

## Interrelación del equilibrio tromboxano A<sub>2</sub>-prostaciclina y su modificación cuando se ingiere aspirina

### *Interrelation of the balance tromboxano A<sub>2</sub>-prostaciclina and its modification when aspirin is ingested*

Andrés Pérez Ruíz, Olayo Delfín Soto, Martha Cairo Iturrioz, José Miguel Robaina Ruiz

*Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez".*

#### RESUMEN

**Introducción:** la aspirina, es usada por su acción antiinflamatoria, analgésica, antipirética y antiagregante plaquetaria. El conocimiento del metabolismo del ácido araquidónico es fundamental para el estomatólogo que basa su trabajo en diagnosticar y tratar procesos inflamatorios en tejidos bucodentales, también por su condición de cirujano debe estar alerta en no realizar intervenciones quirúrgicas en pacientes que estén *tomando* aspirina, por interrumpir este medicamento la agregación plaquetaria, importante paso de la hemostasia normal.

**Objetivo:** interpretar la interrelación hemostática del tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaciclina en condiciones fisiológicas, y el resultado de su modificación cuando se ingiere aspirina.

**Método:** *PubMed* fue empleada como fundamental fuente de búsqueda, que incluyó el conocimiento sobre el fármaco aspirina, la interacción del tromboxano y la prostaciclina, y la acción que sobre el equilibrio de estos productos ejerce la aspirina; también se revisaron HINARI, LILACS y *Medline*.

**Desarrollo:** el ácido araquidónico es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono (ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico) que procede directamente de la dieta. La relación recíproca entre PG-I<sub>2</sub> y el TxA<sub>2</sub> constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria del ser humano. La utilidad de la aspirina en los pacientes expuestos a trombogénesis se debe, en gran parte, a su capacidad para inhibir la síntesis del TxA<sub>2</sub>, agente derivado del ácido araquidónico, elemento que se encuentra esterificado a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. El óxido nítrico, igual que la PG-I<sub>2</sub>, actúa también como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

**Conclusiones:** los pacientes que acuden al estomatólogo y por prescripción facultativa están tomando aspirina, tienen su sistema plaquetario inhibido y no pueden sintetizar tromboxano. El proceder quirúrgico por parte del estomatólogo en un paciente que esté ingiriendo aspirina lo expone al desarrollo de hemorragia de causa iatrogénica.

**Palabras clave:** ácido araquidónico, ciclooxigenasa, prostaglandinas, tromboxano, prostaciclina.

#### ABSTRACT

**Introduction:** aspirin is used by its arachidonic acid is fundamental for the dentist that bases its work on diagnosis and treatment of inflammatory processes, also for its surgeon condition he should be alert to do not carry out surgical interventions in patients that are taking aspirin, because this drug interrupts platelet aggregation, important step of the normal hemostasis.

**Objective:** to interpret the hemostatic interrelation of the tromboxano A<sub>2</sub> and the prostaciclina in physiologic conditions and the result of their modification when aspirin is ingested.

**Method:** it was employee as fundamental search source the *PubMed*, other databases also revised they were HINARI, LILACS, *Medline*. Was carried out a search that included the knowledge on the drug aspirin, the interaction of the tromboxano and the prostaciclina, and the action that it has more than enough the balance of these products it exercises the aspirin.

**Development:** the arachidonic acid is a polyunsaturated fatty acid of 20 atoms of carbon (5, 8, 11, 14-eicosatetraenoic acid) that proceeds directly from diet. The reciprocal relationship between PG-I<sub>2</sub> and TxA<sub>2</sub> constitutes a finely balanced mechanism that is good to regulate the human being's platelet function. The utility of aspirin in patients exposed to thrombogenesis is largely due to its capacity to inhibit the synthesis of the TxA<sub>2</sub>, agent derived from arachidonic acid, which is esterified to the phospholipids of the platelet membrane. Nitric oxide, the same as the PG-I<sub>2</sub>, also acts as vasodilator and inhibitor of the platelet aggregation.

