



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE SUCRE
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS
QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL SERVICIO
AUTÓNOMO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”,
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

VERÓNICA CAROLINA MARCANO DUARTE

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOANÁLISIS

CUMANÁ, 2017

EVALUACIÓN DE LA HEMOSTASIA EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS
QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL SERVICIO
AUTÓNOMO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”,
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

APROBADO POR:

Profa. Arda Kazanjian
Asesora

Prof. Miguel Campos
Coasesor

Profa. María Milagros Bermúdez
Jurado principal

Profa. Erika Hannaoui
Jurado principal

INDICE GENERAL

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
LISTA DE TABLAS	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
RESUMEN	v
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA.....	7
Muestra poblacional	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión.....	7
Normas de bioética.....	7
Obtención y procesamiento de la muestra sanguínea	8
Parámetros hemostáticos	8
Determinación de tiempo de protrombina (TP).....	9
Determinación de tiempo de tromboplastina parcial activa (TTPa).....	9
Determinación de fibrinógeno	10
Análisis estadístico.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	26
RECOMENDACIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA	28
HOJAS DE METADATOS	36

DEDICATORIA

A

Dios primeramente, que ha estado guiándome en cada etapa y nuevo paso que doy y me ha dado fuerzas para perseverar y no desmayar en la vía al éxito.

Mi madre Alba Duarte, tus sacrificios, amor y dedicación me han llenado de fortaleza para lograr y alcanzar esta gran meta. Mi padre Fructuoso Marcano, sé que desde lejos has estado esperando con ansias el momento de verme culminar esta etapa.

Mi padrastro Fernando Espinoza, por el apoyo que me has brindado, no solo a lo largo de mi carrera, sino también a lo largo de mi vida.

Mis abuelos Asdrúbal Duarte e Hilda Goitía, por nunca desampararme y siempre velar por mi bienestar.

Mis hermanas Daniela Marcano y María Fernanda Espinoza, por su apoyo incondicional, cariño y comprensión, me siento privilegiada por tenerlas a mi lado.

Mi novio, Franklin Malavé por acompañarme en este proceso estando siempre dispuesto a prestarme su colaboración.

Johana Márquez, una de las personas más especiales que he conocido, siempre dispuesta a ayudar de manera incondicional y al resto de mis compañeros, amigos, y ahora futuros colegas, ustedes hicieron que este viaje fuera inolvidable, aún nos quedan muchos caminos que recorrer, y estoy segura que no podría tener mejor compañía que ustedes ¡LOS QUIERO!

Por ustedes y para ustedes ¡LOS QUIERO!

AGRADECIMIENTO

A

La Universidad de Oriente, por ser mi casa de estudio y el lugar donde viví momentos que me dejaron muchas enseñanzas, de igual manera a cada uno de los profesores que participaron en mi formación académica.

Mi asesora, la profesora Arda Kazanjian, y mi cosesor el profesor Miguel Campos, por su paciencia, dedicación y constante apoyo en el desarrollo de mi trabajo de grado, fui muy afortunada por contar con ustedes.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del conteaje de plaquetas ($\times 10^9/l$) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.	12
Tabla 2. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del volumen plaquetario medio (fl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.	15
Tabla 3. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del ancho de distribución plaquetaria en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.	17
Tabla 4. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del plaquetocrito (%) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.....	19
Tabla 5. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del tiempo de protrombina (segundos) y tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.....	21
Tabla 6. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del fibrinógeno (mg/dl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia de patologías oncohematológicas en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-noviembre 2016. S: síndrome, PTI: púrpura trombocitopénica idiopática. 11

Figura 2. Variaciones del conteaje de plaquetas ($\times 10^9/l$) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística significativa ($p < 0,001$). Oncohemat: oncohematológicos. 12

Figura 3. Variaciones del volumen plaquetario medio (fl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$). VPM: volumen plaquetario medio. Oncohemat: oncohematológicos. 15

Figura 4. Variaciones del ancho de distribución plaquetaria en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$). ADP: ancho de distribución plaquetaria. Oncohemat: oncohematológicos. 18

Figura 5. Variaciones del plaquetocrito (%) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: altamente significativo ($p < 0,001$). PL: plaquetocrito. Oncohemat: oncohematológicos. 20

Figura 6. Variaciones del tiempo de protrombina (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística significativa ($p < 0,05$). TP: tiempo de protrombina. Oncohemat: oncohematológicos. 22

Figura 7. Variaciones del tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. NS: diferencia estadística no significativa ($p > 0,05$). TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada. Oncohemat: oncohematológicos. 22

Figura 8. Variaciones del fibrinógeno (mg/dl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-noviembre 2016. NS: diferencia estadística no significativa ($p > 0,05$). Oncohemat: oncohematológicos. 24

RESUMEN

Se analizaron un total de 57 muestras, con el fin de evaluar la hemostasia, en 17 pacientes entre 2 a 57 años, de ambos géneros, que acudieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", con diagnóstico de leucemia mieloide, leucemia linfoide, síndrome hipereosinofílico, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), síndrome mielodisplásico, linfoma Hodgkin, tricoleucemia e hiperplasia medular, y un grupo control formado por 40 pacientes aparentemente sanos y de las mismas edades, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de junio a noviembre del año 2016. Se les tomó una muestra de sangre antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento para realizar la determinación del conteo de plaquetas (CP), volumen plaquetario medio (VPM), ancho de distribución plaquetaria (ADP), plaquetocrito (PL), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y fibrinógeno. Se utilizó el análisis de varianza simple ANOVA para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre el grupo experimental y el grupo control. Se encontró diferencias altamente significativas ($p < 0,001$), para el CP, VPM, ADP y PL; diferencias significativas ($p < 0,05$), para el TP y no significativas ($p > 0,05$) para el TTPa y fibrinógeno. El 70,59% de los pacientes presentó trombocitopenia. El VPM estuvo aumentado en la PTI y disminuidos en las leucemias. El ADP se presentó aumentado en todas las patologías oncohematológicas. El PL de los pacientes con leucemia mieloide, leucemia linfoide, PTI e hiperplasia medular estuvo por debajo del límite de referencia; mientras que en los pacientes con síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico y linfoma Hodgkin, no hubo variación en los resultados obtenidos. El 17,65% y 11,76% de los pacientes presentaron valores de TP y TTPa alargados, respectivamente. El 23,53% de los pacientes presentaron concentraciones bajas de fibrinógeno y 5,88% valores superiores a los normales. Las variaciones obtenidas en la población estudiada permiten establecer que los índices plaquetarios pueden ser usados como herramienta orientadora de enfermedades oncohematológicas, mientras que el TP, TTPa y fibrinógeno no resultaron útiles en el diagnóstico diferencial entre las patologías mencionadas en este estudio.

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Clásicamente se ha dividido en hemostasia primaria, donde intervienen la pared vascular y las plaquetas para detener la salida de sangre, y la hemostasia definitiva donde interactúan proteínas plasmáticas que se activan en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación del coágulo (Furie y Furie, 2009).

Las plaquetas son elementos formes, sin núcleo, que circulan sin adherirse al endotelio vascular sano; cuando hay alteraciones en la integridad del endotelio se activan desempeñando un papel esencial en las respuestas, tanto benignas, como patológicas a lesiones vasculares y formación de trombos. La activación plaquetaria es un proceso continuo, que puede dividirse en tres etapas: adhesión, agregación y secreción, finalizando con la formación de un tapón plaquetario (Sharath y Shapiro, 2008).

Las concentraciones habituales de las plaquetas en sangre varían de $150 - 450 \times 10^9/l$; no obstante, pueden estar disminuidas como consecuencia de una producción deficiente, distribución anormal o destrucción aumentada. Cuando el recuento plaquetario está disminuido, la hemostasia primaria se ve comprometida y se pueden observar manifestaciones clínicas que incluyen petequias, hematomas superficiales y hemorragia de las superficies mucosas, más frecuentemente nariz y boca (Khandekar *et al.*, 2006).

En caso contrario, cuando la cifra de plaquetas se encuentra por encima de la normalidad, se trata de una trombocitosis, entre las cuales se pueden distinguir las primarias y secundarias o reactivas. La primaria constituye un tipo de síndrome mieloproliferativo crónico conocido como trombocitemia esencial hemorrágica, que se caracteriza por la existencia de una cifra de plaquetas superior a $600 \times 10^9/l$. También puede existir cierta elevación del nivel plaquetario en otros síndromes mieloproliferativos crónicos, como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera o

mielofibrosis primaria. En cuanto a las secundarias, pueden ser ocasionadas por diversos factores, uno de ellos es la presencia de tumores, especialmente en la enfermedad de Hodgkin (Balcells, 2006).

Realizar el conteo plaquetario (CP) es indispensable en gran número de patologías. En la actualidad, la cuantificación de plaquetas se pueden realizar con analizadores automáticos, los cuales, además, aportan índices plaquetarios como el volumen plaquetario medio (VPM), el ancho de distribución plaquetaria (ADP) y el plaquetocrito (PL) (Suljević *et al.*, 2003; Maurer-Spurej *et al.*, 2010).

