





UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



LA PRESENCIA DE OSTEOARTROPIA HIPERTROFICA
EN PACIENTES CON CARDIOPATIA CONGENITA
CIANOGENA CON RELACION A
LA MORFOLOGIA ANORMAL DE LAS PLAQUETAS.


Director de Tesis:
Dr. Manuel Martínez-Lavín


Director del Curso:
Dr. Manuel Martínez-Lavín


Jefe de Enseñanza:
Dr. Ignacio Chávez Rivera

Tesis recepcional que para obtener
el título de *especialista en Reumatología*
presenta María Dolores Vázquez Abad.

México D.F., 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

§1.1: Planteamiento del Problema

En 1982, un grupo de investigadores del Royal Hallamshire Hospital, de los Departamentos de Medicina, de Matemáticas Aplicadas y Computación, y de Patología en Sheffield, Inglaterra dieron a conocer una teoría matemática relacionada con la producción *in vivo* de las plaquetas.

Por un lado¹ demuestran que ante estímulos biológicos, la necesidad de aumentar el número de plaquetas de los individuos implica primero un aumento del tamaño de los megacariocitos circulantes, con el subsecuente aumento en la cantidad de citoplasma, y no necesariamente un incremento en la cantidad de megacariocitos liberados de la médula ósea.

La población final de las plaquetas tiene un volumen con curva de distribución log-normal, misma que se conserva en los individuos sujetos a trombocitopenia experimental. En este trabajo se demuestra que el parámetro crítico que determina el volumen final de las plaquetas es el volumen citoplásmico del megacariocito².

En otra publicación³ realizan la demostración matemática de la dependencia de ambos volúmenes celulares - de la plaqueta y del megacariocito. El razonamiento en este trabajo comienza con la observación del hecho conocido de que los mecanismos de fragmentación normalmente producen distribuciones lognormales, cualquiera que sea la población en estudio. La segunda premisa considera que el megacariocito produce las plaquetas, cuyo volumen final tiene una curva de distribución lognormal⁴.

Relacionando ambos hechos, el megacariocito liberado de la médula ósea produciría las plaquetas por un mecanismo de fragmentación de su citoplasma, que debe realizarse en la circulación venosa. El primer sitio estructurado anatómicamente de forma que permita

¹Martin *et al.* *Throm Res*;1982.

²*ibidem*, p: 458

³Trowbridge *et al.* *Throm Res*;1982.

⁴Martin *et al.* *op. cit.*

la fragmentación mecánica de estas células es la circulación pulmonar, donde el diámetro de sección transversal de los vasos va disminuyendo progresivamente. (Fig. 1) En este trabajo⁵ se demuestra que la relación entre las medias de ambos volúmenes es una constante que depende del valor esperado del factor de fragmentación en la circulación pulmonar.