**Conclusions:** the patients that go to the dentist and for medical prescription are taking aspirin, have their platelet system inhibited and cannot synthesize tromboxane. Surgical processes performed by the dentist in a patient that is ingesting aspirin exposes him to the development of hemorrhage of yatrogenic cause.

**Keywords:** arachidonic acid, cyclooxygenases, prostaglandin, tromboxane, prostacyclin.

**Endereço para correspondência:** Dr. C. Andrés Pérez Ruíz. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba.

## INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico AAS ( $C_9H_8O_4$ ), también conocido con el nombre de aspirina, es un fármaco de la familia de los salicilatos, de uso frecuente como antiinflamatorio, y analgésico, para el alivio del dolor leve y moderado, como antipirético para reducir la fiebre y también como antiagregante plaquetario, indicado en personas con alto riesgo de coagulación sanguínea, principalmente individuos que ya han padecido un infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebrovascular o cualquier proceso vascular que propicie la tendencia a la formación de trombos.<sup>1,2</sup>

De la corteza del sauce blanco, se logró separar la *salicina* en azúcar y un componente aromático llamado *salicilaldehído*. Este último compuesto se convirtió, por hidrólisis y oxidación, en cristales incoloros a los que se puso por nombre ácido salicílico. La aspirina se puede preparar a través de la esterificación del grupo hidroxil-fenólico del ácido salicílico. Se denomina esterificación al proceso por el cual se sintetiza un éster. Un éster es un compuesto derivado normalmente de la reacción química entre un ácido carboxílico y un alcohol.<sup>3-6</sup>

La aspirina se ha convertido en el primer fármaco del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos AINEs. Se ha podido demostrar que esta sustancia suprime la producción de prostaglandinas (PG), y tromboxanos (TX), lo que abrió la posibilidad de su uso en bajas dosis como antiagregante plaquetario, ampliando su campo comercial y compensando el hecho de que, en la actualidad, su uso como antiinflamatorio de elección haya sido desplazado por otros AINEs más eficaces y seguros.<sup>7-9</sup>

Dado que el estomatólogo se constituye en un cirujano de los tejidos bucodentales y el logro de una buena hemostasia representa un requerimiento vital de la cirugía, se hace necesario que este profesional de la salud conozca los diversos metabolitos derivados del ácido araquidónico y su participación tanto en procesos inflamatorios como de la hemostasia, que en su diario acontecer

interpreta y trata, así como el papel modulador de los AINEs, principalmente de la aspirina, al inhibir enzimas fundamentales como la ciclooxigenasa (COX) responsable de la generación de varios de los productos del ácido araquidónico.

Los autores, convencidos de la importancia que para el estomatólogo representa este conocimiento, y percatándose de que existe en este profesional de la salud desconocimiento en la actualización del tema, intentan esclarecer las dudas que en ocasiones se presentan, y aportan sus conocimientos confeccionando este artículo revestido del suficiente rigor científico, pero que a la vez resulte práctico, comprensible, útil y de fácil acceso, en una revista al alcance de estos especialistas.

El objetivo del presente artículo es interpretar la interrelación hemostática del tromboxano  $A_2$  y la prostaciclina en condiciones fisiológicas y el resultado de su modificación cuando se ingiere aspirina.

## MÉTODO

En la elaboración del artículo se utilizó el método documental o bibliográfico para el análisis y tratamiento de la información ofrecida por las fuentes teóricas.