En 2004, Babu y Basu señalaron los índices plaquetarios como herramienta diagnóstica y de seguimiento en diferentes enfermedades; sin embargo, afirmaron que algunos clínicos eran escépticos con respecto al uso de estos parámetros en estados anormales de recuento plaquetario, debido a una subestimación de su aplicabilidad y a un desconocimiento o interpretación inadecuada de los valores del plaquetograma y sus respectivas implicaciones clínicas.

El VPM representa el tamaño de la plaqueta dado en fentolitros. Su determinación está influenciada por el anticoagulante, el tiempo que pasa entre la toma de la muestra y el análisis de ésta, y además por la presencia de fragmentos de eritrocitos y células inmaduras que alteran la distribución del volumen plaquetario y la relación con el CP (Suljević *et al.*, 2003; Butkiewicz *et al.*, 2006). Este parámetro presenta una correlación inversa con el CP, lo cual sugiere que en estos casos se necesita un estudio morfológico en el extendido de sangre periférica para una correcta interpretación de los resultados (Kim *et al.*, 2007).

En pacientes que tienen trombocitopenia por destrucción periférica de origen inmune o no inmune, donde aumenta la megacariopoyesis y se presenta hiperplasia megacariocítica de la medula ósea, el VPM se encuentra elevado y es un signo de regeneración plaquetaria (Campuzano, 2005). Cuando la trombocitopenia se relaciona

con un defecto en la producción, el VPM está por debajo o en el límite inferior, como sucede en pacientes con anemia aplásica, anemia perniciosa, leucemias agudas y aquellos bajo tratamiento con quimio y radioterapia, entre otros (Campuzano, 2007a; Ntaios *et al.*, 2008).

Hay evidencia de que el VPM es un buen indicador para el diagnóstico diferencial de enfermedades medulares que cursan con trombocitopenia. En un estudio realizado en Turquía por Aksoy *et al.* (2008) donde se evaluaron pacientes con metástasis de médula ósea (MO), el promedio de VPM fue de $7 \text{ fl} \pm 0,8$; mientras que cifras superiores a 8,4 fl se observaron en pacientes sin infiltración de la MO, con un valor predictivo positivo (VPP) del 85,00%, un valor predictivo negativo (VPN) del 90,00%, sensibilidad de 82,70% y especificidad de 89,60%. Estos resultados permitieron concluir que el VPM podría usarse como un marcador para determinar ausencia o presencia de metástasis en MO en pacientes con tumores sólidos.

El ADP se correlaciona estrechamente con el VPM y el CP y determina el grado de anisocitosis plaquetaria (De luca *et al.*, 2009). Por otro lado, el PL representa el porcentaje del volumen de plaquetas sobre el volumen total de sangre y se obtiene de la relación del recuento de plaquetas con el volumen medio plaquetario (Ntaios *et al.*, 2008).

Un estudio clínico realizado por Borkataky *et al.* (2009), demostró que el ADP está aumentado en trombocitopenias por destrucción y no por hipoproliferación, como es el caso de las anemias megaloblásticas, anemias aplásicas, entre otras, por lo que este simple índice plaquetario podría utilizarse de rutina como una evaluación inicial en pacientes con trombocitopenia.

En entidades no neoplásicas que cursan con trombocitopenia, como en la cirrosis hepática, tuberculosis y pacientes con compromiso cardiovascular agudo, en estados de isquemia, el ADP se encuentra aumentado. En una investigación realizada en pacientes

con tuberculosis en fase aguda, antes y después del tratamiento, se pudo apreciar la alteración de las plaquetas como respuesta inmune y así justificar cambios en este parámetro (Campuzano, 2005; De Luca *et al.*, 2009; Ranjith *et al.*, 2009).

En 2012, Salto *et al.* desarrollaron un trabajo de investigación con el objetivo de determinar la utilidad clínica de los índices plaquetarios en la caracterización etiológica de las trombocitopenias. Para el mismo, se incluyeron 65 pacientes con trombocitopenia por algún desorden oncohematológico. Se encontró que en los pacientes con púrpura trombocitopenica inmune había una elevación del VPM, ADP y disminución del PL; en los que padecían de leucemia mieloide crónica se registró un aumento de la ADP y aquellos con linfoma no Hodgkin o síndrome mielodisplásico tuvieron una disminución del PL. Se concluyó que en estas patologías los índices plaquetarios podrían ser utilizados como herramienta diagnóstica orientadora.

Una vez formado el tapón plaquetario en la hemostasia primaria, ocurre la coagulación o hemostasia definitiva, en ésta las proteínas plasmáticas o factores de coagulación interactúan entre sí, activándose en una serie de reacciones en cascada conduciendo a la formación de fibrina. La cual forma una malla definitiva que refuerza al trombo plaquetario, construyéndose finalmente un coágulo o trombo definitivo. Los factores de la coagulación son evaluados en el laboratorio, mediante las pruebas de tiempo de protrombina (TP), que valora la vía extrínseca de la coagulación y es sensible a los factores II, V, VII y X, y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) la cual es una prueba global que explora los factores o componentes plasmáticos relacionados con las vías intrínseca y común de la coagulación XII, XI, IX, VIII (Páramo *et al.*, 2009).

Un estudio ha demostrado que en los casos de hemopatías, como leucemias, síndromes mieloproliferativos, púrpura trombocitopénica, entre otras, se hacen evidentes anomalías, no sólo en el número y funcionamiento plaquetario, sino que también existen alteraciones en la síntesis de los factores de coagulación (Balcells, 2006).

Otro componente que interviene en la hemostasia definitiva es el fibrinógeno, una proteína plasmática compuesta por tres pares de cadenas peptídicas (alfa, beta y gamma) unidas por enlaces disulfuro. El principal sitio de su producción lo constituye el hígado y circula en la sangre a una concentración media plasmática que varía de 2,80 a 3,00 g/l. Se presenta en forma soluble y por acción de la trombina se convierte en fibrina, la cual es insoluble, siendo esta transformación el principal papel del fibrinógeno en el proceso de coagulación (Kamath y Lip, 2003).

El fibrinógeno es un reactante de fase aguda, cuya concentración aumenta como resultado de una respuesta inflamatoria causada por agresiones físicas, químicas, infecciones y neoplasias (Doolittle *et al.*, 1998; González y Molina, 2010).

Para el diagnóstico de enfermedades oncohematológicas se utiliza la citometría de flujo, en esta técnica las células en suspensión se hacen pasar alineadamente una a una, por delante de un haz de luz láser monocromático, lo que causa su dispersión en diversos ángulos y la emisión de energía fluorescente, por un previo marcaje de las estructuras celulares con anticuerpos monoclonales acoplados a fluorocromos (Barrera *et al.*, 2004). Ésta permite la medición simultánea de múltiples características de una sola célula, de tal forma que es posible caracterizar, separar y cuantificar las diferentes subpoblaciones celulares que se engloban en un conjunto (Juárez y Pérez, 2012).

Durante el proceso hemostático participan diferentes factores o componentes, necesarios para el mantenimiento de una hemostasia normal, actualmente, a pesar de la facilidad, rapidez y bajo costo con que pueden ser valorados, en comparación con un procedimiento invasivo, como sería el realizar un aspirado medular, algunos de estos elementos no son tomados en cuenta en el contexto de las trombocitopenias, trombocitosis o estados anormales de recuento plaquetario. Hasta la fecha, en Venezuela son pocos los estudios donde se relaciona la hemostasia e índices plaquetarios con patologías oncohematológicas, por lo tanto se hace importante la evaluación del conteo plaquetario, índices plaquetarios, tiempo de protrombina, tiempo

de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno, en pacientes con algún tipo de trastorno oncohematológica que acuden a la consulta de Hematología del servicio autónomo del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, con la finalidad de favorecer su uso en la orientación diagnóstica diferencial y enfoque terapéutico inicial de estas enfermedades.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

Se realizó un estudio, cuya muestra poblacional estuvo representada por un grupo experimental constituido por 17 pacientes de 2 a 57 años, de ambos géneros, que acudieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", y fueron diagnosticados, mediante citometría de flujo, con alguna patología oncohematológica, como hiperplasia medular, leucemias, síndromes mielodisplásicos, púrpura trombocitopénica y linfoma Hodgkin, y un grupo control formado por 40 individuos aparentemente sanos y de las mismas edades, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de junio a noviembre del año 2016.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el presente estudio a todos aquellos pacientes que no estuviesen recibiendo medicamentos que interfirieran con la producción o función de las plaquetas como aspirina, quimioterapia, quinina, corticoesteroides, entre otros, y a quienes se les realizó aspirado de médula ósea durante el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes que se encontraban diagnosticados y recibiendo tratamiento.

Normas de bioética

La presente investigación se realizó siguiendo el criterio de ética establecido por la OMS para trabajos de investigación contemplado en humanos en la declaración de Helsinki, documentos que han ayudado a delinear los principios de ética más relevantes en las normas internacionales para la investigación biomédica de seres humanos, promulgada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, 2002). A la población seleccionada, se le informó sobre los alcances y objetivos de la presente investigación, así como las ventajas de su participación en la misma, obteniendo su

consentimiento informado, por escrito. En el caso de los menores de edad, su representante legal firmó el formato de consentimiento (Apéndice 1).

