



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

VALORACIÓN HEMOSTÁTICA Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA COMO  
FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN  
A LA CONSULTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO DEL HUAPA  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE  
(Modalidad: Tesis de Grado)

RAFAEL MIGUEL GONZÁLEZ GUTIÉRREZ

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

CUMANÁ, 2012

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO .....	ii
LISTA DE TABLAS .....	iii
LISTA DE FIGURAS .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
RESUMEN .....	iv
INTRODUCCION .....	1
METODOLOGÍA .....	7
Población.....	7
Normas de bioética.....	7
Obtención y procesamiento de la muestra .....	7
Determinación de fibrinógeno.....	8
Determinación del tiempo de protrombina (TP).....	8
Determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).....	9
Determinación de plaquetas.....	9
Determinación de homocisteína .....	9
Análisis estadístico .....	10
RESULTADOS.....	11
CONCLUSIONES .....	18
BIBLIOGRAFÍA .....	19
APÉNDICE 1.....	
APÉNDICE 2.....	
HOJAS DE METADATOS.....	

## DEDICATORIA

A

Dios que siempre ha estado a mi lado ayudándome a enfrentar los retos que me ha impuesto la vida.

Mis padres, Noris Gutiérrez y Miguel González por brindarme su apoyo en cada etapa de mi existir, formándome como una persona llena de buenos valores y responsabilidades.

Mi amada hija Amelie Sofía González Pineda por ser mi gran fuente de inspiración y amor para crecer académica y profesionalmente en mi vida y en mi carrera.

Mis hermanos Eduardo y Miguel González por ser mis mejores amigos y permitirme contar con ellos ante cualquier adversidad.

Mi novia Yaricruz Pineda quien con su apoyo incondicional, iniciativa, tiempo y dedicación me ayudó a alcanzar esta meta profesional.

Mis amigos Eduardo Higuerey, Valmore Reyes, Miguel González, Johanna León, Katherine Peña, Fernando Ortiz, Zulmary Guzmán y Sonsiret Malavé, por estar dispuestos a colaborar en todo momento con mi trabajo de investigación.

Mis compañeros de la universidad y de la Asociación de Estudiantes de Bioanálisis (A.E.BIO) con quienes compartí buenos momentos y me ayudaron de muchas formas a culminar mis estudios.

## **AGRADECIMIENTO**

A

El Prof. Miguel Ángel Campos quien con su sabiduría, conocimiento y orientación hizo posible este trabajo de investigación.

La doctora YomarCatoni por su ayuda y colaboración, la cual facilitó la recolección de las muestras en las mujeres embarazadas.

El Departamento de Bioanálisis y a cada uno de los profesores altamente preparados y capacitados que participaron en la formación académica de mi carrera y me brindaron la oportunidad de culminar mis estudios universitarios.

El licenciado Oswaldo Tovar y a todo el personal que labora en el laboratorio del Banco de Sangre del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”.

El doctor Eliso Noriega y a todo el personal de la consulta de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, igualmente al grupo de pacientes que voluntariamente presentaron su colaboración para la realización de la presente investigación.

Los licenciados Genaro González y Juan Linares, por brindarme su ayuda, apoyo y generosidad cuando más lo necesité; de verdad gracias.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores de fibrinógeno en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	11
Tabla 2. Tiempo de protrombina en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	12
Tabla 3. Tiempo de tromboplastina parcial activada en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, Hospital Universitario “Antonio Patricio Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. ....	13
Tabla 4. Valores de plaquetas en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	14
Tabla 5. Valores de homocisteína plasmática en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	15
Tabla 6. Correlación (r) entre las variables de este estudio en el grupo control. ....	16
Tabla 7. Correlación (r) entre las variables de este estudio en el grupo patológico.....	16

## RESUMEN

Se determinó el riesgo trombótico, en 70 mujeres embarazadas con un intervalo de 16 a 42 años de edad, que asistieron a la consulta de alto riesgo obstétrico del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, durante el periodo comprendido entre marzo y mayo de 2010. Del total de embarazadas, 40 mujeres representaron el grupo experimental, las cuales presentaron algunas condiciones, como hipertensión, enfermedades hereditarias, adicciones, malnutrición, hipertensión inducida por el embarazo, várices y hemorragias; mientras que las 30 restantes constituyeron el grupo control sano (sin riesgo trombótico). A cada una de ellas se le extrajo muestras sanguíneas para la determinación de los parámetros homocisteína, fibrinógeno, tiempos de coagulación (TP y TTPa) y plaquetas. Todas ellas relacionadas con estudios de hipercoagulabilidad o trombofilia. Los resultados del análisis estadístico (ANOVA), reflejan significancia para los parámetros TTPa y fibrinógeno, aunque los valores promedios para cada parámetro evaluado se ubicaron dentro de los valores de referencia propuestos por cada metodología, se concluyó que el riesgo trombótico en el grupo de embarazadas estudiado es bajo, reflejando un buen manejo clínico en el control obstétrico de las mismas.

.

## INTRODUCCION

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), son un conjunto de afecciones del corazón y de los vasos sanguíneos, generalmente causadas por aterosclerosis. Dentro de estas enfermedades se encuentran las cardiopatías coronarias (infarto de miocardio y angina de pecho), los accidentes cerebro vasculares (hemorragias y trombosis) y los trastornos vasculares periféricos de piernas y brazos (Robbins y Kumar, 1995). Son numerosos los parámetros hemostáticos e inflamatorios relacionados con las enfermedades cardiovasculares (Juárez y Ojeda, 1998).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV representan la primera causa de muerte en el ámbito mundial, con una proporción de 25,00%. En los países desarrollados, alrededor del 50,00% de todas las muertes son causadas por estas enfermedades; mientras que en países en vías de desarrollo la proporción de mortalidad es de 78,00% (Velasco y Hernández, 2001).

En Venezuela, la mortalidad por ECV es de 10,30%, muy similar a la de los Estados Unidos de Norte América (11,30%), constituyendo la primera causa de muerte en personas cuyas edades oscilan entre 25 y 64 años (Molero *et al.*, 1998; Seyfiet *al.*, 1998; Torrealba *et al.*, 1998 y Palencia *et al.*, 1999).