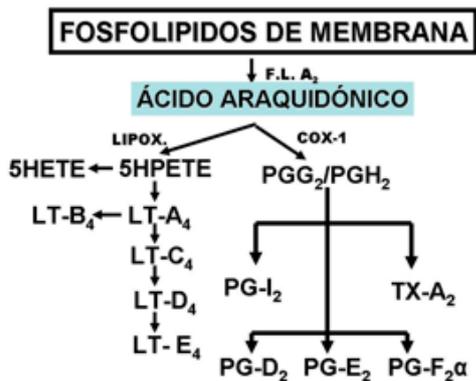
Fue empleada como fundamental fuente de búsqueda en *PubMed*; otras bases de datos revisadas fueron HINARI, LILACS, *Medline*. Se realizó una búsqueda que incluyó el conocimiento sobre el fármaco aspirina, las vías metabólicas que experimentan los productos derivados del ácido araquidónico mediante las enzimas participantes, la interacción del tromboxano y la prostaciclina, y la acción que sobre el equilibrio de estos productos ejerce la aspirina. Se procedió a la selección, evaluación y recogida de la información correspondiente a estos aspectos, la cual fue analizada, interpretada y procesada en una computadora *Pentium 4*, para posteriormente elaborar el artículo definitivo con vistas a su publicación.

**DESARROLLO**

Una de las razones por la que los ácidos grasos esenciales son necesarios para el mantenimiento de la salud es que son los precursores de las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, lipoxinas, leucotrienos y compuestos relacionados.

formación de leucotrienos (LT) y lipoxinas.<sup>10-15</sup>

Es importante conocer y diferenciar la familia de compuestos derivados del AA; los que provienen por la vía de las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa, así como sus acciones.<sup>16-18</sup>



F.L.A<sub>2</sub> = enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>  
 Lipox. = enzima lipooxigenasa  
 COX-1 = enzima ciclooxigenasa no inducida  
 PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> = endoperóxidos cíclicos  
 PG-I<sub>2</sub> = prostaciclina  
 TX-A<sub>2</sub> = tromboxano A<sub>2</sub>  
 PD-D<sub>2</sub>, PG-E<sub>2</sub>, PG-F<sub>2</sub>α = tipos de prostaglandinas  
 5HETE = cinco hidroxí-eicosatetraenoico  
 5HPETE = cinco hidro-peroxi-eicosatetraenoico  
 LT-B<sub>4</sub>, LT-A<sub>4</sub>, LT-C<sub>4</sub>, LT-D<sub>4</sub>, LT-E<sub>4</sub> = diferentes tipos de leucotrienos

**Fig. 1.** Derivados del ácido araquidónico.

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de 20 átomos de carbono (ácido 5, 8, 11, 14-eicosatetraenoico) que procede directamente de la dieta, o de la conversión a partir del ácido graso esencial *ácido linoleico*.

Prostaglandinas (PG-D<sub>2</sub>; PG-E<sub>2</sub>; PG-F<sub>2</sub>), sintetizadas y liberadas a nivel de la boca y el resto del tubo digestivo, el riñón y otros tejidos, promueven la vasodilatación y el edema en la inflamación.

El AA no existe en forma libre en el interior de la célula, sino que normalmente está esterificado en los fosfolípidos de la membrana celular, especialmente en la posición del carbono 2 de la fosfatidilcolina, el fosfatidilinositol y fosfatidil etanolamina. Se libera de los fosfolípidos de la membrana por la activación de las fosfolipasas celulares (ej. fosfolipasa A<sub>2</sub>) a través de estímulos mecánicos, químicos y físicos, o por acción de otros mediadores químicos (ej. C5a del sistema del complemento). A los metabolitos del AA, se les denomina eicosanoides, lo cual evidencia su origen a partir del ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (eicosa) llamado ácido araquidónico (y los derivados de 20 carbonos de los ácidos linoleico y linoléico, de los cuales de los cuales el AA solo se puede obtener a partir del ácido linoleico). Los diversos eicosanoides son sintetizados mediante dos clases principales de enzimas: la ciclooxigenasas, las cuales dan lugar a los siguientes derivados del AA: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; y la lipooxigenasa (Lipox) que promueven la

Prostaciclina (PG-I<sub>2</sub>), sintetizada a nivel de los endotelios con acción vasodilatadora local y antiagregante plaquetaria.

