



Enfermedad de Glanzmann: elementos clínicos y conducta terapéutica

Glanzmann's disease: clinical elements and therapeutic behavior

Citación:

Rodríguez Ávila Y,
Rivero Morey RJ.
Enfermedad de
Glanzmann: elementos
clínicos y conducta
terapéutica. Revodosdic
[Internet].
2022 [citado: fecha
de acceso];5(1): e261
[aprox. 8 p.].

Yurixán Rodríguez Ávila¹ , Rodolfo Javier Rivero Morey² .

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba.


²Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Facultad de Medicina. Cienfuegos, Cuba.




Correspondencia a:

Yurixán Rodríguez Ávila
yurixanrodriguez@nauta.
cu

Editora correctora:

Ismara Zamora León 
Universidad de Ciencias
Médicas de Granma.

Revisado por:

Anays Tania 
Acuña Amador
Universidad de Ciencias
Médicas de Villa Clara

Angel Aguiar 

González
Universidad de Ciencias
Médicas de Villa Clara

Palabras clave:

Trombastenia;
Hemorragia;
Agregación Plaquetaria;
Trombastenia de
Glanzmann.

Keywords:

Thrombasthenia;
Hemorrhage;
Platelet Aggregation;
Glanzmann's
Thrombasthenia.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Glanzmann es un trastorno poco común, con una distribución a nivel mundial que predomina en la región asiática; posee sintomatología específica y tratamiento emergente. **Objetivo:** describir los elementos clínicos y la conducta terapéutica de la enfermedad de Glanzmann. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en las bases de dato SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed. Se empleó como estrategia de búsqueda la combinación de términos, al emplear el nombre de la enfermedad, clínica y tratamiento. Se seleccionaron 21 referencias. **Desarrollo:** existen tres subtipos de la trombostenia de Glanzmann. Las manifestaciones clínicas son variables e incluyen hemorragias mucocutáneas y gastrointestinales, presencia de hemartrosis, hemorragia intracraneal y hematoma visceral. Se recomienda profilaxis antes de cirugías mayores y evitar el uso de medicamentos que afecten la función plaquetaria como los antiinflamatorios no esteroideos y la aspirina. La única medida curativa para pacientes con episodios recurrentes de sangrado o que son refractarios a transfusiones plaquetarias es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. **Conclusiones:** el método clínico que incluye la búsqueda de antecedentes y un examen físico riguroso, acompañado de exámenes complementarios, juega un importante papel en el diagnóstico de la trombostenia. De esta forma la terapéutica se enfoca en controlar los síntomas agudos y transfusiones plaquetarias, con varias opciones como la terapia génica aún en estudio; todo con el fin de mejorar la calidad de vida y extenderla.

ABSTRACT

Introduction: Glanzmann's disease is a rare disorder, with a worldwide distribution that predominates in the Asian region; it has specific symptoms and emergent treatment. **Objective:** to describe the clinical elements and the therapeutic behavior of Glanzmann's disease. **Methods:** a bibliographic review was carried out in the databases SciELO, Scopus, ClinicalKey and PubMed. The combination of terms was used as a search strategy, using the name of the disease, clinic and treatment. 21 references were selected. **Development:** there are three subtypes of Glanzmann's thrombasthenia. The clinical manifestations are variable and include mucocutaneous and gastrointestinal hemorrhages, presence of hemarthrosis, intracranial hemorrhage, and visceral hematoma. Prophylaxis is recommended before major surgeries and avoiding the use of drugs that affect platelet function such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin. The only curative measure for patients with recurrent bleeding episodes or who are refractory to platelet transfusions is allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Conclusions:** the clinical method that includes the search for history and a rigorous physical examination, accompanied by complementary tests, plays an important role in the diagnosis of rhombobasthenia. In this way, therapeutics focuses on controlling acute symptoms and platelet transfusions, with several options such as gene therapy still under study; all in order to improve the quality of life and extend it.

Recepción: 2021/08/25
Aceptación: 2022/02/04
Publicación: 2022/03/03



INTRODUCCIÓN

La sangre está compuesta por elementos formes, dígase glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas y el plasma.

