , Oe ^a , Gov ^b , Gov ^a , Duv ^a , Va ^a , Cab ^a , Sta, Kno Nos, Sey, Hug Cab2 ^{a+} , Swi ^a	GPIIIa/ GP1Ib/ GP1bβ/ CD109/ GP1a	R489Q	CD61	FNAIT, PTP, MPR

El sistema HPA-15 es el más polimórfico

Tomado y modificado de: versiti.org y Curtis & McFarland (2013)

FNAIT: trombocitopenia aloinmune fetal y neonatal; PTP: púrpura transfusional; MPR: refractariedad plaquetaria multitransfusión; AA: aminoácido; CD: cúmulo de diferenciación

datos pública dbSNP del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*, por sus siglas en inglés).¹ De los cuales, solo algunos SNP son los responsables del origen de los diferentes HPA (cuadro I).

Importancia clínica del antígeno plaquetario humano

Reacciones anti-HPA

Los anticuerpos anti-HPA son bien conocidos por su asociación con la púrpura postransfusión (PTP), la cual es una complicación asociada a la transfusión poco común pero grave, que se caracteriza por una trombocitopenia profunda que se desarrolla en un plazo de dos semanas después de la transfusión.¹⁰ La probabilidad de desarrollar PTP parece aumentar debido a la exposición previa a un HPA ausente en las plaquetas del paciente y en varios informes de casos han identificado a las mujeres como la población mayormente afectada por esta condición.¹¹ La transfusión posterior expone nuevamente al receptor a este antígeno, lo que desencadena una respuesta aloinmune la cual induce la destrucción de las plaquetas autólogas. El anticuerpo implicado es el anti-HPA-1a producido por receptores HPA-1a/1b, un genotipo poco común en población caucásica.¹²

Se piensa que la incompatibilidad por HPA-1 ocasionada por aloinmunización materna es la causa más común

de trombocitopenia moderada y severa en el feto y en recién nacidos (FNAIT).¹³ Aunque la FNAIT es una enfermedad rara, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 1000 nacimientos, los productos afectados pueden tener graves consecuencias, incluyendo hemorragia intracraneal (ICH) fetal y neonatal.¹⁴ La FNAIT se sospecha durante las primeras 24 horas de vida extrauterina cuando el recién nacido presenta hematomas y signos de sangrado acompañados de un recuento plaquetario inferior a 30,000 plaquetas/mL o si existe antecedente familiar de FNAIT. El manejo de estos RN es propiamente la transfusión de plaquetas e inmunoglobulina intravenosa. Además, se sospecha de FNAIT cuando existe en la familia un antecedente de otro u otros hijos afectados. En estos casos, la forma más común de profilaxis es la administración de esteroides e inmunoglobulinas (por ejemplo, anti-D, RhoGAM) antes del parto.¹⁵

Por otro lado, la reacción transfusional febril no hemolítica (RTFnH) es una complicación relacionada con los HPA que se presenta en el receptor con mayor frecuencia cuando existe incompatibilidad del HPA-2 entre el donador y el receptor de plaquetas.¹⁶ Esta reacción se caracteriza por incremento de la temperatura corporal en 1 o más °C, además de que se pueden presentar escalofríos, cefalea o dorsalgia. Por lo general no representa un riesgo y se le suele tratar con paracetamol. Aún no está dilucidada por completo la etiología de este tipo de reacciones febriles, una plausible explicación podría ser que la presencia de anticuerpos anti-HPA-2, originados de previas transfusiones plaquetarias, sean los responsables de la activación

plaquetaria a través del receptor FcγRII (ver más adelante) y de la liberación de prostaglandina E2 (PGE2), un potente pirógeno endógeno.

Tipificación de antígenos plaquetarios

Los HPA se pueden determinar mediante genotipificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP), polimorfismo de conformación de cadena individual del ADN (SSCP), hibridación con secuencia específica de oligonucleótidos (SSO) o secuenciación. Sin embargo, aunque también se ha empleado la fenotipificación en el suero de los pacientes, esta metodología es limitada debido a que la cantidad de plaquetas es escasa, sobre todo en pacientes con diagnóstico de trombocitopenia.¹⁷ Por otro lado, la determinación de anticuerpos plaquetarios es indispensable para diagnosticar e identificar un tratamiento hacia la inmunización con antígeno plaquetario, debido a que estas moléculas pueden restringir la compatibilidad.¹⁸ Por último, la genotipificación de los alelos de HPA en combinación con la detección de anticuerpos antiplaquetas en el suero de los pacientes constituyen estudios de mucha importancia para la detección y diagnóstico de FNAIT, PTP y MPR.