Tromboxano (Tx<sub>2</sub>), sintetizado exclusivamente a nivel de la plaqueta, esencial compuesto que promueve la hemostasia primaria (evento regido por las plaquetas) ya que es un excelente agregante plaquetario y tiene además una poderosa acción vasoconstrictora local.

Los tres derivados anteriores provienen del metabolismo de la enzima ciclooxigenasa, a la cual la aspirina acetila e inactiva irreversiblemente, es decir, añade un grupo acetilo en un residuo de serina del sitio activo de la COX.

La lipooxigenasa, constituye la otra enzima que genera a partir del ácido araquidónico, los denominados leucotrienos (LT-A<sub>4</sub>; LT-C<sub>4</sub>; LT-E<sub>4</sub> y LT-E<sub>4</sub>) que promueven respuestas inflamatorias y son sustancias hipersensibilizantes, es decir, desencadenan manifestaciones alérgicas como rinitis, rash urticariano, dermatitis, asma y otras. Siempre que la ciclooxigenasa resulte inhibida por la

aspirina o por otros AINEs, el metabolismo del AA se desplaza a la formación de los productos derivados de la acción de la lipooxigenasa, promoviendo las manifestaciones previamente mencionadas sobre todos en pacientes con base alérgica.

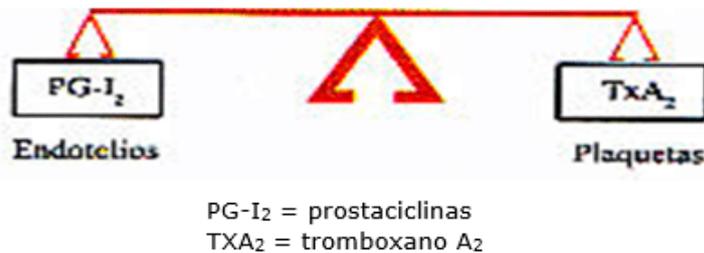


Fig. 2. Equilibrio entre la prostaciclina y el tromboxano.

El eicosanoide PG-I<sub>2</sub> es una prostaciclina derivada del endotelio, representa a una sustancia vasodilatadora que inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el eicosanoide TxA<sub>2</sub>, derivado de las plaquetas, es un potente vasoconstrictor que a su vez activa la agregación plaquetaria. La relación recíproca entre PG-I<sub>2</sub> y el TxA<sub>2</sub> constituye un mecanismo finamente equilibrado que sirve para regular la función plaquetaria del ser humano. En condiciones normales, este mecanismo impide la agregación plaquetaria intravascular, pero después de una lesión endotelial, favorece la formación de los tapones hemostáticos. La utilidad de la aspirina en los pacientes expuestos a trombogénesis se debe, en gran parte, a su capacidad para inhibir la síntesis del TxA<sub>2</sub>, agente derivado del ácido araquidónico, elemento que se encuentra esterificado a los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. El óxido nítrico, igual que la PG-I<sub>2</sub>, actúa también como vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Las dosis bajas de aspirina, de 81 mg diarios, producen una leve prolongación en el tiempo de sangrado, que se duplica si la administración de la aspirina continúa durante una semana. El cambio se debe a la inhibición irreversible de la COX de las plaquetas, que se mantiene durante toda la vida de estas (entre 8 y 10 días). Esa propiedad antiagregante hace que la aspirina sea útil en la reducción de la incidencia de infartos en algunos pacientes. Ciertamente, 40 mg de aspirina al día son suficientes para inhibir una

proporción adecuada de tromboxano A<sub>2</sub>, sin que tenga efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandina PG-I<sub>2</sub>, por lo que se requerirán mayores dosis para provocar efectos antiinflamatorios.<sup>19-21</sup>