Las plaquetas son pequeños fragmentos celulares que circulan en la sangre, representan el segundo linaje celular más abundante después de los eritrocitos; el recuento normal oscila entre 150 000/mL y 450 000/mL ⁽¹⁾.

Las plaquetas son elementos formes que acuden para evitar sangrado luego de que un vaso sanguíneo es dañado. Además de su rol en la trombosis junto a proteínas plasmáticas y factores de la coagulación, distinguen los sistemas linfático y hemático, participan en mantener la integridad de la pared vascular en la respuesta inflamatoria ante agentes lesivos ⁽¹⁾.

La trombostenia de Glanzmann (TG) resulta de trastornos cualitativos o cuantitativos de glicoproteínas ubicadas en la membrana de las plaquetas como la integrina alpha IIb, vinculada con la glicoproteína IIb (GPIIb; CD41) o la integrina beta 3, relacionada con la glicoproteína IIIa (GPIIIa; CD61). En presencia de esta alteración, los megacariocitos no se pueden unir correctamente al fibrinógeno, proceso que es indispensable para la normal agregación ⁽²⁾.

El nombre de esta patología es un término clásico en el área de la medicina. Sin embargo, no es común. Esta enfermedad fue identificada por el pediatra de nacionalidad suiza Eduard Glanzmann (1887-1959) que la nombró como Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie en 1918. Esta condición que ahora lleva su nombre (Glanzmann), se encontró por primera vez en el mismo año, en el diagnóstico a niños que vivían en los Alpes suizos, los cuales tenían conteos de plaquetas normales, pero grandes moretones en el cuerpo ⁽³⁾.

En una investigación de Chávez González et al. ⁽³⁾ se obtuvo una asociación entre plaquetas débiles no funcionales (trombastenia) con tiempos de sangrado prolongados en la enfermedad autosómica recesiva, siendo reconocida además como trombostenia de Glanzmann. Se propuso que la retracción lenta/ausente del trombo era producto de un déficit funcional de las plaquetas; no simplemente una trombocitopenia. En otras palabras, constituye un trastorno muy raro.

A medida que se fue avanzando en el estudio del

trastorno se observó que la prolongación del tiempo de sangrado podría constituir un criterio diagnóstico para este desorden. En 1956 se realiza una revisión de las alteraciones de la función plaquetaria, que describió a la trombostenia como una enfermedad congénita caracterizada por plaquetas de tamaño normal que no se adhieren a superficies endoteliales impidiendo la retracción del coágulo. Luego se reportó que la morfología y la sobrevivencia plaquetaria eran normales. A priori se demostró ausencia de agregación plaquetaria, la cual fue atribuida a anomalías en la membrana plaquetaria. La herencia autosómica recesiva fue sugerida por varios investigadores al comprobar igual incidencia en ambos sexos, sangrado no excesivo en los familiares de 1er grado y frecuente consanguinidad. Todo ello contribuyó a que se dejaran claramente definidas las manifestaciones clínicas y de laboratorio de esta afección ⁽⁴⁾.

La TG es una entidad poco frecuente, principalmente en pobladores asiáticos o en zonas donde los apareamientos consanguíneos se presentan en mayor cuantía. En varios grupos poblacionales se han identificado mutaciones fundadoras. Aunque a nivel global la incidencia y prevalencia no son exactas, se han reportado un centenar de recién nacidos con la afección hematológica, con predominio de personas de procedencia judía-iraquí, países como Israel, Jordania, Arabia Saudita e Italia. La incidencia mundial es de 1/1 000 000 de habitantes ^(4,5).

A consecuencia de la poca información sobre la enfermedad, incluso estadísticamente en Cuba, sus características clínicas y conducta terapéutica, así como la necesidad de que los profesionales de salud accedan a fuentes bibliográficas acertadas, los autores consideraron oportuna la realización de esta revisión con el objetivo de describir los elementos clínicos y la conducta terapéutica de la enfermedad de Glanzmann.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica mediante los artículos recuperados en las bases de datos SciELO, Scopus, ClinicalKey y PubMed en el periodo comprendido entre mayo y julio de 2021. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y publicados entre 2017 y 2021 en su mayoría. Se agregaron artículos externos al marco de tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente, don de la investigación presentó un por ciento de actualización



del 76,2 %.