Obtención y procesamiento de la muestra sanguínea

Para la obtención de la muestra sanguínea, a cada paciente, con ayuno de 8 a 12 horas, con jeringas descartables y previa asepsia del área. Se le extrajeron aproximadamente 8 ml de sangre, con jeringas descartables, por el método de venopunción a nivel del pliegue del codo, donde se localizan las venas media, cefálica y basílica. Se agregaron 2,25 ml en tubo de ensayo estéril que contenía como anticoagulante 250 µl de citrato de sodio al 3,80%, el cual fue sometido a centrifugación a 3 500 rpm durante 10 minutos, para separar el plasma de los elementos formes de la sangre. El plasma fue aspirado con micropipeta y colocado en tubo limpio y seco e inmediatamente se realizaron las determinaciones de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno. Otros 5 ml de la muestra se añadieron a un tubo de ensayo que contenía como anticoagulante una gota de sal disódica de ácido etilendiaminotetracético (EDTA- Na_2) al 10,00%. Con dicha muestra de sangre venosa se determinaron los siguientes parámetros: conteo plaquetario (CP) e índices plaquetarios (VCM, PL, ADP) (Hoffman *et al.*, 2005).

Parámetros hemostáticos

Conteo de plaquetas e índices plaquetarios

La determinación del conteo e índices plaquetarios, se realizó en un analizador automatizado marca COULTER, modelo ACT-Diff previamente calibrado y controlado con muestras comerciales. Dicho equipo aspiró 30 µl de sangre y la diluyó en razón 1:12 500 (Beckman, 1996). Las mediciones se basaron en el principio de resistencia eléctrica, que se produce por el paso de la plaqueta al interrumpir un voltaje dado entre un par de electrodos (Westoff, 2000).

Valores de referencia (Balcells, 2006):

Conteo plaquetario: 150 a 350 $\times 10^9/\text{l}$

Volumen plaquetario medio: 5,00 a 20,00 fl

Ancho de distribución plaquetaria: 12,00 a 15,00

Plaquetocrito: 0,16 a 0,38%.

Determinación de tiempo de protrombina (TP)

El tiempo de protrombina es el ensayo donde se evalúa la vía extrínseca del sistema de coagulación, consiste en medir el tiempo de coagulación de un plasma citratado en presencia de tromboplastina tisular e iones de calcio. Esta prueba se determinó tomando en un tubo de vidrio de 11x75 mm, 100 µl de plasma citratado, el cual estuvo previamente incubado en baño de María a 37°C por un minuto; posteriormente, se agregaron 200 µl de tromboplastina cálcica previamente incubada a 37°C por dos a tres minutos y se procedió a activar el cronómetro, se mezcló por 8,0 segundos (s) y se inclinó cada segundo en un ángulo de 90°, hasta observar la formación del coágulo; en ese momento se detuvo el cronómetro y el tiempo medido representó el tiempo de protrombina (Moreno *et al.*, 2008).

Valores de referencia: 11,00 a 14,00 s (Balcells, 2006).

Determinación de tiempo de tromboplastina parcial activa (TTPa)

Esta prueba refleja la integridad del sistema intrínseco de la coagulación, siendo sensible a los factores que intervienen en la primera fase (XII, XI, IX y VIII). Se fundamenta en medir el tiempo que tarda en coagular un plasma citratado en presencia de una tromboplastina parcial (cefalina), la cual sustituye la acción de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. La determinación del TTPa se realizó agregando en un tubo de vidrio de 11x75 mm, 100 µl de plasma citratado y 100 µl de cefalina, se incubaron a 37°C en baño de María por tres minutos, para luego añadir 100 µl de cloruro de calcio (CaCl_2) 0,025 mol/l, previamente incubado a la misma temperatura. Al mismo tiempo, se activó el cronómetro y se incubó mezclando por 20,00 s, para luego inclinar el tubo cada segundo en un ángulo de 90° hasta que se observó la formación de las primeras

mallas de fibrina, en ese momento se detuvo el cronómetro y el tiempo medido representó el tiempo de tromboplastina parcial activada. (Tripondi y Manucci, 1961).

Valores de referencia: 23,00 a 36,00 s (Balcells, 2006).

Determinación de fibrinógeno

La determinación de fibrinógeno, mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo de fibrina después de la adición de una cantidad estándar de trombina al plasma. Esta prueba evalúa la función del fibrinógeno, su capacidad de convertirse en fibrina. Se aplicó el método de coagulación de Clauss, citado por Arocha en 1997; para éste, se añadieron 100 µl de plasma en un tubo de vidrio de 11x75 mm, el cual se colocó a incubar en baño de María a 37°C por un minuto, para luego añadir 200 µl del reactivo Multifibren-U, previamente incubado a la misma temperatura. Seguido de esto, se activó el cronómetro y se incubó por 4 s, para luego inclinar el tubo cada segundo hasta observar la formación del coágulo. La concentración de fibrinógeno fue inversamente proporcional al tiempo en que se forma el coágulo (Arocha, 1997).

Valores de referencia: 200 a 400 mg/dl (Balcells, 2006).

Los tiempos de coagulación y la concentración de fibrinógeno se determinaron tanto en plasma pacientes como en plasma control.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en esta investigación se presentan a través de tablas y figuras. Se utilizó el análisis de varianza simple (ANOVA), con el que se establecieron las diferencias entre los valores de plaquetas, índices plaquetarios, tiempos de coagulación y fibrinógeno en pacientes oncohematológicos y grupo control. El ANOVA fue seguido de una prueba a posteriori Student-Newman-Keuls (SNK) al 95,00% de confiabilidad (Sokal y Rohlf, 1989).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se analizaron un total de 57 muestras, de las cuales se obtuvo un grupo experimental constituido por 17 pacientes que acudieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", diagnosticados con alguna patología oncohematológica (Figura 1), y un grupo control formado por 40 individuos aparentemente sanos, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de junio a noviembre del año 2016.

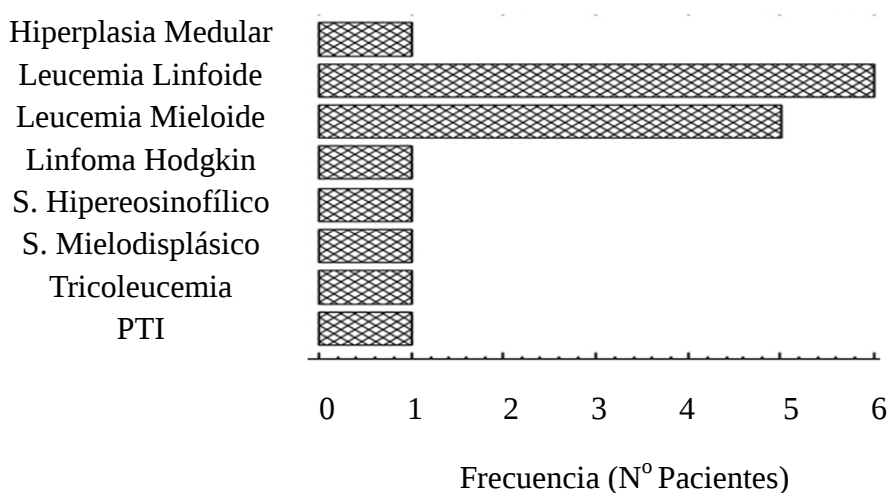


Figura 1. Frecuencia de patologías oncohematológicas en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-noviembre 2016. S: síndrome, PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.

En la tabla 1 se muestra el número de plaquetas en pacientes oncohematológicos y grupo control. El ANOVA reporta que existe una diferencia altamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). La prueba *a posteriori* (SNK al 95,00%) indicó la presencia de dos grupos separados. El grupo control presentó los valores más altos de plaquetas, mientras que los pacientes oncohematológicos presentaron los valores más bajos (Figura 2).

Tabla 1. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del conteo de plaquetas ($\times 10^9/l$) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Condición	n	CP ($\times 10^9/l$) $\bar{X} \pm DS$	Intervalo Min. - Máx.	F	S
Patologías					
Oncohematológicas	17	121,20 $\pm$ 11,60	18,00 - 359,00	44,04	***
Controles	40	267,00 $\pm$ 50,46	187,00 - 373,00		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia; ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$); CP: conteo de plaquetas.

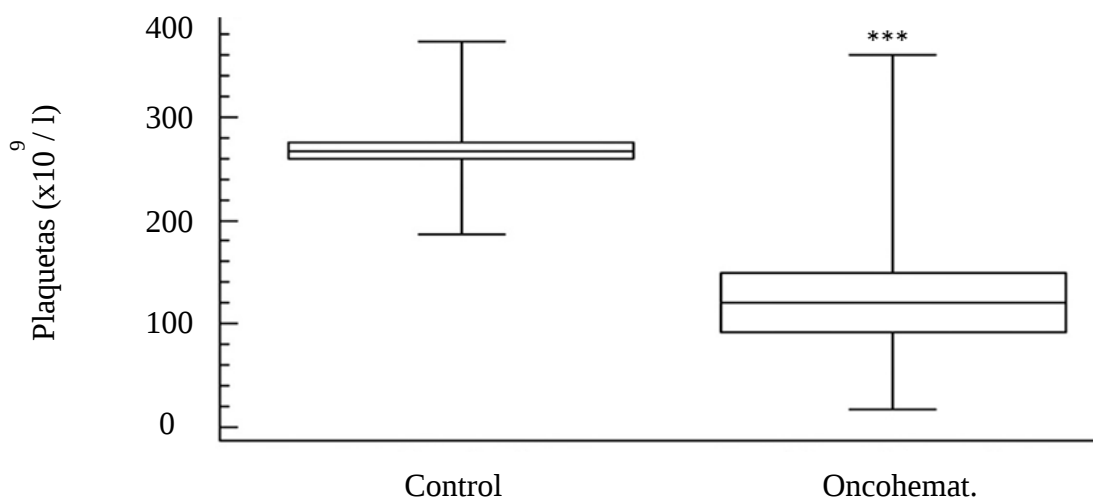


Figura 2. Variaciones del conteo de plaquetas ($\times 10^9/l$) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-noviembre 2016. ***: diferencia estadística significativa ($p < 0,001$). Oncohemat: oncohematológicos.