Debe tenerse en cuenta que el uso de AINEs inhibe a la ciclooxigenasa plaquetaria, y la aspirina, principalmente, lo hace de forma irreversible, de allí la alerta al estomatólogo en su condición de cirujano bucal de no proceder a realizar ningún tipo de intervención quirúrgica en pacientes que tengan indicación por su médico de este medicamento. Es importante reiterar que el tiempo de vida media de las plaquetas es de aproximadamente una semana y como se encuentran inactivadas por la ingestión de aspirina, no se dispone de tromboxano elaborado por ellas, el cual como se señaló es un excelente agregante plaquetario y vasoconstrictor local, de acción fundamental en la hemostasia normal. Con el resto de los AINEs la inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria, es reversible, es decir, restituye su acción cuando se retira el AINEs.<sup>22-25</sup>

## CONCLUSIONES

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial y de su metabolismo por intervención de las enzimas ciclooxigenasas y lipooxigenasas derivan una serie de productos con efectos en el proceso inflamatorio y la hemostasia.

Los pacientes que acuden al estomatólogo y por prescripción facultativa están tomando aspirina, cualquiera sea su dosificación, tienen su sistema plaquetario inhibido, y no sintetizan tromboxano, elemento vinculado a la adhesión y agregación plaquetaria, modificándose el balance TxA<sub>2</sub>-PG-I<sub>2</sub>. El proceder quirúrgico por parte del estomatólogo en un paciente que esté ingiriendo aspirina lo expone al desarrollo de hemorragia de causa iatrogénica.

En caso de que al paciente que acude a consulta estomatológica tenga que realizarse alguna intervención quirúrgica, debe efectuarse interconsulta con el especialista que instituyó el uso de

aspirina, único autorizado para retirar este medicamento.

[4388;year=2007;volume=25;issue=5;spage=37;epage=40;aulast=Poornima](http://www.scielo.org/cu/scielo.php?script=sci_serial&pid=0034-7507&lng=es&nrm=iso)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fisher M, Pharm D, Johns T. Letter by Fisher and Johns Regarding Article, Variable platelet response to aspirin and clopidogrel in atherothrombotic disease. *Circulation* [Internet]. 2007 [citado 2012 Jun 14];116:e521. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/116/19/e521.full>
- Ueland T, Otterdal K, Lekva T, Halvorsen B, Gabrielsen A, Sandberg Wiggo J, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows Increased expression in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [Internet]. 2009 [citado 2011 Mar 4];29:1228-34. Disponible en: <http://atvb.ahajournals.org/content/29/8/1228.long>
- Wilhelmsen NR. Postoperative Pain. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(3):236.
- James M. Impact of EHR-Based Clinical Decision Support on Adherence to Guidelines for Patients on NSAIDs: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Family Medicine* [Internet]. 2011 [citado 2012 Sep 24]; 9: 2-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022041/>
- Păunescu H. Cannabinoid system and cyclooxygenases inhibitors. *J Med Life* [Internet]. 2011 [citado 2012 Jun 14];4(1):11-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056416/>
- Kitipong S. Prostaglandin E<sub>2</sub>-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci. USA* [Internet]. 2011 [citado 2012 Dic 16];108(16):6668-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081002/>
- Richard DS. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* [Internet]. 2011 [citado 2012 Dic 16];117(3):1071-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035068/>
- Poornima G. Glanzmann's thrombasthenia associated with HBsAg-positive child: A case report. *J. Indian Soc Pedod Prev Dent* [Internet]. 2007[citado 2012 Jul 5]; 25(5): 37-40. Disponible en: <http://www.iisppd.com/article.asp?issn=0970-4388;year=2007;volume=25;issue=5;spage=37;epage=40;aulast=Poornima>
- Naveen K. Specialty dentistry for the hemophiliac: Is there a protocol in place? *Indian Journal of Dental Research* [Internet]. 2007 [citado 2012 Jul 4];18(2):48-54. Disponible en: <http://www.ijdr.in/article.asp?issn=0970-9290;year=2007;volume=18;issue=2;spage=48;epage=54;aulast=Naveen>
- Leavitt AD. Are there more tricks in the bag for treating thrombocytopenia? *J. Clin Invest* [Internet]. 2010 [citado 2012 Jun 14];120(11):3807-10. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/45179>
- Thon JN. Cytoskeletal mechanics of proplatelet maturation and platelet release. *J Cell Biol* [Internet]. 2010 Nov 15 [citado 2012 Jun 14];191(4):861-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2983072/>
- Daly ME. Determinants of platelet count in humans. *Haematologica* [Internet]. 2011 Jan [citado 2012 Dic 16]; 96(1): 10-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012758/>
- Lenting PJ. Efficient inhibition of collagen-induced platelet activation and adhesion by LAIR-2, a soluble Ig-like receptor family member. *PLoS One* [Internet]. 2010 [citado 2012 Jun 14]; 5(8): e12174. Disponible en: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0012174>
- Fuentes R. Infusion of mature megakaryocytes into mice yields functional platelets. *J Clin Invest* [Internet]. 2010 Nov 1 [citado 2012 Jun 14]; 120(11): 3917-22. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/43326>
- Maroney SA. Murine hematopoietic cell tissue factor pathway inhibitor limits thrombus growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2011 Apr [citado 2012 Ene 18]; 31(4): 821-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060281/>
- Oonagh S. Platelet activation and biofilm Formation by aerococcus urinae, an endocarditis-causing pathogen. *Infect. Immunol* [Internet]. 2010 Oct [citado 2012 Jun 14]; 78(10): 4268-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2950351/>
- Balbo R. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. *Blood Transfus* [Internet]. 2010 Oct [citado 2012 Jun 14]; 8(4): 255-59. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957490/>