Para la búsqueda se emplearon los términos "sangrado", "trombocitopenia", "plaquetas", "transfusión" y "terapia génica"; así como sus traducciones al inglés: "bleeding", "thrombocytopenia", "platelets", "transfusion" y "gene therapy". Además, se emplearon los DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): "enfermedad de Glanzmann", "hemorragia", "enfermedad autosómica recesiva", "trastorno plaquetario" y sus equivalentes en idioma inglés, los MeSH: "Glanzmann disease", "hemorrhage", "autosomal recessive disease", "platelet disorder". Se seleccionaron 21 artículos, que se emplearon como referencias bibliográficas en la presente investigación.

DESARROLLO

La TG es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia cualitativa o cuantitativa de la integrina alpha IIb beta 3 codificada por los genes ITGA2B e ITGB3. Por genotipificación se han identificado mutaciones en ambos genes, pero no es clara la variabilidad fenotípica en la intensidad del estado hemorrágico entre los individuos afectados. Los genes ITGA2B e ITGB3 están localizados en el cromosoma 17q21.32 separados a una distancia física de 3.2 Mpb por lo que es poco probable que compartan dominios reguladores comunes. Se han descrito más de 200 mutaciones, dentro de las que se encuentran defectos en el corte y empalme de los codones de terminación que interfieren en la síntesis del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), y también son comunes las deleciones (del) e inserciones (ins) que producen errores en el marco de lectura. Por lo tanto, al leer esto, es posible afirmar que los genes son altamente polimórficos y están propensos a las mutaciones ⁽⁶⁾.

En el gen ITGA2B se describen mayor número de mutaciones tales como plegamiento de la proteína, lo que impide la correcta unión del calcio y la biogénesis. Esto se debe a la presencia de 30 exones en el fragmento de ADN, a diferencia que el ITGB3 que solo posee la mitad aun siendo más grande ⁽⁷⁾.

En una investigación realizada por Loroche et al. ⁽⁸⁾ se obtiene que no existe relación estadística alguna entre la gravedad del cuadro hemorrágico y la génesis de la alteración genética, esto se logró al analizar varios genotipos y fenotipos de pacientes con TG. Además, las mutaciones homocigotas relacionadas con la consanguinidad son frecuentes en determinadas etnias árabes, en las que se hace difícil delimitar una incidencia

mundial ⁽⁷⁾. Es de destacar que los trastornos genéticos seguirán apareciendo por lo que su estadística a nivel global debe ser actualizada regularmente ⁽⁹⁾.

El conocimiento del defecto genético por parte del enfermo es proporcional a la adherencia al tratamiento y tolerancia del cuadro, por lo que la realización de estudios moleculares y hematológicos es fundamental. En la identificación de mutaciones con expresión genotípica y fenotípica, son de gran utilidad las técnicas de secuenciación ^(10,11).

Desde el punto de vista hematológico el receptor de integrina alpha IIb beta 3 de la plaqueta se requiere para la agregación plaquetaria inducida por los agonistas fisiológicos como: el difosfato de adenosina (ADP), la epinefrina, la trombina, el colágeno y el tromboxano A2 (TXA2). En consecuencia, las anomalías en dicho receptor generan una falla en la formación del tapón plaquetario, en sitios de lesión vascular y en caso de hemorragia excesiva ⁽¹²⁾.

Normalmente cuando se corta o lesiona un vaso sanguíneo y comienza a sangrar, las plaquetas se dirigen hacia el lugar de la lesión. Allí, se adhieren al vaso sanguíneo e intentan detener la fuga. También envían una señal química que atrae a otras plaquetas. Luego, esas plaquetas se adhieren a las plaquetas en el sitio de la lesión para formar un tapón que detiene el sangrado.

En la superficie plaquetaria existen glicoproteínas que se unen como un puente para conectar las plaquetas entre sí y, a su vez, unir estas a la pared del vaso sanguíneo lesionado. Cada una de las glicoproteínas tiene un papel específico a desempeñar en la formación del tapón plaquetario. En el caso de la adhesión participan la glicoproteína Ia-IIa (Integrina alfa2-beta1), Ib (Ib-IX; V) y IIIb (IV); agregación Ia-IIb-IIIa (Integrina alfa IIb beta3); y en la activación la IIIb (IV) respectivamente ⁽¹³⁾.