Investigaciones a gran escala, han identificado influencias que guardan estrecha relación con la probabilidad de padecer o desarrollar enfermedades cardiovasculares; estas influencias se denominan factores de riesgo cardiovascular, los cuales aumentan la incidencia de que aparezca de modo precoz la progresión de la enfermedad (Brand *et al.*, 1996; Kannel, 1996).

Los factores de riesgo son rasgos tangibles que pueden ser usados para pronosticar la posibilidad de desarrollo de una enfermedad (Cleroux y Cjenicek, 1990). Estudios epidemiológicos han identificado un conjunto de estos factores que están asociados con un aumento de la prevalencia de cardiopatías, especialmente isquémicas. Esta serie de factores pueden clasificarse o agruparse en modificables y no modificables (Eikelboonet *al.*, 1999).

Los factores no modificables más comunes son: historia familiar, edad y sexo. Por otra parte, dentro de los denominados factores de riesgo modificables se encuentran: el tabaquismo, el consumo de alcohol, el sedentarismo, la obesidad, los niveles elevados de lípidos séricos, y estados patológicos como diabetes e hipertensión arterial (Mudd y Poole, 1996).

Recientemente, se han descrito nuevos factores de riesgo entre los que se encuentran la homocisteína (Hcy), aminoácido no esencial derivado de la metionina (aminoácido esencial), ingerido en dietas de origen animal (Mayer, 1996; Ghahanet *al.*, 1997; Pinto, 2001).

Diversas investigaciones confirman la relación entre la hiperhomocisteinemia y las complicaciones en el embarazo (Vollsetet *al.*, 1998). Estas patologías se asocian a cambios estructurales y fenómenos trombóticos de los vasos útero-placentarios y a la circulación interna vellosa. Estudios histológicos placentarios revelan la presencia de depósitos de fibrina, cambios en el endotelio y trombosis. Así como también, se puede citar el fenómeno de preeclampsia, que es debido a un daño en la capa endotelial de los vasos sanguíneos y a la reducción de la perfusión fetoplacentaria, como resultado de la invasión anormal por el citotrofoblasto de las arterias espirales (Raijmakerset *al.*, 2001).

La trombosis es una enfermedad multifactorial que resulta de la interrelación entre factores adquiridos y genéticos, los cuales actúan como agentes



predisponentes para padecer un episodio trombótico (Bertina, 1999). Dentro de los factores hereditarios o congénitos se encuentran el factor V de Leiden, la mutación del gen protrombina, el déficit de la proteína C, el síndrome de plaquetas pegajosas y el fibrinógeno. La proteína C es una glicoproteína que regula el proceso de coagulación, sintetizada hepáticamente y dependiente de la vitamina K; ésta circula en el plasma en forma de zimógeno de una proteasa tipo serina y al ser activada por la trombina, ejerce un potente efecto anticoagulante ya que inactiva los factores V y VIII. Se han descrito al menos 161 mutaciones diferentes responsables de su déficit, el cual es de herencia autosómica dominante y también guarda relación con el mecanismo trombogénico (España y Vicente, 1992; Barrer y Hurley, 2000).

Las plaquetas cumplen un rol importante en el proceso hemostático normal, cuando se interrumpe la continuidad endotelial en un vaso o cuando el endotelio es disfuncionante y ha perdido sus propiedades antitrombóticos, las plaquetas se adhieren a la pared vascular y liberan agentes protrombóticos que van a facilitar el crecimiento y consolidación del trombo en la hemostasia primaria. Además de activar otras células de la sangre como son los leucocitos, para el crecimiento de éste y consolidación de la hemostasia secundaria (Marcus y Safier, 1993), pero existen patologías que pueden inducir hiperagregación plaquetaria y generar un proceso trombótico o trombofilia, tales como la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica, síndrome de plaquetas pegajosas, síndrome nefrótico y depresión (Mammen, 1995; Ruiz *et al.*, 2002).

El fibrinógeno (Fg) es una glicoproteína soluble de alta masa molar, sintetizada principalmente en el hígado; sus principales funciones biológicas las ejerce fundamentalmente en la hemostasia, donde actúa como principal sustrato de la trombina, y en la reacción inflamatoria, considerándose como marcador sistémico de fase aguda, pudiendo aumentar su síntesis hasta cuatro veces en

presencia de inflamación e infección (Lorenzatti *et al.*, 1999). Los mecanismos fisiológicos del fibrinógeno pueden promover eventos aterotrombóticos que están relacionados principalmente con la infiltración de la pared arterial, el incremento de la agregación plaquetaria, incremento de la formación y persistencia de trombos de fibrina, aumento de la viscosidad del plasma e incremento de la agregación de los hematíes (Koenig y Ernst, 1992; Lorenzatti *et al.*, 1999).

Además de la cuantificación de plaquetas y fibrinógeno, el aumento de la actividad de la coagulación es medido en el laboratorio mediante las pruebas: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada. Tongji (1998) encontró, un aumento en la concentración de fibrinógeno, además de un acortamiento en los tiempos de coagulación, lo cual podría estar contribuyendo con el estado de trombofilia. Estos hallazgos, bien definen un estado de hipercoagulabilidad como un desbalance del sistema de la coagulación que deriva en trombosis debido a un incremento de la actividad de los elementos procoagulantes de la viscosidad plasmática (Kannel, 1997; Hassel, 2007).

Dentro de la trombosis adquirida, se tiene el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos y la hiperhomocisteinemia, que se conoce como el aumento de la homocisteína en sangre; ésta es tóxica para las células endoteliales, incitando a una reacción trombótica y aterosclerótica, en la región arterial y venosa (es un factor de riesgo independiente para el infarto del miocardio y de los accidentes vasculares) (Córdova *et al.*, 1997).

La homocisteína es un aminoácido con un grupo sulfidrilo terminal que se forma durante la conversión metabólica de la metionina de origen dietético (Mayer, 1996). En su metabolismo, la metionina pasa por el estado de S-adenosilmetionina, a un importante dador de grupo metilo en diversas reacciones de transmetilación; la S-adenosilmetionina es dimetilada a la forma

S-adenosilhomosisteina (SAH), que luego se hidroliza a homocisteína. A partir de aquí, este aminoácido puede seguir dos vías metabólicas para su eliminación por el organismo: la remetilación o la trasnsulfuración, donde la homocisteína es remetilada a metionina o a cisteína, y finalmente queda libre en su forma radical en el espacio extracelular (Finkelstein, 1998).