Otras enfermedades asociadas a los HPA

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en el mundo y en México.¹⁹ La ECV tiene como antecedente la activación del endotelio vascular derivado de insultos físicos, químicos o biológicos, como inflamación, hipertensión, hiperglucemia o hiperhomocisteinemia, que ocasionan la exposición de proteínas (por ejemplo, factor von Willebrand) a la luz vascular, donde interactúan con los antígenos plaquetarios en las plaquetas promoviendo la activación de estas, la deposición en el sitio de daño y la secreción de quimiocinas con perfil CXCL (ligandos de receptores con motivo de unión a cisteína-X-cisteína, donde X puede ser cualquier aminoácido) que promueven el reclutamiento, migración y diapédesis de leucocitos polimorfonucleares y monocitos hacia el espacio subendotelial. Además, la secreción de quimiocinas de perfil CXCL que favorecen la migración de más leucocitos al sitio de daño y citocinas del perfil de macrófagos M2 (antiinflamatorios), que inducen la deposición de fibras de colágena y fibrosis.²⁰ Todos estos eventos contribuyen de forma significativa a la formación de la placa aterosclerótica,²¹ proceso que puede tomar años hasta que se presenta el

cuadro clínico de ECV. Por lo tanto, los HPA con alta predisposición a activar a las plaquetas podrían estar asociadas a enfermedades trombóticas o isquémicas. Por ejemplo, en una población iraní de adultos mayores con antecedentes de enfermedad arterial coronaria se observó una correlación importante entre las variantes 1b, 2a y 3b y el desarrollo de la enfermedad.²² Mientras que en personas jóvenes (menores de 45 años), la PGIIIa (HPA-1) se relaciona también con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria.²³

Por otro lado, en enfermedad cerebrovascular isquémica, tanto en adultos como en pacientes pediátricos, la frecuencia de las isoformas HPA-1a, 1b, 5a, 5b, 3 (GPIIb) y 2 (GPIIb) fue significativamente mayor en comparación con la de las personas no afectadas.^{24,25} Además, la deficiencia en la activación de plaquetas podría condicionar al desarrollo de hemorragias leves (petequias), severas (hematomas) o choque hipovolémico, como en el caso de los neonatos donde las variantes HPA-1a y HPA-5b fueron más frecuentes en los casos de hemorragia orgánica e intracraneal, respectivamente.²⁶

Septicemia

La septicemia es una respuesta descontrolada y potencialmente mortal a un proceso infeccioso. Se ha observado que durante la septicemia las plaquetas pueden activarse a través de sus receptores tipo Toll (2 o 4) y secretar quimiocinas (p. ej. CXCL4 y CXCL7) que promueven el reclutamiento de neutrófilos a la zona de infección,²⁷ promoviendo la respuesta innata hacia la infección. Además, el HPA-20b (GPIIb) y el 21b (GPIIIa) podrían estimular la activación de las plaquetas desencadenando la trombocitopenia o coagulación intravascular diseminada, misma que se observa durante los procesos más graves de la sepsis.²⁸ De forma semejante, los HPA-20b y 21b se han asociado con el desarrollo de trombocitopenia en personas con infección por virus del dengue mediante la activación plaquetaria mediada por la unión del complejo antígeno-anticuerpo al receptor II para la fracción cristalizante de los anticuerpos gamma (FcγRII) en las plaquetas. Aunque aún falta esclarecer cuál es la relación entre los HPA y la activación plaquetaria mediada por el FcγRII.²⁹

Cáncer

El término cáncer comprende más de 100 entidades diferentes y se encuentra dentro de las principales causas de muerte a nivel mundial y en México.³⁰ Aunque existen diferentes mecanismos asociados a los procesos oncogénicos, como virus o mutaciones, se ha observado que, una vez establecido el tumor, las células tumorales pueden promo-

ver su proliferación, metástasis o supervivencia mediante el reclutamiento y activación de las plaquetas.³¹