Esta es la primera parte de la formación de un coágulo de sangre. Si este paso no se realiza correctamente, entonces será más difícil para los factores de coagulación trabajar para producir un coágulo estable de hebras de fibrina.

Es por ello que se hace fácil de entender que el fibrinógeno no presente, ocasione la no agregación de un grupo de plaquetas, vital para la aparición de un coágulo de sangre.



Cabe destacar también que existe la posibilidad de que haya un número normal de plaquetas, pero estas no estén funcionando de forma normal. También es posible que las plaquetas no puedan adherirse a los vasos sanguíneos o entre sí, o que no pueden enviar o recibir señales químicas ⁽¹⁴⁾.

Existen tres subtipos de la trombostenia de Glanzmann ⁽¹⁴⁾:

- En el Tipo I: la cantidad de GPIIb/IIIa es menor de 5 % de lo normal.
- En el Tipo II: la cantidad de GPIIb/IIIa es entre 5 % y 20 % de lo normal.
- En el Tipo III: hay una cantidad normal de GPIIb/IIIa pero ésta no funciona correctamente.

Las manifestaciones clínicas son variables, dependen de la edad, del sexo y se consideran un trastorno hemorrágico grave, ya que la mayoría de los pacientes (75 %) requieren transfusión de sangre o plaquetas durante su vida. Los síntomas comunes incluyen hemorragias mucocutáneas y gastrointestinales, que pueden ser potencialmente mortales, y se pueden desencadenar de manera espontánea o por traumatismos. Además, puede existir presencia de hemartrosis, hemorragia intracraneal y hematoma visceral; sin embargo, son las menos frecuentes ^(15, 16).

Basados en la clasificación de la edad pediátrica, las manifestaciones clínicas pueden variar, en los recién nacidos o neonatos (primeros 28 días), se puede presentar púrpura inmediatamente después del nacimiento, pero a menudo no son dramáticas; en los lactantes e infantes (desde 28 días hasta 23 semanas) los primeros signos son las petequias en la cara y hemorragia subconjuntival asociada con el llanto; los niños (2 a 11 años) por su parte, tienden a presentar un cuadro clínico grave de hemorragia que incluye hematomas en las yemas de los dedos, hemorragia en los sitios de vacunación y episodios recurrentes o graves de epistaxis o sangrado gingival, que no responden al manejo convencional. En las mujeres adolescentes se presenta menorragia ⁽⁷⁻⁹⁾.

Otros autores ^(3,11, 17) plantean que las manifestaciones clínicas son características como los demás trastornos de las plaquetas, con la singularidad de que la predisposición al sangrado disminuye su gravedad con la edad. El tiempo de sangrado prolongado, déficit total de agregación primaria inducida por ADP, trombina, colágena y epinefrina, deficiencia de factor 3 plaquetario

y retracción del coágulo anormal, constituyen variaciones moleculares en estos casos.

La diátesis hemorrágica puede cambiar de manera significativa durante la vida, independientemente de la severidad clínica. Las alteraciones bioquímicas plaquetarias no están directamente vinculadas a la gravedad del cuadro, las cuales pueden estar presente hasta en individuos de una misma familia. Debido a la ausencia de agregación plaquetaria normal existe poco riesgo de trombosis arteria o enfermedad cardíaca, sin embargo, los pacientes con TG no están exentos de desarrollar aterosclerosis ⁽¹⁷⁾.

Es importante aclarar que, a diferencia de los pacientes con trastornos hemorrágicos más comunes, como hemofilia congénita A o B, los pacientes con trombostenia de Glanzmann tienden a tener más hemorragias mucocutáneas o hemorragias que involucran membranas mucosas nasales, oral, gástrica y piel, pero no tienden a presentar lesiones articulares o sangrado muscular ⁽¹²⁾.

Como en todas las enfermedades la realización de un interrogatorio, el examen físico y los exámenes complementarios permiten llegar a un diagnóstico. La trombostenia de Glanzmann no es una entidad que se excluya de esto.