Al analizar los resultados de forma individual, se encontró que el 70,59% de los pacientes oncohematológicos presentaron trombocitopenia, este es un signo que aparece por diversas causas, entre las que se encuentran: disminución en la producción de plaquetas, destrucción o consumo aumentado y el secuestro de las mismas, encontrándose asociado a un sin número de enfermedades. Se ha señalado a la

trombocitopenia, como uno de los hallazgos clínicos más frecuentes, estimándose que en el 0,90% de los pacientes con una enfermedad aguda y entre el 25,00% y el 46,00% de los pacientes en unidad de cuidados intensivos está presente en algún grado (Crowther *et al.*, 2005).

En patologías como la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, síndromes mieloproliferativos, algunas neoplasias de origen linfoide como la leucemia linfoide crónica y linfomas, los precursores celulares que dan origen a las plaquetas pueden verse afectados, pudiéndose evidenciar una considerable disminución en su concentración, mientras que en la púrpura trombocitopénica, la trombocitopenia es resultado de una destrucción plaquetaria aumentada por parte del sistema inmune (Campuzano, 2007a).

Resultados similares al presente estudio fueron encontrados por Vargas *et al.* (1980), quienes analizaron de forma retrospectiva las características clínicas y hematológicas de 94 pacientes del Hospital San Juan de Dios, Chile, con diferentes leucemias agudas, donde el 75,00% de los casos presentó un estado de trombocitopenia, que fue muy acentuado en 1/3 de ellos, destacando que un 25,60% de los pacientes tuvieron plaquetas por encima de $100,00 \times 10^9/l$.

Así mismo, González *et al.* (2011), realizaron un estudio descriptivo de 94 niños con leucemia, ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Sur Docente de Santiago de Cuba, durante el periodo 2006-2010, a fin de describir las características clínico epidemiológicas de estos pacientes, donde reportaron que el 71,20% presentaba trombocitopenia, lo que ocasionaba que en ellos se presentaran de manera frecuente eventos hemorrágicos.

En los síndromes mielodisplásicos la trombocitopenia está presente en el 30,00% de los casos y puede preceder hasta en 10 años a la confirmación de la enfermedad,

generalmente las plaquetas están anormalmente alargadas e hipogranulares o con granulación central (Fernández y Hernández, 2000).

El consumo aumentado de las plaquetas también puede ocasionar una considerable disminución en su concentración. En una investigación realizada por Almargo (2005), el 75,00% de los pacientes con leucemia aguda presentaron estados de coagulación intravascular diseminada, siendo la característica clínica más importante la presencia de un síndrome hemorrágico, esto debido a un exceso de generación de trombina en el sistema vascular como resultado de la activación generalizada de los mecanismos hemostáticos en donde finalmente se consumen la mayoría de los factores de la coagulación, incluidas las plaquetas.

Por otro lado, existen ocasiones donde la concentración plaquetaria puede variar dependiendo de la etapa de la patología, como es el caso, de la leucemia mieloide crónica (LMC), donde en los estadios 1, 2, y 3, se pueden encontrar concentraciones plaquetarias superiores a los $700,00 \times 10^9/l$, mientras que en el estadio 4 tiende a manifestarse estados de trombocitopenias con niveles plaquetarios inferiores a los $100,00 \times 10^9/l$ (Shirlyn, 2009). En el presente estudio, de los pacientes que fueron diagnosticados con LMC, solo 33,30% se encontraban en fases avanzadas de la enfermedad presentando plaquetas de hasta $25,00 \times 10^9/l$, como valor más bajo.

En la tabla 2 se muestran los resultados arrojados por el ANOVA, correspondientes al volumen plaquetario medio (VPM), el cual reporta que existe una diferencia estadística altamente significativa entre pacientes oncohematológicos y controles ($p < 0,001$). Se aplicó una prueba *a posteriori* (SNK al 95,00%) la cual indicó la presencia de dos grupos separados. El grupo control presentó los valores más altos de VPM, mientras que los pacientes oncohematológicos presentaron los valores más bajos (Figura 3).

El VPM es un índice que se afecta por el envejecimiento de las plaquetas y varía de acuerdo con el equilibrio entre la producción y la destrucción. Estudios demuestran que

en individuos sanos existe una fuerte correlación inversa entre el recuento plaquetario y este parámetro, la cual puede alterarse en diversas patologías (Gasparyan *et al.*, 2011).

Tabla 2. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del volumen plaquetario medio (fl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Condición	n	VPM (fl) $\bar{X} \pm DS$	Intervalo Min. - Máx.	F	S
Patologías					
Oncohematológicas	17	$7,74 \pm 1,40$	5,90 - 10,50	41,30	***
Controles	40	$10,03 \pm 1,15$	8,00 - 14,00		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia; ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$); VPM: volumen plaquetario medio.

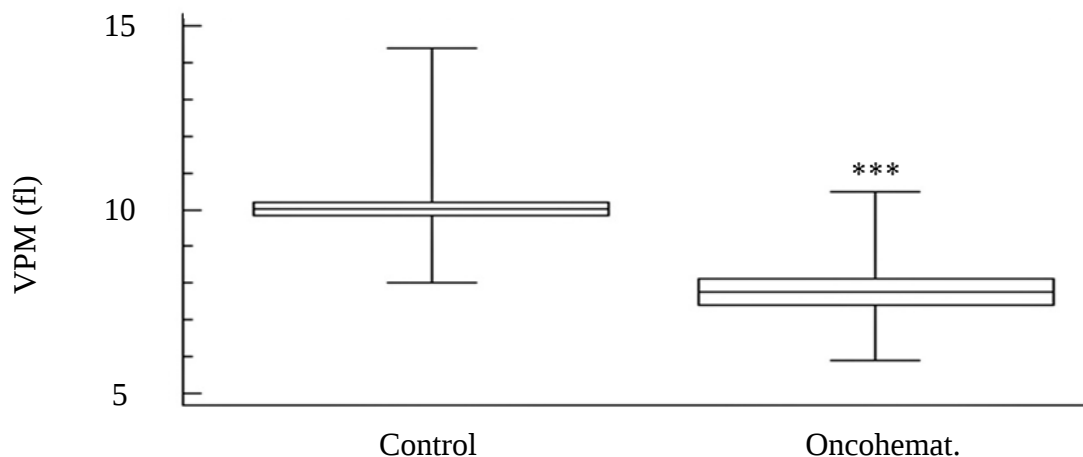


Figura 3. Variaciones del volumen plaquetario medio (fl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$). VPM: volumen plaquetario medio. Oncohemat: oncohematológicos.

Desde el punto de vista de su utilidad a nivel clínico, el VPM es un parámetro a través del cual se puede medir la función y la activación plaquetaria. En individuos donde existe una destrucción periférica plaquetaria, ocurre un aumento en el proceso de

megacariocitopoyesis con hiperplasia megacariocítica de la médula ósea, expresándose esta hiperactividad, en el hemograma, con plaquetas más grandes, en este sentido el VPM se encuentra elevado y es un signo de regeneración plaquetaria, en cambio, cuando el daño es a nivel medular, que afecta la producción de plaquetas, este índice se encuentra por debajo de los límites inferiores, como sucede en los pacientes con leucemia aguda (Campuzano, 2005; Campuzano, 2007b; Ntaios *et al.*, 2008; Panizo *et al.*, 2009; Torrens, 2015).

Los índices plaquetarios son fundamentales como herramienta diagnóstica y de seguimiento en diferentes enfermedades. En un trabajo de investigación realizado por Aponte (2014), con la finalidad de determinar las características operativas de los índices plaquetarios en población pediátrica para el diagnóstico de trombocitopenia bien sea por destrucción de plaquetas o por disminución de su producción, se analizaron 54 pacientes, 33,30% con diagnóstico de PTI y 66,70% con diagnóstico de leucemia aguda, encontrándose valores de VPM superiores en el caso de los pacientes con púrpura, con una media de 11,70 fl, mientras que para los pacientes con leucemias agudas, se calculó una media de 9,80 fl. Estos resultados coinciden con el presente estudio, donde la media de los valores de VPM en la púrpura trombocitopénica resultó mayor que en los pacientes con leucemia (10,50 fl y 7,79 fl, respectivamente).