En el cáncer de colon, por ejemplo, las células tumorales pueden promover su metástasis mediante la activación plaquetaria a través del antígeno GPVI o, por el contrario, algunas variantes del HPA-15, como la GPIIb y la GPIIIa, podrían ser factor de protección en algunos tipos de cáncer al limitar la agregación plaquetaria en el sitio tumoral.³² De forma interesante, la activación plaquetaria en los diferentes tipos de neoplasias también podría estar involucrado el FcγRII.³³ Desafortunadamente, hasta donde saben los autores, existen pocos estudios enfocados en estudiar la relación de los HPA y el desarrollo, progresión y metástasis de cáncer.

Conclusiones

La identificación de anticuerpos plaquetarios es indispensable para diagnosticar la inmunización asociada a antígeno plaquetario humano o antígeno leucocitario humano (HLA). Por su importancia en la compatibilidad y en el éxito de las transfusiones la detección de aloanticuerpos contra

los HPA tiene aplicaciones directas en el diagnóstico, tratamiento y prevención en condiciones como la trombocitopenia aloinmune fetal, neonatal y púrpura transfusional.^{18,34}

Perspectivas

A pesar de la relativa sencillez de la detección de los HPA, hasta la fecha han sido pocos los trabajos enfocados en conocer su frecuencia en la población mexicana, siendo una de las últimas investigaciones la desarrollada por Reynolds Ocampo en el 2012.¹⁷ Por otro lado, sería interesante investigar el proceso de activación plaquetaria mediada por el FcγRII, ya que podría estar implicado directamente en el desarrollo de la trombocitopenia observada en infecciones virales, bacterianas, durante los procesos de metástasis tumoral, o en el desarrollo de aterosclerosis.^{31,34,35}

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Zhou S, Liang X, Wang N, et al. Association of human platelet antigen polymorphisms with platelet count and mean platelet volume. *Hematology*. 2018;23(8):517-21. doi: 10.1080/10245332.2018.1445580
2. George JN. Platelets. *Lancet*. 2000;355(9214):1531-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02175-9
3. Wen YH, Chen DP. Human platelet antigens in disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:87-90. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.009
4. Eriksson O, Mohlin C, Nilsson B, et al. The human platelet as an innate immune cell: Interactions between activated platelets and the complement system. *Front Immunol*. 2019;10:1590. doi: 10.3389/fimmu.2019.01590
5. Curtis BR, Mcfarland JG. Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*. 2014;106(2):93-102. doi: 10.1111/vox.12085
6. Grover SP, Bergmeier W, Mackman N. Platelet Signaling Pathways and New Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; (4):e28-35. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310224
7. Hajar CGN, Zefarina Z, Riffin NSM, et al. Human platelet antigen datasets for malays, Chinese, and indians in peninsular Malaysia. *Ann Lab Med*. 2020;40(6):493-9. doi: 10.3343/alm.2020.40.6.493
8. Azizi SG, Samiee S, Shaiegan M, et al. Genotyping of human platelet antigen-1 to -5 and -15 by polymerase chain reaction with sequence-specific primers (PCR-SSP) and real-time PCR in azeri blood donors. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2021;20(3):350-63. doi: 10.18502/ijaa.v20i3.6333
9. Versiti. Human Platelet Antigen (HPA) Database [Internet]. Versiti;2023 [citado 2023 Nov 02]. Disponible en: <https://versiti.org/products-services/human-platelet-antigen-hpa-database>
10. Hawkins J, Aster RH, Curtis BR. Post-transfusion purpura: Current perspectives. *J Blood Med*. 2019;10:405-15. doi: 10.2147/JBM.S189176
11. Menis M, Forshee RA, Anderson SA, et al. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. *Transfusion*. 2015;55(2):284-95. doi: 10.1111/trf.12782
12. Solar NG, Romero NY, Forrellat BM, et al. Conocimientos actuales sobre la patogénesis, presentación clínica, diagnóstico y manejo de la trombocitopenia neonatal aloinmune. *Rev Cubana de Pediatr*. 2019;91(3):e513
13. Bussel JB, Vander Haar EL, Berkowitz RL. New developments in fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(2):120-7. doi: 10.1016/j.ajog.2021.04.211
14. Lieberman L, Greinacher A, Murphy MF, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: recommendations for evidence-based practice, an international approach. *Br J Haematol*. 2019;185(3):549-62. doi: 10.1111/bjh.15813
15. Hayashi T, Hirayama F. Advances in alloimmune thrombocytopenia: Perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfusion*. 2015 Jul;13(3):380-90. DOI: 10.2450/2015.0275-14
16. Tiller H, Ahlen MT, Akkök ÇA, et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia – The Norwegian management model. *Transf Apher Sci*. 2020;59(1):102711. doi: 10.1016/j.transci.2019.102711
17. Reynolds-Ocampo AL. Detección de los sistemas de antígenos plaquetarios humanos HPA en población mexicana. [Tesis para obtener el título de Especialista en Hematología]. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012. 32 p.
18. Dutra VF, Costa TH, Santos LD, et al. Platelet antibodies