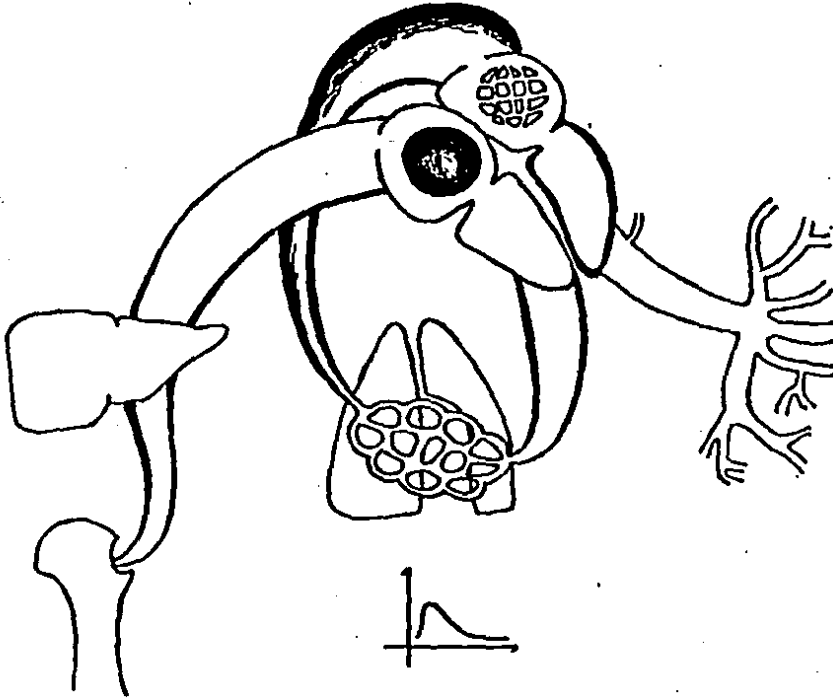


Fig. 1 Modelo de fragmentación física del megacariocito en la producción de las plaquetas.

La fragmentación física del citoplasma de los megacariocitos sería dependiente de la

⁵Trowbridge *et al. op. cit.*

estructura anatómica del árbol circulatorio pulmonar (invariable para cada individuo), así como de las presiones del flujo sanguíneo, que pueden determinar rutas específicas a seguir por los megacariocitos dentro de este mismo sistema. La fragmentación física como variable no es susceptible de manipulación experimental, por lo que su medición es indirecta, y se asume que es constante para un mismo individuo, siempre que no haya cambios en las presiones sanguíneas centrales por determinadas condiciones patológicas intratorácicas.

Las cardiopatías congénitas cianógenas ofrecen un modelo natural donde se puede estudiar la repercusión de la variación en la circulación pulmonar sobre la curva de distribución de los volúmenes de las plaquetas: *CDVP*. Las condiciones físicas dentro de la circulación pulmonar en diferentes pacientes aún con un mismo tipo de cardiopatía congénita cianógena son distintas dado que el grado de cortocircuito veno-arterial y por tanto las presiones dentro del sistema son diferentes, hecho que necesariamente tendría repercusión en la curva final de distribución del volumen plaquetario, en el caso de que la teoría de fragmentación física del citoplasma del megacariocito para producción de plaquetas sea cierta.

§1.2: Importancia del Problema

Además de su papel central en la coagulación, las plaquetas regulan el crecimiento de tejidos susceptibles a factores contenidos en sus gránulos citoplásmicos. Estos factores de crecimiento ejercen sus efectos celulares de diversas formas, generalmente a través de receptores de membrana; y por el resultado que tienen en el ciclo celular, se consideran de competencia, cuando hacen a la célula competente para la síntesis de *DNA* -pasa de fase *G₀*, a *G₁*- o de progresión, cuando son capaces de hacer que una célula competente, progrese de fase *G₁* a síntesis de *DNA*^{6, 7, 8}. En un proceso completo, la célula llega a mitosis, con la intervención de ambos tipos de factores de crecimiento actuando en forma coordinada (Fig. 2).

Para desatar los eventos bioquímicos que terminan en mitosis, estos factores actúan generalmente a través de receptores de membrana que se deben fosforilar para activar diversos sistemas intracelulares^{9, 10}. Si se trata de un factor de crecimiento de competencia, generalmente produce la autofosforilación de su receptor, así como la fosforilación de receptores para factores de crecimiento de progresión a través de la activación de la proteína *cinasa C (PK_c)*¹¹, en presencia de *Ca⁺⁺*¹².

⁶Pardee. *Proc Nat Acad Sci*;1974.

⁷Pledger et al. *Proc Nat Acad Sci*;1978.

⁸Campisi et al. *Exp Cel Res*;1984.

⁹Sibley et al. *Cell*;1987.

¹⁰Yarden et al. *Biochemistry*;1988.

¹¹Nishizuka. *Nature*;1984

¹²Parker et al. *Cancer Cell*;1979.