El mecanismo exacto por el cual la homocisteína constituye un riesgo cardiovascular no está del todo aclarado; sin embargo, es reconocido que se produce por una alteración de los mecanismos antitrombóticos y se altera la capacidad vasodilatadora del endotelio al inhibir a la polimerasa de la elastina, provocando hiperplasia de las células musculares lisas y aumento del tejido conectivo extracelular, con degradación del glicocálix vascular y de la membrana basal, activación de factores de coagulación y estimulación de la producción de tromboxano B2 por las plaquetas. También provoca disminución en la producción del óxido nítrico, antiagregantes del endotelio y la disminución de la funcionalidad de las proteínas C y S (Ellen *et al.*, 1996; Tawakolet *al.*, 1997).

El embarazo es una condición donde la mujer experimenta profundos cambios que relaciona condiciones pro-trombóticas conocidas como trombofilias y a su vez, se aumentan los factores de coagulación, disminuyendo la proporción de anticoagulantes naturales y de la fibrinólisis, que contribuyen a generar un estado de hipercoagulabilidad (Guariglia, 2001).

La mayoría de las mujeres propensas a trombofilias tienen un embarazo sano, sin embargo, pueden tener más probabilidades de padecer una tromboembolia venosa profunda u otras complicaciones que las mujeres no embarazadas. Ésto se debe a cambios normales en la coagulación sanguínea relacionados con el embarazo que limitan la pérdida de sangre durante el pre-parto y el parto. No

obstante, los estudios sugieren que al menos el 50 por ciento de las mujeres embarazadas que desarrollan un émbolo pulmonar u otra tromboembolia venosa, tienen una trombofilia subyacente (Marik y Plante, 2008).

Tomando en cuenta la frecuencia significativa de embarazadas a nivel mundial, nacional y específicamente en el estado Sucre, así como lo antes expuesto con relación al riesgo de estas mujeres a padecer episodios trombóticos, se consideró importante realizar el presente trabajo de investigación, que permitió determinar el riesgo trombótico de acuerdo a los niveles de homocisteína y parámetros hemostáticos en mujeres embarazadas que asisten a la consulta de alto riesgo obstétrico (ARO) del Hospital “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre, contribuyendo, de esta forma, al conocimiento de los mecanismos trombofílicos, y al mejoramiento de su manejo clínico.

## **METODOLOGÍA**

### **Población**

La población a estudiar estuvo constituida por un grupo de 40 mujeres embarazadas, con un intervalo de 16 a 42 años de edad, que asistieron a la consulta de alto riesgo obstétrico del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de Cumaná, estado Sucre, durante un período comprendido de 4 meses. Conjuntamente, se analizaron 30 muestras de mujeres embarazadas sanas que fueron utilizadas como grupo control, a fin de establecer diferencias en los parámetros estudiados.

A las mujeres integrantes de ambos grupos a estudiar se les aplicó una encuesta de datos con el fin de conocer sus aspectos clínico-epidemiológicos (apéndice 1). Para las integrantes del grupo experimental se tomaron como criterios de inclusión aquellas pacientes que presentaron patologías como hipertensión, enfermedades hereditarias, adicciones, malnutrición, hipertensión inducida por el embarazo, várices y hemorroides, ya que éstas tienen una mayor probabilidad de establecer un cuadro de trombofilia. En relación con la selección del grupo control sano, se escogieron mujeres embarazadas sin síntomas de riesgo trombótico.

### **Normas de bioética**

El presente estudio se llevó a cabo según las normas de ética de la OMS para trabajos de investigación en humanos, declaración de Helsinki. A cada paciente se le informó acerca de los objetivos que se pretendieron alcanzar con la realización de esta investigación y se le solicitó por escrito su consentimiento de inclusión en el estudio (apéndice 2).

### **Obtención y procesamiento de la muestra**

Se recolectaron muestras de 12,0 ml de sangre después de un ayuno de 12 horas, por punción venosa de la fosa antecubital con jeringa desechable estéril

y aguja 21 x 1½. Del volumen total obtenido, 2,0 ml se añadieron en un tubo de ensayo con 500 µl de citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante para la determinación de fibrinógeno y tiempos de coagulación. Así mismo, se colocaron 5,0 ml en un tubo de ensayo que contenía una gota de anticoagulante sal dipotásica del ácido etilendiaminotetraacético al 10,0% (EDTA-K2), para la determinación de las plaquetas. En un tubo de ensayo seco y estéril se colocaron los 5,0 ml restantes, para la determinación de homocisteína.

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3 000 rpm durante 10 minutos, para la obtención de plasma y suero que fueron separados y trasvasados a tubos de ensayos secos y limpios para su procesamiento.

### **Determinación de fibrinógeno**

Para la determinación de fibrinógeno se aplicó el método de coagulación Clauss (1975), que consiste en hacer una dilución de 1/10 del buffer fibrinógeno, con el plasma a tratar, luego se añadió dicha dilución en un tubo de ensayo (100 µl) y se incubó por 4 minutos, para luego añadir 50 µl de reactivo fibrinógeno. Esta técnica se fundamenta en que el plasma citratado en presencia de un exceso de trombina, los niveles de fibrinógeno plasmático afectan directamente el tiempo de coagulación de una dilución de plasma. La concentración de fibrinógeno es inversamente proporcional al tiempo en que se forma el trombo. Los valores de referencia para esta determinación se ubican entre 200 y 400 mg/dl (Arocha, 1997).

### **Determinación del tiempo de protrombina (TP)**

Esta prueba se realizó tomando 100 µl de plasma, el cual se incubó por 3 minutos, y luego se añadió 200 µl de tromboplastina C. Esta técnica evalúa el sistema extrínseco de la coagulación, midiendo la formación de coágulos

plasmáticos, en exceso de factores tisulares. Es más sensible a los defectos de factores VII, X y V que a la deficiencia de protrombina. Se esperó la coagulación en un tiempo que va desde 11,0 a 14,0 segundos (Kordichet *al.*, 1990).

### **Determinación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa)**

La determinación del TTPa se realizó tomando 100 µl de cefalina y 100 µl del plasma, y se incubó por 3 minutos, para luego añadirle 100 µl de cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>) previamente incubado a 37°C, midiendo el tiempo en que se formó el coágulo. Esta técnica se fundamenta en medir el tiempo de coagulación del plasma, en presencia de una “tromboplastina parcial” (cefalina), la cual sustituye la acción de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. Esta prueba refleja la integridad global del sistema intrínseco de la coagulación, siendo sensible a los factores que intervienen en la primera fase (XII, XI, IX y VIII). Para individuos sanos se espera que se cumpla la coagulación en un tiempo de 23,0 a 36,0 segundos (Kordichet *al.*, 1990).