- identification: comparison between two laboratory tests. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022;44(3):365-8. doi: 10.1016/j.htct.2020.12.008.
19. Mendoza-Herrera K, Pedroza-Tobías A, Hernández-Alcaraz C, et al. Attributable Burden and Expenditure of Cardiovascular Diseases and Associated Risk Factors in Mexico and other Selected Mega-Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):4041. doi: 10.3390/ijerph16204041.
 20. Gui Y, Zheng H, Cao RY. Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:845942. doi: 10.3389/fcvm.2022.845942
 21. Lebas H, Yahiaoui K, Martos R, et al. Platelets Are at the Nexus of Vascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:132. doi: 10.3389/fcvm.2019.00132
 22. Malakootikhah F, Naghavi H, Firouzabadi N, et al. Association of human platelet alloantigens encoding gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Iranian patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):68. doi: 10.1186/s12872-021-01892-z
 23. Saleiro C, Teixeira R, De Campos D, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Intensive Care.* 2020;8(1):85. doi: 10.1186/s40560-020-00502-y
 24. Vasudeva K, Munshi A. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count. *Int J Neurosci.* 2019;129(5):511-22. doi: 10.1080/00207454.2018.1538991
 25. Jiménez-González MC, Santiago-Germán D, Castillo-Henkel EF, et al. Identification of genetic risk factors associated with ischaemic stroke in young Mexican patients. *Neurología (Eng Ed).* 2021;36(5):337-45. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.01.011.
 26. Coen-Herak D, Lenicek-Krlezka J, Radic-Antolic M, et al. Association of Polymorphisms in Coagulation Factor Genes and Enzymes of Homocysteine Metabolism with Arterial Ischemic Stroke in Children. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(8):1042-51. doi: 10.1177/1076029616672584
 27. de Vos TW, Porcelijn L, Hofstede-van Egmond S, et al. Clinical characteristics of human platelet antigen (HPA)-1a and HPA-5b alloimmunised pregnancies and the association between platelet HPA-5b antibodies and symptomatic fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2021;195(4):595-603. doi: 10.1111/bjh.17731
 28. Trivigno SMG, Guidetti GF, Barbieri SS, et al. Blood Platelets in Infection: The Multiple Roles of the Platelet Signalling Machinery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7462. doi: 10.3390/ijms24087462
 29. Tomo S, Mohan S, Ramachandrapa VS, et al. Dynamic modulation of DC-SIGN and FcγR2A receptors expression on platelets in dengue. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206346. doi: 10.1371/journal.pone.0206346
 30. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
 31. Olsson AK, Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets.* 2018;29(6):569-73. doi: 10.1080/09537104.2018.1453059
 32. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol.* 2018;11(1):125. doi: 10.1186/s13045-018-0669-2
 33. Li Z, Hu S, Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *J Mater Chem B.* 2018;6(45):7354-65. doi: 10.1039/c8tb02301h
 34. Kazemi MH, Malakootikhah F, Momeni-Varposhti Z, et al. Human platelet antigen 1-6, 9 and 15 in the Iranian population: An anthropological genetic analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):7442. doi: 10.1038/s41598-020-64469-4
 35. Ambulay R, Gallosa M. Trombocitopenia asociada al virus de la Hepatitis A: Reporte de 3 casos. *Rev Ned Hered.* 2018;29(2):102. doi: 10.20453/rmh.v29i2.33