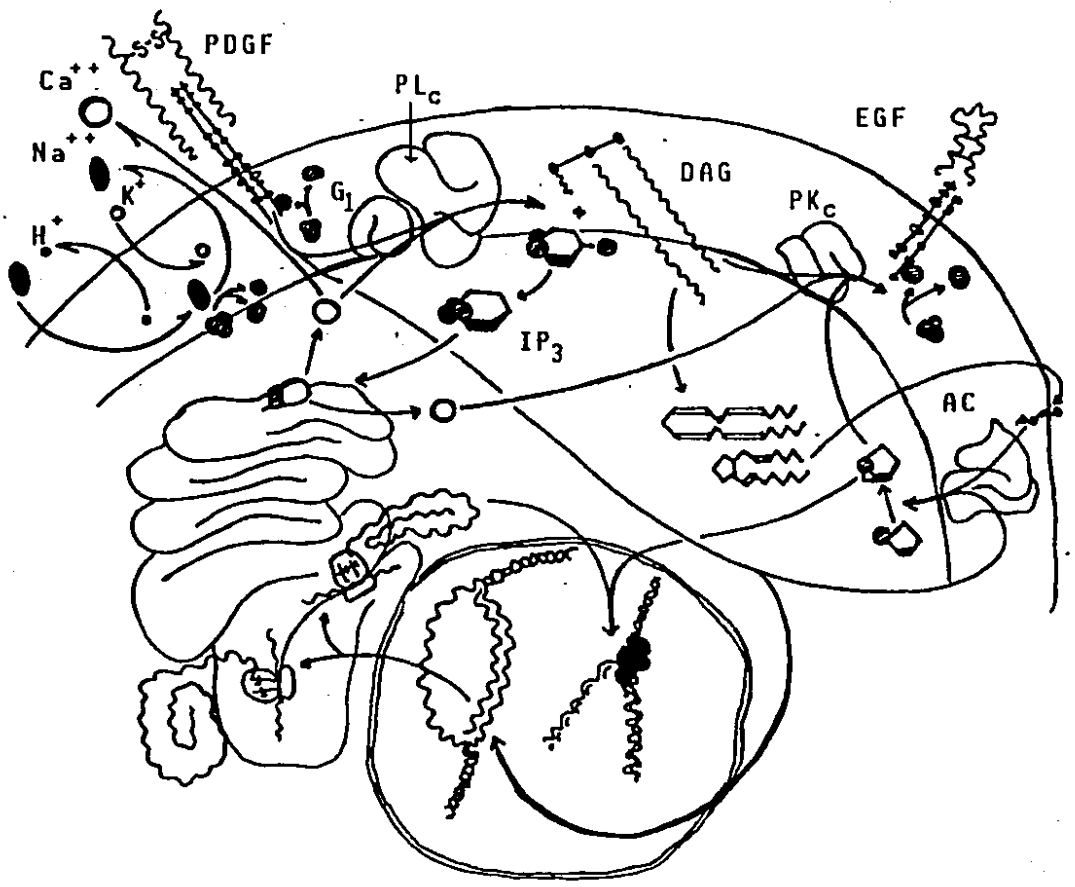


Fig. 2 Mecanismos bioquímicos de acción de factores de crecimiento.

Una vez fosforilado el receptor, de acuerdo al factor de crecimiento en juego, puede continuar la cascada de eventos intracelulares al internarse¹³, o bien por medio de segundos

¹³Fox et al. Fed Proc;1982.

*mensajeros*¹⁴.

A nivel de la membrana celular, los cambios conformacionales producidos por esta interacción *factor de crecimiento-receptor*, activan las bombas de electrolitos, con un efecto neto de salida de H^+ y Ca^{++} con entrada de K^{+15} .

La fosforilación del receptor puede actuar también sobre la proteína G_1^{16} dependiente de *GTP*, subunidad inhibitoria de la adenilato ciclasa (*AC*) –enzima transmembranal. La proteína G_1 , además de inhibir la síntesis de AMP_C , en presencia de Ca^{++} estimula a la fosfolipasa *C* (PL_C)¹⁷ responsable de la digestión resultante de los fosfoglicéridos de membrana, que liberan al medio intracelular el diacilglicerol (*DAG*), agente quimiotáctico potente, y fosfatidilinositol difosfato.