### **Determinación de plaquetas**

Para determinar las plaquetas, se utilizó el método de Brecher-Cronkite, en el cual se practicó una dilución de la sangre 1/100 oxalato de amonio al 1,0%, observando el número de plaquetas presentes en un retículo de Neubauer y calculando el conteo plaquetario por unidad de volumen. Se describen como valores de referencia aquellos ubicados entre 140 y 400 plaquetas x10<sup>9</sup>/l (Kordichet *al.*, 1990).

### **Determinación de homocisteína**

El ensayo AxSYMhomocisteína, se basa en la tecnología de inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (FPIA). Donde la homocisteína en su forma oxidada (unida) se reduce a la homocisteína libre utilizando el ditiotreitól y esta a su vez en un exceso de adenosina se convierte en S-adenosil-L-

homocisteína(SAH) por acción de la SAH hidrolasa, la cual compete con trazadores marcado por sitios de unión de anticuerpos monoclonales y la intensidad de la luz polarizada fluorescente, se mide por el sistema óptico FPIA. Los valores de referencia para este parámetro varían entre 5,90 a 16,01  $\mu\text{mol/l}$ .

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos en los parámetros estudiados en esta investigación (plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno y homocisteína) se evaluaron a través de un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, para determinar la presencia de diferencias estadísticas entre ambos grupos incluidos en el estudio. Posteriormente se realizó un análisis de correlación entre las variables para cada grupo individual (Sokal y Rohlf, 1981).



## RESULTADOS

La tabla 1 muestra el resumen del análisis estadístico para los valores de fibrinógeno en los grupos estudiados; donde se observa que hay diferencias significativas al compararlos entre sí; ésto puede deberse a la gran variedad que presentan los resultados obtenidos dentro del intervalo de referencia planteado para los valores de fibrinógeno, aunque los valores obtenidos para ambos grupos se ubicaron dentro de los límites de referencia esperados, el grupo control obtuvo el valor promedio mayor. El hallazgo de valores de fibrinógeno dentro del intervalo de referencia refleja una adecuada síntesis de esta proteína procoagulable; manteniéndose en niveles hemostáticos efectivos, que no presentan un estado de hipercoagulabilidad relacionado con riesgo trombogénico.

Tabla 1. Valores de fibrinógeno en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Grupos	n	Rango(mg/dl)	x(mg/dl)	DS	Fs	P
Patológico	40	235-400	329,86	53,77	12,60ns	0,0007***
Control	30	272-398	368,23	28,66	---	---

x: promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; P: Pearson; \*\*\*: existen diferencias altamente significativas,  $P < 0,05$ ; ns: no significativo,  $P > 0,05$ .

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, se podría considerar que el grupo experimental y el control no presentan posibilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares; según los parámetros evaluados, descartándose un estado de hipercoagulabilidad que pudiera desencadenar en un evento trombótico, en concreto se puede inferir que el riesgo trombótico en los pacientes analizados es bajo.

Estudios prospectivos establecieron una asociación entre la concentración plasmática del Fg y la enfermedad coronaria (Stecet *al.*, 2000); inclusive se ha

indagado su implicación, junto con otros parámetros hemostáticos. El Fg representa el mayor determinante de la viscosidad plasmática, e induce a la agregación reversible de los hematíes, el estado de hiperfibrinogenemia, aumenta la viscosidad, reduce el flujo sanguíneo y activa los factores plasmáticos de la coagulación, induciendo un estado de trombofilia; además, modula la disfunción endotelial y promueve la migración y proliferación de células del musculo liso, por lo que tiene un papel importante en la formación de las placas ateromatosas contribuyendo con la trombogénesis porque actúa como un predisponente a eventos cardiovasculares, isquemia distal por estenosis u oclusiones aterotrombóticas (Villaverde, 1994; Woodward *et al.*, 1999; Koenig, 2003; Narváez, 2004).

Valores aumentados de Fg están relacionados con un estado de hipercoagulabilidad, el cual, constituye un desorden hemostático donde se produce la activación descontrolada del sistema de la coagulación, provocando la deposición intramuscular de fibrina y aumento importante del riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Schafer, 1994). Las pruebas para evaluar los estados de hipercoagulabilidad son el TP y TTPa. Tongji (1998) reportó que, además de un aumento en los niveles de Fg, los tiempos de coagulación acortados, podrían contribuir con un estado de trombofilia.

Tabla 2. Tiempo de protrombina en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Grupos	n	Rango(s)	x(s)	DS	Fs	P
Patológico	40	10,30-15,10	12,75	0,81	3,45	0,06 ns
Control	30	11,30-15,00	13,10	0,76	---	---

x: promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; P: Pearson; ns: no significativo, P>0,05.

Tabla 3. Tiempo de tromboplastina parcial activada en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, Hospital Universitario “Antonio Patricio Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Grupos	n	Rango(s)	x(s)	DS	Fs	P
Patológico	40	26,90-37,00	31,25	2,59	6,71ns	0,0117*
Control	30	30,00-37,00	32,64	1,58	---	---

x: promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; P: Pearson; ns: no significativo,  $P > 0,05$ ; \*: existen diferencias significativas,  $P < 0,05$ .

En las tablas 2 y 3 se presentan los análisis estadísticos para las pruebas de TP y TTPa respectivamente. Los resultados encontrados permiten inferir que la actividad de los factores plasmáticos de la coagulación, evaluados por ambas pruebas es normal, pudiendo ésto significar que la posibilidad de desarrollar trombosis por una hiperactivación del sistema de la coagulación, producto del aumento de la viscosidad plasmática establecida por la hiperfibrinogenemia presente, no se ha presentado para el momento del estudio. Hallazgos similares fueron señalados por Baeet *al.*, (2003).