Recibido: 17 de julio de 2013.  
Aprobado: 9 de agosto de 2014.

18. Daga S. Platelet receptor polymorphisms do not influence *Staphylococcus aureus*-platelet interactions or infective endocarditis. *Microbes Infect* [Internet]. 2011 Mar [citado 2012 Dic 16];13(3):216-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036801/>

19. Suman D. Rac1-mediated signaling plays a central role in secretion-dependent platelet aggregation in human blood stimulated by atherosclerotic plaque. *J Transl Med* [Internet]. 2010 [citado 2012 Jun 14];8:128. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018435/>

20. Cornelissen I. Roles and interactions among protease-activated receptors and P2ry12 in hemostasis and thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 2010 Oct 26 [citado 2012 Jun 14];107(43):18605-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2972928/>

21. Zaverio M, Ruggeri G, Mendolicchio L. Adhesion mechanisms in platelet function. *Circulation Research* [Internet]. 2007 [citado 2012 Jun 14];100:1673. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/100/12/1673.long>

22. Hamilton R. Atherosclerosis proceeds independently of thrombin-induced platelet activation in ApoE<sup>-/-</sup> mice. *Atherosclerosis* [Internet]. 2009 Aug [citado 2012 Dic 16];205(2):427-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717183/>

23. Violi F. Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation* [Internet]. 2010 [citado 2012 Jun 14];121:1033-44. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/41656957\\_Nutrition\\_supplements\\_and\\_vitamins\\_in\\_platelet\\_function\\_and\\_bleeding?ev=prf\\_pub](http://www.researchgate.net/publication/41656957_Nutrition_supplements_and_vitamins_in_platelet_function_and_bleeding?ev=prf_pub)

24. May AE, Seizer P, Gawaz M. Platelets: inflammatory firebugs of vascular walls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 [citado 2012 Jun 14];28:s5-s10. Disponible en: [http://med.wanfangdata.com.cn/viewHTML/PeriodicalPaper\\_JJ024909260.aspx](http://med.wanfangdata.com.cn/viewHTML/PeriodicalPaper_JJ024909260.aspx)

25. Dole VS. Thrombocytopenia and Platelet Abnormalities in High Density Lipoprotein Receptor Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Jun [citado 2012 Jun 14];28(6):1111-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683374/>