Una vez en el citoplasma, el diacilglicerol es digerido por lipasas inespecíficas que separan el ácido araquidónico; que queda como sustrato de la sintetasa de prostaglandinas *G/H*¹⁸ y fuente de la familia de mediadores celulares conocidos como *prostaglandinas*, que pueden actuar sobre receptores en la misma célula que los originó y estimular a la adenilato ciclasa para aumentar los niveles de AMP_C y crear una vía de retroalimentación positiva en el ciclo, al activar a la proteína cinasa *C*.

Dentro del citoplasma, el fosfatidil inositol difosfato es modificado a inositol trifosfato (IP_3), que libera el Ca^{++} almacenado en el retículo endoplásmico liso y que como se ha comentado, es necesario para la acción de diversas enzimas involucradas en este sistema¹⁹.

En el caso del *PDGF*, la fosforilación del receptor estimula la síntesis de oncogenes y de otras proteínas para el crecimiento y función celulares; simultáneamente actúa sobre la adenilato ciclasa y el aumento de AMP_C resultante, estimula directamente la síntesis de *DNA* para la mitosis²⁰.

El *PDGF* es liberado sólo cuando la plaqueta se degranula y normalmente no se detecta en el plasma, debido a su rápida depuración *in vivo*²¹, lo que necesariamente implica que una vez liberado, debe haber no sólo células susceptibles, sino activadas – con *expresión del receptor*– en la cercanía, de otra forma no tendría efectos biológicos detectables²².

Este factor plaquetario de crecimiento es un heterodímero con una movilidad electroforética relativa aproximada de $M_r = 30,000$, cuyas cadenas, llamadas *A* y *B*, son codificadas por diferentes genes, localizados en el cromosoma *7pter - 7q22* y en el cromosoma *22q12.3 - 13.1*, respectivamente²³.

¹⁴Beridge *et al. Nature*;1984.

¹⁵Rozengurt. *Science*;1986.

¹⁶Gilman. *Ann Rev Biochem*;1987.

¹⁷Seuwen *et al. Nature*;1988.

¹⁸Dewitt. *et al. Proc Nat Acad Sci*;1988

¹⁹Berridge *et al. op. cit.*

²⁰Muller *et al. Nature*;1984.

²¹Bowen-Pope *et al. Blood*;1984.

²²*ibidem*, p: 467

²³Bonthrom *et al. Proc Nat Acad Sci*;1988.

Se ha demostrado además que la expresión de ambos genes está bajo mecanismos de control diferentes, la cadena *A* parece ser sintetizada en forma constitutiva desde el nacimiento, mientras que la *B* disminuye con la edad de la célula y aumenta en respuesta a estímulos bioquímicos microambientales²⁴.

Algunos mitógenos neoplásicos secretan una sustancia semejante al *PDGF*, cuyo *RNA_m* tiene una porción básica en la región *C*-terminal que corresponde a un exón completo, no expresado en el *PDGF* de células no tumorales²⁵, esta porción parece favorecer la unión *A - A*, creando homodímeros que estimulan el crecimiento descontrolado de tejidos susceptibles.

Aunque fue descrito por primera vez en las plaquetas; se ha demostrado que es un factor de crecimiento presente en muchas células de los organismos vertebrados. Los mecanismos de regulación genética sólo operan en las células nucleadas.

Por tanto, la calidad de las cadenas del *PDGF* que se encuentra en los gránulos α del citoplasma de las plaquetas²⁶ depende de los mecanismos de regulación del *DNA* del megacariocito.

La cantidad se supone que está distribuida en forma homogénea de manera que las plaquetas más grandes tienen más *PDGF* y viceversa; es de esperarse entonces que las plaquetas voluminosas sean capaces de estimular más a los tejidos susceptibles, al tener mayor concentración de factores de crecimiento²⁷.