Los tiempos de coagulación TP y TTPa evalúan los factores de la vía extrínseca (II, V, VII y X), e intrínseca (XII, XI, IX y VIII) respectivamente. Si ambos se encuentran alterados significan la presencia trastornos en la vía común tales como: el fibrinógeno y el factor X o la existencia de anticoagulantes circulantes (Martínez *et al.*, 2003). En este estudio, se observó que los valores promedio para ambas pruebas, en el grupo patológico, resultaron dentro de los valores de referencia pero al compararse con los valores correspondientes al grupo control, el TTPa arrojó diferencias significativas. A pesar de este hecho, se puede establecer que no existen estados de hipercoagulabilidad en los grupos estudiados y que el riesgo trombótico en el grupo patológico es bajo al igual que en el grupo control, permitiendo inferir que la actividad del sistema hemostático en dichos pacientes se desarrolla de manera eficaz y controlada.

Las plaquetas cumplen un rol importante en la hemostasia primaria, formando el tapón hemostático primario, donde después de la lesión vascular se adhieren al

subendotelio expuesto a través del factor de Von Willebrand que se une a la glicoproteína Ib (GPIb) de la membrana plaquetaria. Tras la adhesión y subsiguiente activación, secretan el contenido de sus gránulos produciéndose la agregación, que es un proceso metabólico en el que los agonistas liberados (trombina o adenosindifosfato) se unen a sus receptores en las superficies de las plaquetas y las estimulan para que expongan sitios de unión para el fibrinógeno a través de la GPIIb/IIIa, causando, además, la activación de las plaquetas cercanas. Esta interacción, Fg, GPIIb/IIIa intervendría en el establecimiento de interacciones entre las plaquetas, lo cual es muy importante para favorecer el crecimiento del trombo (Leunget *al.*, 1998).

En la trombofilia además de las alteraciones de la coagulación, también se describen alteraciones plaquetarias, las cuales se refieren principalmente a un aumento en su actividad y/o propiedades, adhesividad y agregabilidad, que a su vez están relacionadas con una mayor síntesis de tromboxano (Morrishet *al.*, 1991; Colwell, 1993). Al evaluar el factor plaquetario en las mujeres embarazadas el análisis estadístico señala que no existen diferencias significativas al compararse con el grupo control (tabla 4).

Tabla 4. Valores de plaquetas en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Grupos	N	Rango( $\times 10^9/l$ )	$\bar{x}$ ( $\times 10^9/l$ )	DS	Fs	P
Patológico	40	39,00-372,00	249,90	67,49	0,23ns	0,64ns
Control	30	111,00-436,00	257,70	68,86	---	---

x: promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; P: Pearson; ns: no significativo,  $P > 0,05$ .

Un número de plaquetas aumentado (trombocitosis), sumado a una concentración mayor de fibrinógeno, crea un estado de trombofilia en el individuo al favorecer la interacción plaqueta-Fg-endotelio. Tomando en cuenta lo expuesto, se podría considerar que el riesgo trombótico en el grupo

experimental es bajo aunado al hecho de que la concentración de Fg y los valores del tiempo de coagulación están normales. Las alteraciones plaquetarias señaladas por diversos autores, se refieren mas a cambios funcionales que a cambios cuantitativos; aunque se tiene establecido que la aterosclerosis trae como consecuencia la reducción de la supervivencia plaquetaria y por ende, el incremento del recambio celular, ésto no sería desencadenante de un aumento en la población circulante como lo indican Sharp *et al.* (1999).

Otro hallazgo más recientemente, relacionado con riesgo de aterosclerosis y trombosis, es la hiperhomocisteinemia, el cual se describe como un factor emergente. Soinicoet *al.* (2004) establecen que la hiperhomocisteinemia plasmática representan un predictor independiente de eventos coronarios.

Tabla 5. Valores de homocisteína plasmática en mujeres embarazadas que acuden a la consulta de alto riesgo obstétrico, Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Grupos	N	Rango( $\mu\text{mol/l}$ )	x( $\mu\text{mol/l}$ )	DS	Fs	P
Patológico	40	3,02-8,49	4,72	1,41	0,85ns	0,36ns
Control	30	2,49-7,63	4,02	1,23	---	---

x: promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; P: Pearson; ns: no significativo,  $P > 0,05$ .

En la tablas 5 se presentan los análisis estadísticos para la prueba de homocisteína (HCy) respectivamente, al analizar los resultados de las concentraciones de la HCy, el ANOVA señala que no existen diferencias significativas entre los pacientes patológicos con respecto al grupo control, los cuales presentaron los valores dentro del intervalo de referencia establecido.

La hiperhomocisteinemia es considerada un factor de riesgo trombótico independiente para la trombosis venosa profunda, probablemente por la acción directa de la HCy sobre las células endoteliales y por interferencia con la

proteína C activada o en la expresión de la trombomodulina. El mecanismo fisiopatológico a través de la cual, la HCy induce daño vascular aún no se ha dilucidado (Froostet *al.*, 1995).

Algunas investigaciones involucran la lesión endotelial, al incremento de la agregación plaquetaria, a la hipercoagulabilidad y al aumento de la oxidación de la LDL, entre otros. Además, existen evidencias que sugieren efectos tóxicos de la HCy sobre la pared arterial que promueven aterosclerosis y trombosis, y aún no ha sido establecida una relación causal directa (Wooet *al.*, 1997; Seshadri y Robinson, 2000; Benes *et al.*, 2001).

Tabla 6. Correlación (r) entre las variables de este estudio en el grupo control.

Controles	R	Significancia
TP-Plaquetas	0,05	Ns
TTPa-plaquetas	-0,02	Ns
Fg-Plaquetas	0,17	Ns
HCy-Plaquetas	-0,19	Ns
TTPa-TP	0,65	0,0001***
Fg-TP	0,15	Ns
HCy-TP	-0,32	Ns
Fg-TTPa	-0,04	Ns
HCy-TTPa	-0,35	Ns
HCy-Fg	-0,43	0,0017*

r: razón; ns: no significativo \*: existen diferencias significativas; \*\*: existen diferencias muy significativas \*\*\*: existen diferencias altamente significativas, P<0,05.

Tabla 7. Correlación (r) entre las variables de este estudio en el grupo patológico.

Patológicos	R	significancia
TP-Plaquetas	-0,46	0,0024**
TTPa-plaquetas	-0,18	Ns
Fg-Plaquetas	0,28	Ns
HCy-Plaquetas	0,19	Ns
TTPa-TP	0,49	0,0013***
Fg-TP	0,13	0,0000***
HCy-TP	0,02	Ns
Fg-TTPa	0,64	Ns
HCy-TTPa	0,04	Ns
HCy-Fg	0,08	Ns

r: razón; \*: existen diferencias significativas; \*\*: existen diferencias muy significativas \*\*\*: existen diferencias altamente significativas, P<0,05.