Existen trabajos que evidencian la utilidad del VPM como indicador para el diagnóstico diferencial de enfermedades medulares que cursan con trombocitopenia. En un estudio realizado en Turquía, por Aksoy *et al.* (2008), en individuos con tumores sólidos, se encontró que los pacientes con metástasis de MO presentaron un promedio de VPM de 7,00 fl, mientras que cifras superiores a 8,40 fl se observaron en pacientes sin infiltración de la MO, lo que los llevo a concluir que el VPM podría usarse como un marcador para determinar ausencia o presencia de metástasis en MO en pacientes con tumores sólidos.

Así mismo, en otro tipo de patologías, como las alteraciones cardiovasculares, este parámetro del plaquetograma podría ser de gran interés, dado que las plaquetas grandes son hemostáticamente más activas y son un factor de riesgo para el desarrollo de trombocitosis coronaria. En un análisis investigativo en pacientes con compromiso cardiovascular se encontró que un valor de VPM mayor a 10,4 fl, tenía significancia diagnóstica para clasificarlos como de alto riesgo (Khandekar *et al.*, 2006).

En la tabla 3 se muestran los valores de ancho de distribución plaquetaria (ADP) en pacientes oncohematológicos y grupo control. El ANOVA reporta que existe una diferencia altamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). La prueba *a posteriori* (SNK al 95,00%) indicó la presencia de dos grupos separados. El grupo control presentó los valores más bajos de ADP, mientras que los pacientes oncohematológicos presentaron los valores más altos (Figura 4).

Tabla 3. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del ancho de distribución plaquetaria en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Condición	n	ADP $\bar{X} \pm DS$	Intervalo Min. - Máx.	F	S
Patologías Oncohematológicas	17	$17,48 \pm 1,72$	14,00 - 20,90	90,17	***
Controles	40	$14,48 \pm 0,40$	13,60 - 15,50		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia.***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$); ADP: ancho de distribución plaquetaria.

El ADP determina el grado de anisocitosis de las plaquetas y define los conceptos de homogeneidad y heterogeneidad plaquetaria. En una trombopoyesis eficaz la producción se da de manera uniforme obteniéndose plaquetas cuyos tamaños, no varían significativamente uno con respecto al otro (Campuzano, 2007b). En el presente estudio, los pacientes evaluados presentaron valores de ADP elevados, lo que indica que en ellos

existe mayor heterogeneidad en cuanto al VPM, con respecto al grupo control, y evidencia a su vez una disminución en la eficacia de la trombopoyesis. Resultados opuestos fueron reportados por Borkatcky *et al.* (2009), quienes afirmaron que en las trombocitopenias relacionadas a procesos neoplásicos, tanto el ADP como el VPM se encontraban disminuidos.

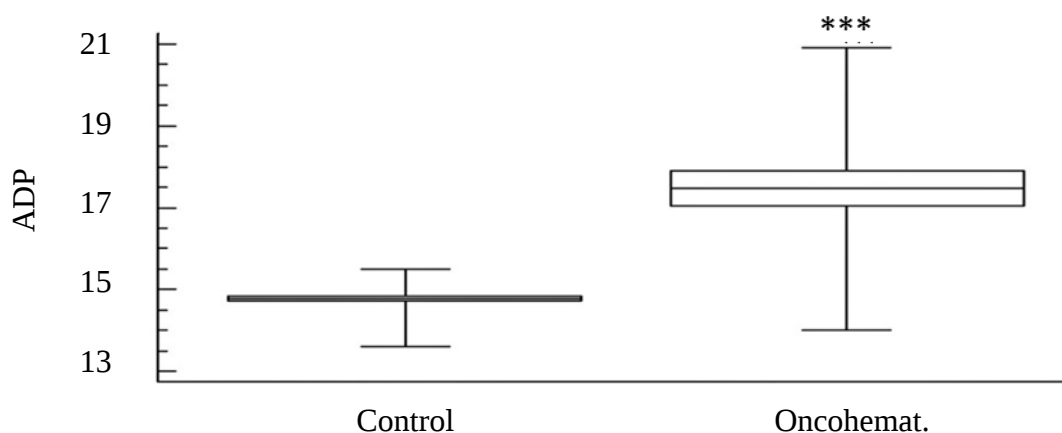


Figura 4. Variaciones del ancho de distribución plaquetaria en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$). ADP: ancho de distribución plaquetaria. Oncohemat: oncohematológicos.

Diversos autores han señalado la utilidad del ADP para diagnóstico diferencial de trombocitopenia por destrucción o por baja producción, sin embargo es importante señalar que el ADP por sí solo, nos indica el grado de variabilidad en cuanto al tamaño de las plaquetas, siendo de suma importancia, que al momento de ser analizado se tome en cuenta el CP y el VPM (De Luca *et al.*, 2009).

En un estudio donde se analizaron estos parámetros de manera conjunta se encontró que si ambos índices se encuentran elevados sugiere una destrucción periférica de plaquetas, como es el caso de la púrpura trombocitopénica inmune, dado que las plaquetas más jóvenes son de mayor tamaño que las plaquetas adultas. Por otra parte un ADP normal con VPM bajo sería el patrón asociado a una baja producción medular como es el caso de infiltración medular o mielosupresión (Salto *et al.*, 2012).

En la tabla 4 se muestran los resultados arrojados por el ANOVA, correspondientes al plaquetocrito (PL), el cual reporta que existe una diferencia estadística altamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). Se aplicó una prueba *a posteriori* (SNK al 95,00%) la cual indicó la presencia de dos grupos separados. El grupo control presentó los valores más altos de PL, mientras que los pacientes oncohematológicos presentaron valores más bajos (Figura 5).

Tabla 4. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del plaquetocrito (%) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Condición	n	PL(%) $\bar{X} \pm DS$	Intervalo Min. - Máx.	F	S
Patologías					
Oncohematológicas	17	$0,07 \pm 0,07$	0,01 - 0,25	116,13	***
Controles	40	$0,27 \pm 0,06$	0,18 - 0,43		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia, ***: diferencia estadística altamente significativa ($p < 0,001$); PL: plaquetocrito.

El PL representa el porcentaje del volumen de plaquetas sobre el volumen total de la sangre y se obtiene de la relación del recuento de plaquetas con el volumen medio plaquetario (Ranjith *et al.*, 2009).

Al analizar los resultados de forma individual, el 82,35% de los pacientes, quienes cursaban con leucemia mieloide, leucemia linfóide, PTI e hiperplasia medular, presentaron un valor de PL por debajo del límite de referencia; mientras que, en el 17,65% de los pacientes, diagnosticados con síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico y linfoma Hodgkin, este parámetro se encontró dentro de los valores normales. Por lo tanto, se puede inferir que este índice puede ser empleado como elemento diferencial entre los dos grupos de enfermedades.

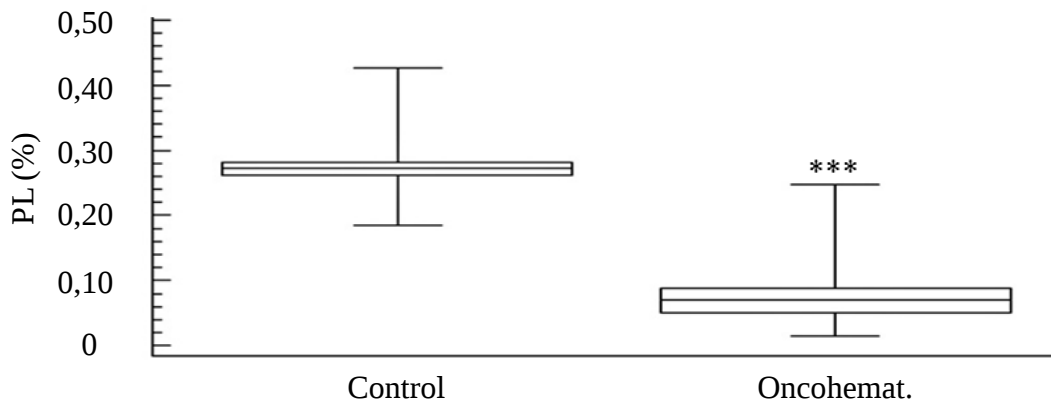


Figura 5. Variaciones del plaquetocrito (%) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: altamente significativo ($p < 0,001$). PL: plaquetocrito. Oncohemat: oncohematológicos.

Diversos autores coinciden al decir que desde el punto de vista clínico este parámetro tiene poca utilidad (Gibbins, 2004; Ranjith *et al.*, 2009). Sin embargo, en un estudio realizado por Salto *et al.* (2012), en pacientes con leucemia aguda, leucemia crónica, síndrome mielodisplásico, púrpura trombocitopénica inmune y linfoma no Hodgkin se observaron diferencias significativas del valor medio de PL hallado, con respecto al grupo control, mientras que el PL de los pacientes con linfoma Hodgkin no mostró diferencias significativas, lo que los llevó a concluir que en estas patologías el valor del PL podría ser considerado como una herramienta orientadora diagnóstica.

La tabla 5 presenta los valores del tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) en pacientes oncohematológicos y grupo control. Para el TP, el ANOVA reporta diferencia estadística significativa entre ambos grupos ($p < 0,05$), la prueba *a posteriori* (SNK al 95,00%) indicó la presencia de dos grupos separados. El grupo control presentó los valores más bajos, y los pacientes oncohematológicos los valores más altos (Figura 6). Mientras que para el TTPa no se encontraron diferencias estadísticas ($p > 0,05$) entre los grupos evaluados (Figura 7).