Ante la sospecha clínica de esta entidad nosológica, se debe realizar un estudio de laboratorio para confirmarla. Entre los hallazgos más relevantes se encuentran: los recuentos y morfología plaquetaria normales; los tiempos de sangrado prolongados; retracción del coágulo disminuida o ausente y las respuestas anormales de agregación plaquetaria a estímulos fisiológicos, tales como epinefrina, colágeno, ácido araquidónico y ADP. Esto se explica porque las GP IIb/IIIa son necesarias para la unión del fibrinógeno y las plaquetas, durante la agregación. También, la anemia microcítica por la pérdida de hierro vinculado al sangrado recurrente o abundante; puede presentarse en estos pacientes ⁽¹⁸⁾.

Dentro de los hallazgos de laboratorio en pacientes con trombostenia de Glanzmann se puede citar:

- Recuento de plaquetas/Normal
- Tiempo de sangrado/Prolongado
 - Agregación plaquetaria con epinefrina/No hay respuesta observable
 - Agregación plaquetaria con ADP y cambio en la forma de la trombina/Respuesta, pero sin

agregación

- Cambios en la forma del colágeno/Respuesta, seguidos de un aumento variable en la transmisión de la luz, muy probablemente de una adhesión progresiva a las fibras de colágeno (pseudoagregación)
- Tiempo de cierre de apertura (PFA-100)/Prolongado
- Retracción del coágulo/Ausente o reducido
- Reacción de liberación de plaquetas/Disminuye con epinefrina y bajas dosis de ADP, trombina y colágeno; normal con altas dosis de trombina y colágeno
- Interacción con el vidrio (prueba de retención de plaquetas)/Ausente o reducido
- Activación de coagulante plaquetario/Variablemente anormal
- Formación de micropartículas/Variablemente anormal
- Contenido de fibrinógeno plaquetario/Notablemente reducido, excepto en algunas variantes ⁽¹⁹⁾.

Los estudios de agregación plaquetaria analizan cómo las plaquetas se agrupan de manera efectiva en respuesta a la exposición química similar a lo que podría provocar la coagulación en el sitio de la lesión de los vasos sanguíneos. Como se sabe por la discusión anterior, la trombostenia de Glanzmann implica un defecto en la forma en que las plaquetas se agrupan. Por tanto, los estudios de agregación (aglutinación) plaquetaria son anormales en pacientes con GT. Específicamente, la acumulación de plaquetas está ausente con todos los estímulos excepto con una sustancia química llamada ristocetina. Esta es la prueba clave para GT. Solo se realiza en algunos laboratorios especializados y requiere una muestra de sangre recién extraída, por lo que es posible que deba ir a un centro de laboratorio especial para que le realicen la prueba ⁽¹⁹⁾.

La principal preocupación del médico ante un paciente con diagnóstico de TG es las hemorragias que estos presentan, hacia ellas está dirigido el tratamiento.

La poca incidencia de la enfermedad resulta un obstáculo a la hora de la estimación de la morbilidad y mortalidad asociadas. Medidas como la adecuada higiene bucodental para evitar hemorragias gingivales, la preparación para los sangrados menstruales con un volumen superior al habitual en féminas jóvenes, la profilaxis quirúrgica y evitar fármacos antiagregantes como la aspirina; entre otros, son acciones preventivas a tener en cuenta ⁽³⁾.

El sangrado agudo en estos pacientes tiene como pilar terapéutico la transfusión plaquetaria, de ser posible con plaquetas específicas del tipo HLA del paciente. El factor VIIa recombinante, es de gran utilidad en caso de refractariedad al tratamiento transfusional ⁽¹⁷⁾.

La única medida curativa para pacientes con episodios recurrentes de sangrado o que son refractarios a trasfusiones plaquetarias es el trasplante de células hematopoyéticas alogénicas ⁽²¹⁾. Como posible terapia futura se ha planteado la terapia génica plaquetaria con el fin de controlar los episodios hemorrágicos y así mejorar la calidad de vida de las personas que padecen TG. Sin embargo, aún se requiere una evaluación estricta para determinar cuál es el grupo de pacientes que se beneficia de la terapia génica ⁽¹⁸⁾.

Es muy común que los pacientes, generalmente mujeres jóvenes que menstrúan, padezcan de anemia ferropénica. El uso del hierro por vía oral es la conducta terapéutica a seguir.