Los resultados del análisis de correlación múltiple para evaluar las posibles relaciones entre las variables en ambos grupos estudiados, se resumen en las tablas 6 y 7. La correlación de Pearson para los grupos controles mostró una asociación positiva entre las variables TTPa-TP (muy significativa) y HCy-Fg; (significativa), mientras que, para los patológicos se muestra una asociación muy significativa entre TP-Plaquetas con un  $r$  -0,46, asimismo entre TTPa-TP, con un  $r$  0,49 y una asociación altamente significativa entre Fg-TP con un  $r$  de 0,13. Las asociaciones se establecen cuando  $P < 0,05$  y su intensidad se refleja cuando el valor de correlación ( $r$ ) se acerca a 1 o es igual a 1; es negativa o positiva dependiendo del signo que refleje el ( $r$ ) o la correlación.

Al observar dichos resultados, indican la ausencia de correlación lineal entre algunas variables estudiadas en el grupo patológico y el grupo control, la cual permite establecer que las probabilidades de los parámetros establecidos a desencadenar accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico, es independiente entre ellos mismos, permitiendo concluir que el desarrollo del sistema hemostático en el grupo experimental se efectúa de forma balanceada y a niveles efectivos.

## **CONCLUSIONES**

Los valores de Fibrinógeno, Tiempos de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina Parcial activada, se encontraron dentro de los valores de referencia y, al compararse con el grupo control, no se manifestaron diferencias significativas.

En la determinación plaquetaria los resultados obtenidos no revelaron diferencias significativas que conlleven a un estado de trombofilia en las mujeres embarazadas del grupo patológico estudiado.

Se encontró correlación en los parámetros estudiados, para ambos grupos analizados.

El riesgo de presentar episodios trombóticos en las mujeres embarazadas estudiadas es bajo y similar al grupo control.

Al analizar los resultados de las concentraciones de la Homocisteína, el ANOVA señala que no existen diferencias significativas entre los pacientes patológicos con respecto al grupo control, los cuales presentaron los valores dentro del intervalo de referencia establecido.



## BIBLIOGRAFÍA

Arocha, P. 1997. *El fibrinógeno y otros parámetros hematológicos como factor de riesgo cardiovascular*. VI Congreso Venezolano de Hematología.

Bae, S. Lee, J.; Roh, K. y Kim, J. 2003. Activación plaquetaria en pacientes con rinopatías diabéticas. *Jour. Ophtalm.*, 17(2): 140-144.

Barrer, A. y Hurley, R. 2000. Evaluation of the hypercoagulable estate: whom to screen, how to test and treat. *Postgr.Medic.*, 108: 59-66.

Benes, P.; Kaokova, K.; Muzik, J.; Grock, I.; Benedik, J. y Elbl, L. 2001. Methylenetetrahydrofolatereductae polymorphism tipe 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, and essentials hypertension in the czech population. *Molec.Genet.And Met.*, 73: 18-195.

Bertina, R. 1999. Molecular rick factor for thrombosis. *Thromb.Haemost.*, 82: 601-609.

Brand, F.; Castelli, W.; Friedman, L.; Kannel, W. y Larson, M. 1996. Epidemiologic assesment of angina before and alter myocardial infarction: The Framingham Study. *Am. Heart. J.*, 132: 174-178.

Clauss, V. 1975. Gerinnungsphysiologischeschnellmethodezurbestimmung des fibrinogens. *Act.Haemat.*, 17: 237-246.

Cleroux, R. y Cjenicek, M. 1990. *Epidemiología: principios técnicos y aplicaciones*. Editorial Salvat. Caracas.

Colwell, J. 1993. Vascular thrombosis in the tipe II diabetes mellitus. *Diabet.* 42: 8-11.

Córdova, A.; Blanco, V. y González, S. 1997. Hiperhomocisteinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis, la trombosis y tratamiento. *Med. Clin.*, 109: 715-725.

Eikelboom, J.; Lonn, E.; Genest, J.; Hankey, G. y Yusuf, S. 1999. Homocysteine and cardiovascular diseases critical review of the epidemiologic evidence. *Ann. Intern. Med.*, 131: 363-375.

Ellen, E.; Mayer, R.; Donald, S. y Jacobsen, A. 1996. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll.*, 27: 517-527.

España, F. y Vicente, V. 1992. *Alteraciones del sistema de la proteína C*.

Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Universidad de Salamanca.

Finkelstein, J. 1998. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur. J. Pediatr.*, 157: 40-44.

Froost, P.; Blom, H.; Milos, R.; Gollete, P.; Sheppard, C. y Matthews, R. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nation. Genec.*, 10: 111-113.

Ghahani, I.; Daly, L. y Refsum, H. 1997. Plasma homocysteine as risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*, 277: 1775-1785.

Guariglia, D. 2001. *Hipertensión inducida por el embarazo. En: Magnelli, A. (ed.). Obstetricia y ginecología contemporánea.* Editorial Arte. Caracas.

Hassel, K. 2007. Thrombosis with a possible hypercoagulable state. *Jour. of Thromb. And Thrombol.*, 23(1): 31-37.

Juárez, A. y Ojeda, M. 1998. Utilidad de la determinación cualitativa rápida de tromponina-T, fracción MB de creatina fosfoquinasa y mioglobina en los síndromes isquémicos coronarios agudos. *Arch. Inst. Cardiol.*, 68: 473-481.

Kannel, W. 1996. Epidemiologic relationship of disease among the different vascular territories. In: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* V. Fuster, R. Ross y Topol E. (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia.

Kannel, W. 1997. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs.*, 54: 32-40.

Koenig, W. 2003. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Throm. And Haem.*, 89: 601-609.

Koenig, W. y Ernst, E. 1992. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atheroscler.*, 94: 93-107.

Kordich, L.; Sanchez, A. y Vidal, H. 1990. *Manual de hemostasia y trombosis*, segunda edición, Argentina.

Leung L.; Bennett, J. y Schwartz, B. 1998. New antithrombotic agents. *40th Annual Meeting of the American Society of Hematology*, Miami, Florida.