Tabla 5. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del tiempo de protrombina (segundos) y tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Parámetros	Condición	n	$\bar{X} \pm DS$	Intervalo Min.- Máx.	F	S
TP (segundos)	Patologías	17	13,50 $\pm$ 2,29	10,00 - 20,00	4,11	*
	Oncohematológicas	40	12,60 $\pm$ 1,06	11,00 - 14,00		
TTPa (segundos)	Patologías	17	31,40 $\pm$ 7,27	23,00 - 54,00	0	NS
	Oncohematológicas	40	31,30 $\pm$ 2,31	26,00 - 35,00		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia; *: diferencia estadística significativa ($p < 0,05$); NS: no significativo ($p > 0,05$); TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

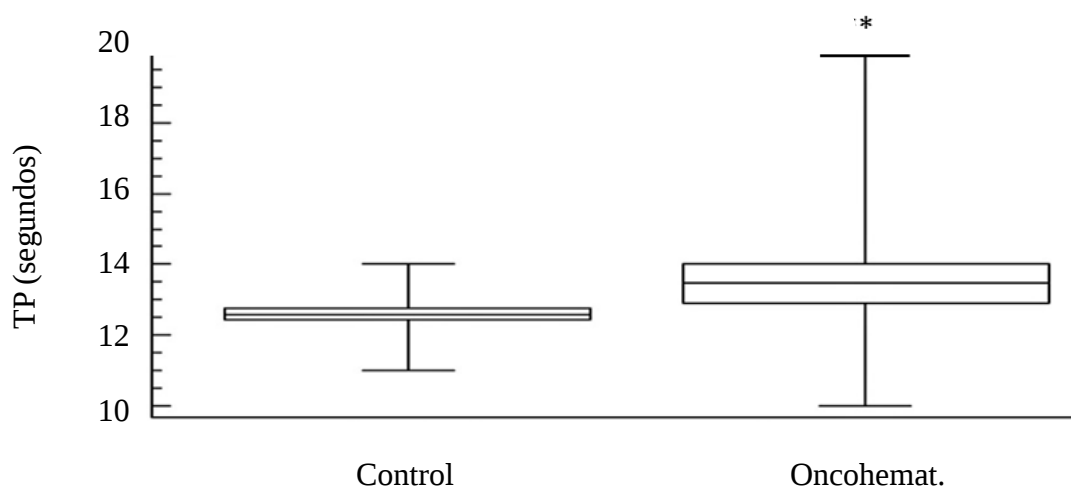


Figura 6. Variaciones del tiempo de protrombina (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. ***: diferencia estadística significativa ($p < 0,05$). TP: tiempo de protrombina. Oncohemat: oncohematológicos. Las pruebas TP y TTPa evalúan los factores que intervienen en las vías extrínseca (II, V, VII y X) e intrínseca (XII, XI, IX y VIII) de la coagulación, respectivamente, y cuya síntesis es realizada en el hígado (Paramo *et al.*, 2009).

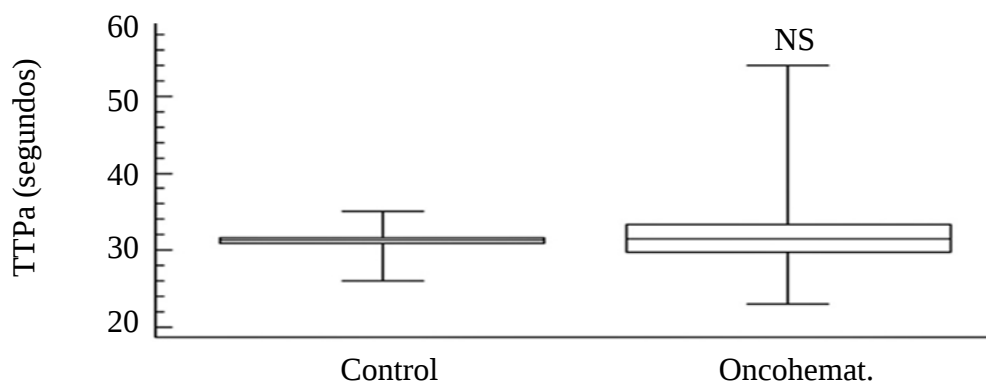


Figura 7. Variaciones del tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016. NS: diferencia estadística no significativa ($p > 0,05$). TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada. Oncohemat: oncohematológicos.

En el presente estudio el 17,65% y 11,76% de los pacientes obtuvieron un TP y TTPa alargado, respectivamente. Todos con leucemia aguda, y con una evidente hepatoesplenomegalia, característica clínica propia de esta patología, donde puede presentarse infiltración de bazo, linfonódulos, hígado, piel y sistema nervioso central (Infante, 2001). Algunos autores afirman que en las neoplasias hematológicas, como la leucemia, el linfoma no Hodgkin y el linfoma Hodgkin, puede existir una elevación anormal de las enzimas hepáticas, y muy ocasionalmente podrían provocar insuficiencia hepática (Flores *et al.*, 2009).

En patologías donde se cursa con daño hepático, es muy común obtener tiempos de coagulación alargados. En un estudio donde se analizaron las características hematológicas de 76 pacientes con dengue, se encontró que el TP estuvo alargado en 53,40% de los pacientes y el TTPa en 79,00% (Larreal *et al.*, 2005).

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, se puede inferir que los tiempos alargados de este estudio se deben a las alteraciones hepáticas que presentaban los pacientes, la cual no es exclusiva de una patología oncohematológica, por lo tanto, se considera que estos parámetros no son de utilidad como herramienta orientadora.

Otro de los factores estudiados fue el fibrinógeno plasmático, un importante componente de la cascada de coagulación y uno de los principales determinantes de la viscosidad y flujo sanguíneo, cuya concentración suele elevarse en procesos inflamatorios, mientras que descensos de esta proteína suelen estar relacionados con daños a nivel de su sitio de producción, o aumentos en el consumo del mismo (Zamora *et al.*, 2010).

En diversas ocasiones se ha señalado que en procesos neoplásicos la disminución de los factores de coagulación, entre ellos el fibrinógeno, puede ser el resultado de estados de coagulación intravascular diseminada, donde existe un consumo exagerado de estos componentes, y lo que además conlleva un elevado riesgo a sufrir eventos trombóticos (Dirix *et al.*, 2002).

La tabla 6 muestra las concentraciones de fibrinógeno en pacientes oncohematológicos y controles. El ANOVA reporta que no existe diferencia estadística significativa ($p > 0,05$) entre ambos grupos (Figura 8).

Al realizar el análisis de los resultados obtenidos de manera individual, se encontró que el 70,59% de los pacientes presentaron concentraciones de fibrinógeno dentro de los límites de referencia, un 23,53% con valores bajos y un 5,88% con valores por encima de los normales.

Solis y Balbuena (2008), indicaron que en pacientes con leucemia mieloide aguda, los gránulos contenidos en los promielocitos contienen una sustancia semejante al factor tisular, que cuando se libera y al ponerse en contacto con el factor VII del plasma, puede iniciar una coagulopatía de consumo, que en el peor de los casos termina en una coagulación intravascular diseminada, lo que trae como consecuencia una prolongación en los tiempos de coagulación, fibrinógeno bajo y trombocitopenia.

Tabla 6. Valores medios, desviación estándar y nivel de significancia del fibrinógeno (mg/dl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio- noviembre 2016.

Condición	n	Fib (mg/dl) $\bar{X} \pm DS$	Intervalo Mín. - Máx.	F	S
Patologías					
Oncohematológicas	17	237,60 $\pm$ 92,02	116,00 - 521,00	0,25	NS
Controles	40	254,70 $\pm$ 31,23	206,00 - 337,00		

n: número de pacientes; $\bar{X}$: media; DS: desviación estándar; Min.: mínimo; Máx.: máximo; F: razón de Fisher; S: nivel de significancia; NS: diferencia estadística no significativa ($p > 0,05$). Fib: fibrinógeno.

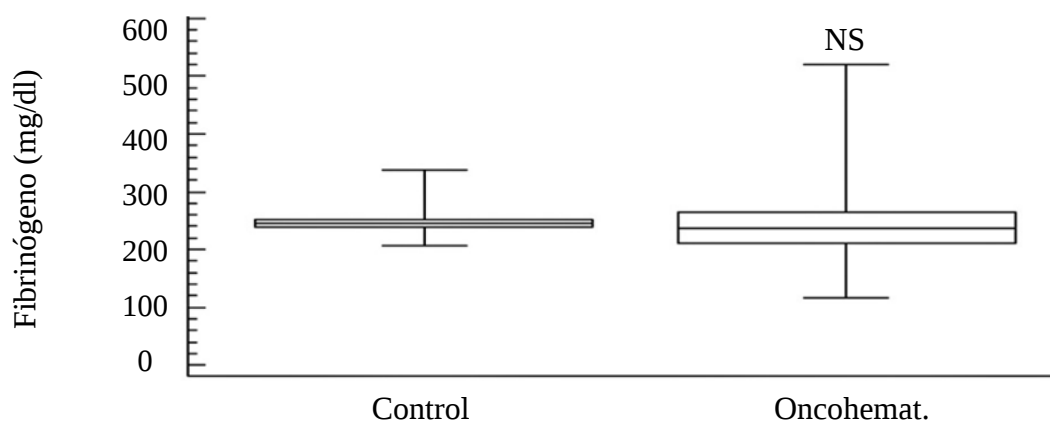


Figura 8. Variaciones del fibrinógeno (mg/dl) en pacientes oncohematológicos y grupo control que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. Junio-noviembre 2016. NS: diferencia estadística no significativa ($p > 0,05$). Oncohemat: oncohematológicos.