En casos de emergencia en los servicios médicos se cuenta con el ácido tranexámico, potente hemostático e inhibidor de la fibrinólisis que se usa por vía oral a una dosis de 15-25 mg/Kg/dosis cada 6 u 8 horas. En el caso de la presentación parenteral (endovenoso) se utiliza en dosis de 10-15mg/Kg/dosis en igual período de tiempo ⁽¹⁸⁾.

En Cuba este agente antifibrinólisis se presenta en ampollas de 500mg y se aplica vía endovenosa a dosis de 0,5-1 g (1-2 ampollas), 2-3 veces/día. Su administración debe ser lenta y en un lapso de tiempo no inferior a 1 mL/min. En infusión continua la dosis es de 25-50 mg/kg en 24 horas precedido de la dosis inicial endovenosa lenta, si es necesario. Por vía intramuscular la dosis de ataque es de 0,5-1 g (1 ampolla) por vía IM profunda cada 4-6 h. Dosis de mantenimiento de 0,5 g (1 ampolla) cada 8-12 h ⁽²⁰⁾.

En caso de cirugías el tratamiento no transfusional puede ser un excelente coadyuvante, pero las transfusiones plaquetarias son frecuentemente necesarias debido a un sangrado perioperatorio grave. En las cirugías donde se espera un sangrado moderado debe ser aumentado el valor plaquetario en 50 000/mm³ y entre 75000 a 100000/mm³ en cirugías donde se espere gran sangramiento



o que la hemostasia sea crítica como es el caso de neurocirugías o cirugías oftálmicas ⁽¹⁹⁾.

Cabe destacar estas opciones terapéuticas que se siguen son vigentes hasta el momento de realizada a presente investigación, o cual no quiere decir que cambien con el paso de tiempo debido a los futuros adelantos de las ciencias y técnicas. Es necesario una actualización sistemática sobre estos contenidos terapéuticos para evitar un mal manejo y atención a un paciente con esta enfermedad.

Aunque la TG es una enfermedad que produce grandes episodios hemorrágicos el pronóstico de estos pacientes es excelente. La corrección de la anemia también mejora la calidad de vida de estos enfermos. Aseguran expertos que el futuro del tratamiento de la TG es alentador con el avance de la terapia génica ⁽²¹⁾.

Se impone una vez más la pericia del médico frente a los síntomas, por lo cual una adecuada anamnesis y un examen físico riguroso es vital para un veredicto final, así como la avaricia sana de conocimientos, los cuales, en manos de aquel galeno consagrado a su labor, constituyen armas que salvan vidas.

CONCLUSIONES

El trastorno de Glanzmann es una enfermedad calificada

como rara, autosómica recesiva desde la perspectiva genética, afecta a ambos sexos por igual y se relaciona con la cosanguinidad. Su patogenia tiene como base una alteración plaquetaria lo que provoca riesgo de hemorragias localizadas principalmente en piel y mucosas, lo que constituye su signo fundamental. El tratamiento se enfoca en controlar los síntomas agudos, transfusiones plaquetarias, trasplante de células hematopoyéticas alogénicas, con varias opciones como la terapia génica aún en estudio; todo con el fin de mejorar la calidad de vida y extenderla.

FINANCIACIÓN

No se recibió financiación por parte de ningún organismo e institución.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

YRA: conceptualización, curación de contenidos y datos, investigación, metodología, redacción-borrador original, supervisión, validación.