Lorenzatti, A.; Guzmán, L. y Cuneo, C. 1999. Nuevos factores de riesgo cardiovascular (fundamentos de las recomendaciones FAC 99 en prevención cardiovascular). Universidad de Salamanca.

- Mammen, E. 1995. Ten years experience with "sticky platelet síndrome". *Clin.andAppli. Thromb. /Haemost.*, 1(1): 66-72.
- Marcus, A. y Safier, L. 1993. Tromboregulation multicelular modulation of platelet reactivity in hemostasis a *-522.*
- Marik, P. y Plante, L. 2008. venous thromboembolic disease and pregnancy. *New. Eng. Jour. Med.*, 19: 2025-2033.
- Martínez, C.; Quintana, S. y Hernández, D. 2003. *Diagnóstico de hemofilia A y B.* Editorial Prado, México.
- Mayer, A. 1996. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC*, 27: 517-527.
- Molero, E.; Morales, L.; Fernández, V.; Ferreira, M.; Campos, G.; Gómez, M.; Raleigh, X. y Rider, E. 1998. Presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en un población adolescente de la ciudad de Maracaibo. *Act. Cient. Venez.*, 49: 275-277.
- Morris, N.; Steven, L.; Fuller, J.; Jarrett, R. y Kees, H. 1991. Risk factors for macrovascular disease in diabetes mellitus: The London follow-up to the who multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabet.*, 34: 590-597.
- Mudd, S. y Poole, J. 1996. Labile methyl for normal humans on various dietary regimens. *Metabol.*, 24: 721-735.
- Narváez, A. 2004. Viscosidad sanguínea y viscosidad plasmática en una muestra poblacional del área urbana Barcelona. Puerto la Cruz, estado Anzoátegui. Trabajo de pregrado. Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, Cumaná.
- Palencia, L.; Acosta, E.; Angulo, M.; Padilla, M. y Tapia, M. 1999. Niveles de lípidos sanguíneos y su relación con el diagnóstico nutricional en adolescentes del Municipio San Diego. *Act. Cient. Venez.*, 50: 278-282.
- Pinto, X. 2001. Hiperhomocysteinemia diagnóstico tratamiento. *Clin. Invest. Arterioscler.*, 13: 50-58.
- Raijmakers, M.; Zusterzeel, P.; Steegers, E. y Peters, W. 2001. Hiperhomocysteinemia: A risk factor for preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 95: 226-228.
- Robbins, C. y Kumar, V. 1995. *Corazón, patología estructural y funcional.* Tercera edición. Editorial Interamericana. México, D.F.

Ruiz, A.; Ruiz, D. y López, M. 2002. El síndrome de las "plaquetas pegajosas": Una causa frecuente pero ignorada de trombofilia. *Invest. Clin.*, 54(5): 394-396.

Schafer, A. 1994. Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice. *Lanc.*, 344: 1739-1742.

Seshadri, N. y Robinson, K. 2000. Risk factor modification for cardiac disease. Homocysteine, B vitamins, and coronary artery disease. *Med. Clin. of Nort. Amer.*, 84: 21-37.

Seyfi, H.; Amell, A.; Bermúdez, V.; Borjas, A.; Cano, C.; Laucho, M.; Leal, E.; Medina, M.; Núñez, M. y Paz, P. 1998. Comportamiento del perfil lipídico en una población indígena cerrada de la Sierra de Perijá. *Act. Cient. Venez.*, 18: 32-36.

Sharp, D.; Beswick, A.; O'brien, R.; Renaud, S.; Yameu, J. y Elwoud, P. 1999. The association of platelet and red cell count with platelet impedance changes in whole blood and light scattering changes in platelet-rich plasma. Evidence from the CoerphilyCollaboratipe Heart Disease Study. *Thromb. and Haemost.*, 64: 211-215.

Soinico, M.; Marniemi, J. y Laakso, M. 2004. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la hiperhomocisteinemia plasmática representa un factor predictivo independiente de eventos coronarios. *Ann. of Med.*, 140(2): 94-100.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1981. *Introducción a la bioestadística*. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España.

Stec, J.; Silbershatz, H.; Tofler, G.; Matheney, T.; Sutherland, P. y Pipinska, I. 2000. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circ.*, 102: 1634-1638.

Tawakol, A.; Omland, T.; Gerhard, M. y Creager, M. 1997. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*, 95: 1119-1121.

Tongji, J. 1998. Variations and clinical significance of coagulation y fibrinolysis parameters in patients with diabetes mellitus. *Med. Univ.* 18(4): 223-235.

Torrealba, V.; Acuña, M.; Baskaran, P.; Hernández, L.; Roux, C y Montilla, G. 1998. Estación de trabajo para la adquisición, reconstrucción y visualización de imágenes 4D del corazón. *Act. Cient. Venez.*, 49: 274.

Velasco, M. y Hernández, R. (eds.). 2001. *Manual de hipertensión arterial al día*. Interamericana. Editorial McGraw-Hill. Venezuela.

Villaverde, C. 1994. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. Incidencia de los fibratos. *Cardi Risk Fact*, 2(2): 30-45

Vollset, S.; Refsum, H.; Irgens, L., Emblem, D. y Verdal, A. 1998. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: The Hordalandhomocysteine study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71: 962-968.

Woo, K.; Chook, P. y Lolin, Y. 1997. Folic acid supplementation improves arterial endothelial function in hyperhomocysteinemes subjects. *Circul.* 96: 2542-2544.

Woodward, M.; Rumley, A.; Tumstall-Pedoe, H. y Lowe, G. 1999. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Brist. Jour. of Hemat.*, 104: 246-2

## APÉNDICE 1

### ENCUESTA

Fecha:

#### Datos personales

Apellidos y nombres: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: F ( )

Ocupación: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

#### Datos Clínicos

Tiempo de embarazo \_\_\_\_\_

Número de embarazo \_\_\_\_\_

Tipo de riesgo \_\_\_\_\_

Presenta algún tipo de enfermedad: Si ( ) No ( )

Cuál: \_\_\_\_\_

Está recibiendo algún medicamento: Si ( ) No ( )

Nombre \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_ medicamento:

\_\_\_\_\_

Ha padecido episodios trombóticos: Si ( ) No ( )

Se ha sometido a transfusiones 3 meses antes a la toma de muestra Si ( ) No ( )

#### Antecedentes familiares

Algún familiar ha padecido enfermedad cardiovascular: Si ( ) No ( )

Qué \_\_\_\_\_ tipo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ enfermedad:

\_\_\_\_\_

#### Otros

Fuma: Si ( ) No ( )

Realiza ejercicios físicos: Si ( ) No ( ) Ingiere alcohol: Si ( ) No ( )

## DECLARACIÓN DE VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas respecto a este formato de consentimiento, y por cuanto mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, de acuerdo:

Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y ala la vez autorizar al equipo de investigadores de la UDO a realizar el referido estudio en las muestra que acepto donar a lo fines indicados anteriormente.