Así mismo, en un estudio realizado en pacientes con linfomas, se encontró que el 15,00% desarrolló un evento trombótico, el cual se relacionó con una súper expresión del factor tisular por parte de las células neoplásicas que generan trombina secundaria a la activación de la cascada de la coagulación por la vía extrínseca, encontrándose en estos pacientes concentraciones bajas de fibrinógeno plasmático, como consecuencia del consumo exagerado del mismo (González *et al.*, 2012).

Las alteraciones en las concentraciones de fibrinógeno observadas en el presente estudio no son exclusivas de una patología oncohematológicas; por lo que, se puede inferir que al igual que en el TP y TTPa, las variaciones de fibrinógeno están relacionadas con variables que pueden o no estar presente en el curso de la enfermedad, por lo que su valor no sería de utilidad al momento de diferenciar una patología de otra.

CONCLUSIONES

El 70,59% de los pacientes presentó trombocitopenia, alteración característica en las patologías oncohematológicas.

Se encontró el VPM elevado en la púrpura trombocitopenica y disminuido en las leucemias, por lo que puede ser usado para diferenciar estados de trombocitopenias por destrucción o por deficiencia en la producción.

El ADP se encontró aumentado en todos los trastornos oncohematológicos.

El PL se encontró disminuido en los pacientes con leucemia mieloide, leucemia linfocítica, PTI e hiperplasia medular, mientras que en aquellos que cursaban con síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico y linfoma Hodgkin, este parámetro se encontró dentro de los valores de referencia.

Los índices plaquetarios pueden ser usados como marcadores de orientación en el diagnóstico de patologías oncohematológicas.

Los tiempos de coagulación (TP y TTPa) y el fibrinógeno, presentaron variabilidad en un mismo trastorno hematológico, por lo que no pueden ser usados como herramienta para diferenciar una enfermedad de otra.

RECOMENDACIONES

Ampliar el estudio donde se incluyan un mayor número de pacientes por patologías oncohematológicas y así poder determinar si existen diferencias entre una enfermedad y otra.

Estandarizar los valores de referencia de los índices plaquetarios a nivel local y nacional, debido a que se reportan diferentes niveles entre un autor y otro.

BIBLIOGRAFÍA

- Aksoy, S.; Kilickap, S.; Hayran, M.; Harputluoglu, H.; Koca, E. y Dede, D. 2008. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30(3): 214-219.
- Almargo, D. 2005. Participación del mecanismo de la coagulación en el cáncer. *Revista Cubana de Hematología e Inmunología y Hemoterapia*, 21(2): 30-50.
- Aponte, N. 2014. Evaluación del rendimiento diagnóstico de los índices plaquetarios en el diagnóstico diferencial de las trombocitopenias en pediatría. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia*, 62(4): 547-552.
- Arocha, P. 1997. El fibrinógeno y otros parámetros hematológicos como factor de riesgo vascular. Resumen del VI congreso venezolano de hematología.
- Babu, E. y Basu, D. 2004. Platelet large cell ratio in the differential diagnosis of abnormal platelet counts. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 47(2): 202-205.
- Balcells, A. 2006. *La Clínica del Laboratorio*. Veinteava edición. Editorial Masson. Barcelona, España.
- Barrera, M.; Drago, M.; Pérez, J.; Zamora, A.; Gómez, F.; Sainz, T. y Mendoza, F. 2004. Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 53(1): 43.
- Beckman, C. 1996. *Manual del equipo automatizado Coulter*. Company coulter library New York: Columbia Bartleby Library.
- Borkataky, S.; Jain, R.; Gupta, R.; Singh, S.; Krishan, G. y Gupta, K. 2009. Role of platelet volume indices in the differential diagnosis of thrombocytopenia: a simple and inexpensive method. *Hematology*, 14(3): 182-186.
- Butkiewicz, A.; Kemonia, H.; Dymicka-Piekarska, V.; Matowicka-Karna, J.; Radziwon, P. y Lipska, A. 2006. Platelet count, mean platelet volume and thrombocytopoietic indices in healthy women and men. *Thrombosis Research Journal*, 118(2): 199-204.
- Campuzano, G. 2005. Alteraciones del hemograma relacionado con los contadores de células. *Medicina y Laboratorio*, 11: 236-379.
- Campuzano, G. 2007a. Evaluación del paciente con trombocitopenia. *Medicina y Laboratorio*, 13: 409-437.

Campuzano, G. 2007b. Trombocitopenia: más importante que encontrarla es saber porqué se presenta. *Medicina y Laboratorio*, 13: 111-152.

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). 2002. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences in collaboration (CIOMS). With the World Health Organization (WHO). «<http://www.cioms.ch/frameguide.htm>.» (04/08/2015).

Crowther, M.; Cook, D.; Meade, M.; Griffith, L.; Guyatt, G. y Arnold, D. 2005. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Journal of Critical Care*, 20: 348-353.

De Luca, G.; Santagostino, M.; Secco, G.; Casseti, E.; Giuliani, L. y Franchi, E. 2009. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: results from a large prospective study. *Atherosclerosis*, 206(1): 292-297.

Dirix, L.; Salgado, R.; Weytjens, R.; Colpaert, C.; Benoy, I. y Huget, P. 2002. Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, 86: 389-395.

Doolittle, R.; Spraggon, G. y Everse, S. 1998. Three dimensional structural studies on fragments of fibrinogen and fibrin. *Current Opinion in Structural Biology*, 8: 792-798.

Fernández, N. y Hernández, P. 2000. Síndrome mielodisplásico, biología y clínica. *Revista Cubana de Hematología e Inmunología y Hemoterapia*, 16(1): 5-20.

Flores, G.; Alba, M.; Nellen, H.; Avila, R.; Mendez, A. y Ramirez, R. 2009. Linfoma Hodgkin fulminante presentándose con acidosis láctica e insuficiencia hepática aguda: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 39: 129-134.

Furie, B. y Furie, B. 2009. *Molecular basis of blood coagulation*. En: Hematology. Basic principles and practice. Quinta Edition. Philadelphia, USA.

Gasparyan, A.; Ayvazyan L.; Mikhailidis, D. y Kitas, G. 2011 Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*, 17: 47-58.

Gibbins, J. 2004. *Platelet and Megakaryocy*. Primera edición. Editorial Humana Press. New Jersey, USA.

González, A.; Vega, A. y Jurado, B. 2012. Alteraciones hemostáticas, inflamación y autoinmunidad en linfoma. *Medigraphic*, 1: 25-30.

González, G; Leyn, S; Querol, N; Jiménez, N. y Sell, M. 2011. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. *Medisan*, 15(12): 1714-1717.

González, L. y Molina, J. 2010. Evaluación de la inflamación en el laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología*, 17: 35-47.

Hoffman, R.; Benz, E. y Shattil, S. 2005. Hematology: Basic principles and practice. Cuarta edición. Editorial Churchill Livingstone. Filadelfia.

Infante, M. 2001. Insuficiencia hepática aguda. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 30: 63-70.

Juárez, R. y Pérez, P. 2012. Citometría de flujo en la evaluación de enfermedad mínima residual en leucemia linfoblástica aguda. *Acta Pediátrica de México*, 33(4): 198-200.

Kamath, S. y Lip, G. 2003. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM: An International Journal of Medicine*, 96: 711-729.

Khandeakar, M.; Khurama, A.; Deshmukh, S.; Kakrani, A.; Katdare, A. y Inamdar, A. 2006. Platelet volumen indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Journal of Clinical Pathology*, 59: 146-149.

Kim, H.; Park, B.; Lee, M.; Park, A. y Ahn, J. 2007. Comparison of an immature platelet fraction and reticulated platelet in liver cirrhosis. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*, 27(1): 7-12.

Larreal, Y.; Valero, N.; Estevez, J.; Reyes, I.; Maldonado, M.; Espina, L.; Arias, J.; Melean, E.; Añez, G. y Atencio, R. 2005. Alteraciones hepáticas en pacientes con dengue. *Revista de Investigación Clínica*, 46(2): 169-178.

Maurer-Spurej, E.; Pittendreigh, C.; Yakimec, J.; De Badyn, M. y Chipperfield, K. 2010. Erroneous automated optical platelet counts in 1-hour post-transfusion blood samples. *International Journal of Laboratory Hematology*, 32(1): 1-8.

Moreno, M.; Luna, A.; Magaña, J.; Ochoa, M.; Mendez, M.; Ramirez, P.; Reyes, E.; Rosenfeld, F.; Pérez, D.; Trueba, R.; Zavala, C.; Girón, V.; Quintana, S.; Gamiro, E y Martínez, C. 2008. Consenso sobre estandarización de las pruebas de coagulación. *Revista de Hemostasia y Trombosis*, 2(2): 102-114.