RJRM: conceptualización, administración del proyecto, validación, redacción-revisión y edición, supervisión, validación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boilard E, Nigrovic PA. Plaquetas. En: Firestein G, Budd R, Sherine E, McInnes I, James R. Tratado de reumatología. España: Elsevier; 2018. p. 264-73
2. Reverter JC, Vicente V. Enfermedades de la hemostasia. En: Rozman F. Medicina interna. 18a ed. España: Elsevier; 2016. p. 1691-1719.
3. Chávez González N, Reyes Pérez AM, Rojas Quintana PR, Del Sol Hernández Y. Trombastenia de Glanzmann: presentación de un caso. Rev Metropolitana Ciencias Aplicadas [Internet]. 2021 [citado 09 Feb 2021];4(1):150-4. Disponible en: <https://remca.umet.edu.ec/index.php/REMCA/article/view/360/381>
4. Reyes MU, Sandoval TFA, Morales S, Villalpando M, Sandoval D, Reyes U. Trombastenia de Glanzmann y embarazo: reporte de un caso y revisión bibliográfica. Ginecol Obstet Mex. [Internet]. 2016 [citado 5 May 2021]; 84(10): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73309>
5. Sharma R, Pérez J, Jobe SM. Congenital Disorders of Platelet Function and Number. Pediatr Clin North Am. [Internet]. 2018 [citado 5 May 2021]; 65(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29803283/>
6. Martínez Sánchez LM, Quintero Moreno DA. Trombastenia de Glanzmann: conceptos clave de la enfermedad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 5 May 2021]; 35(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/993>



7. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al. Hematology: Basic Principles and Practice. España: Elsevier; 2018. p.1857-69.
8. Loroach S, Trabold K, Gambaryan S, Reiß C, Schwierczek K, Fleming I. Alterations of the platelet proteome in type I Glanzmann thrombasthenia caused by different homozygous delG frameshift mutations in ITGA2B. *Thromb Haemost.* [Internet]. 2017 [citado 5 May 2021]; 117(3): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078347/>
9. Pillois X, Nurden AT. Linkage disequilibrium amongst ITGA2B and ITGB3 gene variants in patients with Glanzmann thrombasthenia confirms that most disease-causing mutations are recent. *Br J Haematol.* [Internet]. 2016 [citado 5 May 2021]; 175(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14283>
10. Donato H, Bacciedoni V, Rapetti MC. Trombocitopenia inmune. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 17 May 2021];117(6): [aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_trombocitopenia-inmune-guia-de-diagnostico-y-tratamiento-91.pdf
11. Suárez Gutiérrez M, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa S. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Actualización y revisión. *Rev. alerg. Méx* [Internet]. 2020 [citado 02 Jun 2021];66(4): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902019000400456&lng=es&nrm=iso
12. Bezares R, Bistmans A, Borge M. Síndromes linfoproliferativos crónicos. Sociedad Argentina de Hematología [Internet]. 2017 [citado 31 Jul 2021];1(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://sah.org.ar/docs/2017/007-S%C3%ADndromes%20Linfoproliferativos%20cr%C3%B3nicos.pdf>
13. Pino Blanco D, Sánchez Segura M, Marsán Suárez V. Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: la leucemia linfoide crónica. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia* [Internet]. 2017 [citado 01 Jun 2021];33(4): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=82819>
14. Rao A, Collier BS. Hereditary Qualitative Platelet Disorders. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 9e ed. New York: McGraw-Hill; 2016.
15. Casas CP, Urrea FC, Solano MH, Sabogal MA. Manejo integral hematológico-odontológico en trombostenia de Glanzmann. *Acta Med Colomb* [Internet]. 2015 [citado 25 Jun 2021]; 40(1): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482015000100012&lng=en
16. Gómez Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med. interna Méx.* [Internet]. 2018 [citado 25 Jun 2021]; 34(2): [aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000200007&lng=es
17. Cid AR, Montesinos P, Sánchez Guiu I, Haya S, Lorenzo JI, Sanz J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in an adult patient with Glanzmann thrombasthenia. *Clin Case Rep.* [Internet]. 2017 [citado 25 Jun 2021]; 75(11): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152293/>
18. Moraleda Jiménez JM. *Pregrado de Hematología*. 4ª ed. Madrid: Luzan; 2017.
19. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. *Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba*. Ministerio de Salud Pública. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.
20. Tamayo Ojeda C, Parellada Esquius N, Salvador-González B, Oriol Torón PÁ, Rodríguez Garrido MD, Muñoz

Segura D. Compliance with recommendations in secondary prevention of stroke in primary care. *Aten Primaria* [Internet]. 2017 [citado 25 Jun 2021]; 49 (6): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/28395917>

21. Moracchini J, Seigeot A, Angelot-Delettre F, Vieno A. Platelet transfusions in haematologic malignancies in the last six months of life. *Vox Sanguinis* [Internet]. 2021 [citado 25 Jun 2021]; 116 (4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12986>