Reservarme el derecho de revocar esta autorización así como mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve cualquier tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma de voluntario: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido:

Lugar y fecha:

Firma del testigo:

## DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y beneficios de su participación en este estudio. Ningún problema de índole medica, de idioma o instrucción han impedido al sujeto tener una clara comprensión con este estudio.

Quien recolecta la muestra

Br. González Rafael

Firma: \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_



## APÉNDICE 2

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS

### AUTORIZACIÓN

Bajo la coordinación del Profesor Miguel Campos de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre se realizara el proyecto de investigación intitulado:  
“VALORACIÓN HEMOSTÁTICA Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA COMO FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO DEL HUAPA, CUMANÁ, ESTADO SUCRE”.

Yo:

C.I. :

Nacionalidad:

Domiciliado en:

Siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante la presente:

Haber sido informado (a) de manera clara y sencilla y por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación intitulado: “VALORACIÓN HEMOSTÁTICA Y NIVELES DE HOMOCISTEÍNA COMO FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN A LA CONSULTA DE ALTO RIESGO OBSTÉTRICO DEL HUAPA, CUMANÁ, ESTADO SUCRE”

1. Tener conocimiento de que los objetivos del trabajo antes señalado son:
  - Evaluar el riesgo trombótico mediante los niveles de homocisteína y

parámetros hemostáticos en mujeres embarazadas que asisten a la consulta de la unidad Perinatología en el SAHUAPA. Cumaná, estado Sucre.

- Valorar los niveles de homocisteína en mujeres embarazadas, utilizando como referencia un grupo de control sano.
- Determinar los parámetros hemostáticos: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, plaquetas y fibrinógeno en ambos grupos.
- Relacionar los valores obtenidos con el riesgo trombótico en ambos grupos estudiados.

3. Haber sido informado de que mi participación en el proyecto consiste en donar de manera voluntaria una muestra de 10 ml de sangre la cual se extrae por punción venosa con jeringas descartables en el antebrazo, además de llenar un formulario con datos personales de interés para el estudio.

4. La muestra que acepto donar, así como la información que suministre será utilizada para la determinación de parámetros hemostáticos como Fg, TP, TTPa, plaquetas y la determinación de HCy.

5. Mi participación en este estudio no implica riesgos para mi salud y los procedimientos utilizados causan muy pocas molestias.

6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por el equipo de investigadores con quien me puedo comunicar por el teléfono 0412-0821986 con el Br González Rafael.

7. Que el único beneficio que obtendré de este estudio no es de índole personal sino comunal o grupal, y que consiste en información de tipo antropológico sobre la caracterización biológica de la comunidad a la que pertenezco.

8. Que se garantiza total confidencialidad de los resultados de mi muestra y que mi nombre no será utilizado en ningún estudio o reporte.

9. Que tengo derecho a solicitar los resultados de mi muestra, aunque ellos no tengan ninguna utilidad como indicadores de salud o bienestar físico

## HOJAS DE METADATOS

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

<b>Título</b>	Valoración Hemostática Y Niveles De Homocisteína Como Factores De Riesgo Trombótico En Embarazadas Que Acuden A La Consulta De Alto Riesgo Obstétrico Del HUAPA Cumaná, Estado Sucre
---------------	--

#### Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
<b>GONZALEZ G., RAFAEL M.</b>	<b>CVLAC</b>	<b>16 484 022</b>
	<b>e-mail</b>	<b>Falomin_25@hotmail.com</b>
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

#### Palabras o frases claves:

Homocisteína  
Plaquetas  
Proteína  
Embarazo  
Tromboplastina  
Cefalina

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

### Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Bioanálisis

### Resumen (abstract):

Se determinó el riesgo trombótico, en 70 mujeres embarazadas con un intervalo de 16 a 42 años de edad, que asistieron a la consulta de alto riesgo obstétrico del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, durante el periodo comprendido entre marzo y mayo de 2010. Del total de embarazadas, 40 mujeres representaron el grupo experimental, las cuales presentaron algunas condiciones, como hipertensión, enfermedades hereditarias, adicciones, malnutrición, hipertensión inducida por el embarazo, várices y hemorragias; mientras que las 30 restantes constituyeron el grupo control sano (sin riesgo trombótico). A cada una de ellas se le extrajo muestras sanguíneas para la determinación de los parámetros homocisteína, fibrinógeno, tiempos de coagulación (TP y TTPa) y plaquetas. Todas ellas relacionadas con estudios de hipercoagulabilidad o trombofilia. Los resultados del análisis estadístico (ANOVA), reflejan significancia para los parámetros TTPa y fibrinógeno, aunque los valores promedios para cada parámetro evaluado se ubicaron dentro de los valores de referencia propuestos por cada metodología, se concluyó que el riesgo trombótico en el grupo de embarazadas estudiado es bajo, reflejando un buen manejo clínico en el control obstétrico de las mismas.

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

### Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Campos, Miguel A.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	5 861 122
	e-mail	Miguecampos86@hotmail.com
	e-mail	
Bermudez., María	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
Smith, Del Valle	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

### Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2012	03	30

Lenguaje: SPA

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

**Archivo(s):**

<b>Nombre de archivo</b>	<b>Tipo MIME</b>
<b>TESIS-GONZALEZR.DOC</b>	<b>Aplication/word</b>

**Alcance:**

**Espacial:                      NACIONAL                      (Opcional)**

**Temporal:                      TEMPORAL                      (Opcional)**

**Título o Grado asociado con el trabajo: licenciatura en Bioanálisis**

**Nivel Asociado con el Trabajo: LICENCIATURA**

**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.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

**JUAN A. BOLANOS CUNPEL**  
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 Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización".



---

**AUTOR 1**



---

**ASESOR**