Ntaios, G.; Papadopoulos, A.; Chatzinikolaou, A.; Saouli, Z.; Karalazou, P. y Kaiafa, G. 2008. Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Hematológica*, 119(3): 173-177.

Panizo, C.; Ortuño, F.; Lecumberri, R. y Rodríguez, P. 2009. Interpretación básica de las

pruebas de laboratorio de Hematología. *Asociación Española de Hematología y Hemostasia*, 20: 19-21.

Páramo, A.; Panizo, E.; Pegenaute, C. y Lecumberri, R. 2009. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 53(1): 19-23.

Ranjith, M.; Divya, R.; Mehta, V.; Krishnan, M.; KamalRaj, R. y Kavishwar, A. 2009. Significance of platelet volume indices and platelet count in ischaemic heart disease. *Journal of Patology Clinical*, 62(9): 830-833.

Salto, A.; Fontana, S.; Marquesoni, E. y Casale, M. 2012. Valoración de índices plaquetarios en las trombocitopenias. [Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana](#), 46(1): 23-30.

Sharath, A. y Shapiro, A. 2008. Trastornos de la función plaquetaria. *World Federation of Hemophilia*, 357: 2382-2394.

Shirlyn, B. 2009. *Hematología clínica*. Segunda edición. Editorial Manual Moderno. Distrito Federal, Mexico.

Sokal, R. y Rohlf, J. 1989. *Biometría: principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. Editorial Blume. Madrid, España.

Solis, E. y Balbuena, E. 2008. Leucemia aguda mieloide M3. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 1:37-41.

Suljević, E.; Fazlic, M.; Coric, J. y Kiseljakovic, J. 2003. Evaluation of haematology analyzer CELL-DYN 3700 SL. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 3(2): 35-45.

Torrens, M. 2015. Interpretación clínica del hemograma. *Revista Médica Clínica las Condes*, 26(6) 713-725.

Tripondi, A. y Manucci, P. 1961. Activated partialthromboplastin. Time activated with kaolin. A simple screening test for stageclotting factor deficiencies. *Actualization Clinical Pathology*, 36: 212-219.

Vargas, L.; Pino, S.; Barna, M.; Young, T. y Garcia, H. 1980. Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño. *Revista Chilena de Pediatría*, 55: 149-156.

Westoff, C. 2000. *Automatización en hematología*. Tercera edición. Interamericana. MacGraw Hill. Bogotá.

Zamora, Y. 2010. Introducción en el Instituto de Hematología e Inmunología, del método de von Clauss para la determinación de fibrinógeno. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(1): 253-254.

APÉNDICE 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Bajo la supervisión de la profesora Arda Kazanjian asesora académica del Departamento de Bioanálisis, Universidad de oriente, se realizará el proyecto de investigación intitulado “VALORACIÓN DE LA HEMOSTASIA E ÍNDICES PLAQUETARIOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS, CUMANÁ, ESTADO SUCRE”, cuyo objetivo general es valorar la hemostasia y los índices plaquetarios en pacientes oncohematológicos, Cumaná, estado Sucre.

Yo: _____ C.I.: _____

En uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, propósito, duración, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

- Haber sido informado de forma clara y sencilla por parte de las coordinadoras de la investigación, de todos los aspectos relacionados con el proyecto intitulado “VALORACIÓN DE LA HEMOSTACIA E INDICES PLAQUETARIOS EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS, CUMANÁ, ESTADO SUCRE”. Tener conocimiento claro del objetivo del trabajo antes mencionado.
- Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en donar de manera voluntaria una muestra de sangre (8 ml), que se extraerá por punción venosa, con previa asepsia, lo cual no implica ningún riesgo para mi salud.
- Que las muestras de sangre que acepto donar, serán utilizadas única y exclusivamente para medir los parámetros hematológicos (contaje de plaquetas, índices plaquetarios, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y fibrinógeno).

- Que el equipo de trabajo que realiza esta investigación me garantizan la confidencialidad relacionada tanto con mi identidad, como con cualquier otra información relativa a mi persona durante mi participación en este estudio.
- Que bajo ningún concepto podre restringir para fines académicos el uso de los resultados obtenidos en la presente investigación.
- Que cualquier duda que tenga en este estudio, será respondida y aclarada personalmente por parte del equipo de investigación.
- Que mi persona no sea objeto de daño alguno, ya sea físico y/o mental.
- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico, producto de los resultados que puedan obtenerse en este proyecto de investigación.
- En caso de ser el paciente voluntario menor de edad, el representante legal se hará responsable de lo anteriormente expuesto.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Después de haber leído, comprendido y aclarado mis interrogantes con respecto al formato de consentimiento y en la cual mi participación en esta investigación es voluntaria, autorizo al equipo de investigación a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines indicados anteriormente. Además, deseo reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve a alguna consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: _____

En caso de ser el paciente menor de edad, firma su representante legal:

Nombres y Apellidos: _____

C. I.: _____ Firma: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Después de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que la persona que firma este formato de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Nombres y Apellidos: _____

C. I.: _____ Firma: _____

En _____ a los _____ días del mes de _____ del 2016.

HOJAS DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

Título	Evaluación De La Hemostasia En Pacientes Oncohematológicos Que Acuden a La Consulta De Hematología Del Servicio Autónomo Del Hospital Universitario “Antonio Patricio De Alcalá”, Cumaná, Estado Sucre.
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Marcano Duarte Verónica Carolina	CVLAC	11.832.298
	e-mail	veronicacmd90@gmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Hemostasia
Plaquetas
Volumen Plaquetario Medio
Ancho de Distribución Plaquetaria
Plaquetocrito
Tiempo de Protrombina
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
Fibrinógeno

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencia	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Resumen

Se analizaron un total de 57 muestras, con el fin de evaluar la hemostasia, en 17 pacientes entre 2 a 57 años, de ambos géneros, que acudieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", con diagnóstico de leucemia mieloide, leucemia linfoide, síndrome hipereosinofílico, púrpura trombocitopénica inmune (PTI), síndrome mielodisplásico, linfoma Hodgkin, tricoleucemia e hiperplasia medular, y un grupo control formado por 40 pacientes aparentemente sanos y de las mismas edades, de la ciudad de Cumaná, estado Sucre, durante los meses de junio a noviembre del año 2016. Se les tomó una muestra de sangre antes de iniciar el primer ciclo de tratamiento para realizar la determinación del conteo de plaquetas (CP), volumen plaquetario medio (VPM), ancho de distribución plaquetaria (ADP), plaquetocrito (PL), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y fibrinógeno. Se utilizó el análisis de varianza simple ANOVA para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre el grupo experimental y el grupo control. Se encontró diferencias altamente significativas ($p < 0,001$), para el CP, VPM, ADP y PL; diferencias significativas ($p < 0,05$), para el TP y no significativas ($p > 0,05$) para el TTPa y fibrinógeno. El 70,59% de los pacientes presentó trombocitopenia. El VPM estuvo aumentado en la PTI y disminuidos en las leucemias. El ADP se presentó aumentado en todas las patologías oncohematológicas. El PL de los pacientes con leucemia mieloide, leucemia linfoide, PTI e hiperplasia medular estuvo por debajo del límite de referencia; mientras que en los pacientes con síndrome mielodisplásico, síndrome hipereosinofílico y linfoma Hodgkin, no hubo variación en los resultados obtenidos. El 17,65% y 11,76% de los pacientes presentaron valores de TP y TTPa alargados, respectivamente. El 23,53% de los pacientes presentaron concentraciones bajas de fibrinógeno y 5,88% valores superiores a los normales. Las variaciones obtenidas en la población estudiada permiten establecer que los índices plaquetarios pueden ser usados como herramienta orientadora de enfermedades oncohematológicas, mientras que el TP, TTPa y fibrinógeno no resultaron útiles en el diagnóstico diferencial entre las patologías mencionadas en este estudio.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Lcda. Kazanjian Arda	ROL	CA ☐ A ☒ S ☒ T ☐ U ☐ J ☒ U ☒
	CVLAC	14.126.744
	e-mail	arusiak@hotmail.com
	e-mail	
Lcda. Bermúdez María	ROL	CA ☐ A ☒ S ☒ T ☐ U ☐ J ☒ U ☒
	CVLAC	8.649.525
	e-mail	mariamilagrosbf@gmail.com
	e-mail	
Lcda. Hannaoui Erica	ROL	CA ☐ A ☐ S ☐ T ☐ U ☐ J ☒ U ☒
	CVLAC	13.836.078
	e-mail	Erikajhr@gmail.com
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2017	06	08

Lenguaje: SPA

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-marcanov.doc	Aplication/word

Alcance:

Espacial:

Temporal:

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado (a)

Área de Estudio:
Bioanálisis

Institución(es) que garantiza(n) el Título o grado:

Universidad de Oriente

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

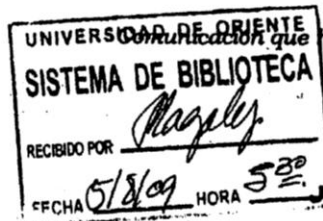
Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNVELO
Secretario



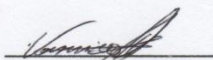
C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

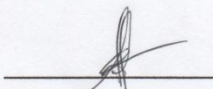
Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Concejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Concejo Universitario, para su autorización”.



AUTOR

Verónica Marcano



ASESORA

Arda Kazanjian