Aunque la causa de la osteoartropatía hipertrófica es aún desconocida, la teoría humoral apoyada por la escuela del Dr. Manuel Martínez-Lavín²⁸ presupone la existencia de una alteración metabólica o anatómica en el territorio pulmonar con la consecuente presencia anormal de una sustancia *X* activa en la circulación sistémica.

Si la teoría de la fragmentación física de los megacariocitos es cierta y los sujetos con cardiopatía congénita cianógena tienen plaquetas circulantes de diferentes tamaños, la alta prevalencia de hipocratismo digital y osteoartropatía hipertrófica en estos individuos^{29,30} podría estar relacionada a la presencia de plaquetas grandes, más capaces de estimular el crecimiento del tejido conjuntivo. La sustancia *X* hasta ahora desconocida, podría ser un factor de crecimiento contenido en el citoplasma de las plaquetas³¹, que puede ser el *PDGF*³² u otro similar.

²⁴Majesky et al. *Proc Nat Acad Sci*;1988.

²⁵Bonthrom et al. *op. cit.*

²⁶Bowen-Pope et al. *op. cit.*

²⁷Thompson et al. *J Lab Clin Med*;1983

²⁸Martínez-Lavín. *J Rheumatol*;1987.

²⁹Martínez-Lavín et al. *Arthr & Rheum*;1982.

³⁰Vázquez-Abad et al. *J Rheumatol*; en prensa.

³¹Martínez-Lavín. 1987; *op. cit.*

³²Dickinson & Martin. *Lancet*; 1987.

§1.3: Objetivo de la Investigación

De todo esto, se desprende la necesidad de estudiar a fondo a las plaquetas vistas como células efectoras, en las condiciones asociadas a la osteoartropatía hipertrófica.

Cambios en la cantidad total de citoplasma de las plaquetas circulantes, sea por aumento en el número total o en el volumen promedio, explicarían el aumento del efecto mitogénico, al haber un incremento en la cantidad liberada de un factor normal. Por otro lado, modificaciones en los genes de la célula precursora que codifican secuencias para los factores de crecimiento, podrían explicar la presencia de factores más mitogénicos en los que las diferencias estructurales, debidas a mecanismos pre o posttranscripcionales, serían suficientes para crear una alteración en los mecanismos de regulación con lo que el efecto neto sería la perpetuación de un evento biológico no regulado. En estos casos se podrían encontrar cantidades normales de factores de crecimiento anormales circulantes.

El objetivo sobre el que se centra esta tesis es el estudio del volumen plaquetario y sus curvas de distribución en los pacientes con cardiopatía congénita cianógena, que permita dar un paso inicial en la comprensión del papel de las plaquetas en estos sujetos; además sirve como modelo ideal en la validación de la teoría de la fragmentación física de los megacariocitos.

Los resultados que se encuentren respecto a las plaquetas con la presencia de la osteoartropatía hipertrófica será objeto de otros estudios, y no está contemplada en la presente tesis.

MODELO EXPERIMENTAL

§2.1: Hipótesis

Partiendo de la teoría de la fragmentación física del megacariocito en la circulación venosa, se ajustó el modelo a los casos con derivación venoarterial central por presencia de cortocircuito anatómico —*las cardiopatías congénitas cianógenas*.

En este modelo al llegar al corazón, el megacariocito tendría dos posibilidades inmediatas, por un lado tomar la vía pulmonar donde la fragmentación física sería normal y por ende la población final de plaquetas tendría la curva lognormal de distribución del volumen descrita.

Por otro lado, al pasar a través del defecto anatómico, en la circulación sistémica se encontraría con diferentes circuitos, cada uno con un patrón de bifurcación vascular particular: árboles vasculares donde las distancias desde los calibres arteriales iniciales hasta los de los capilares son completamente diferentes —*v.gr.* desde el de las arterias coronarias hasta las de miembros inferiores.

En la hipótesis de este trabajo se propone que el paso de los megacariocitos por cada una de las diversas rutas sistémicas determina un patrón de fragmentación distinto que da lugar a una curva de distribución particular. La población resultante de plaquetas debe tener una curva de distribución del volumen no lognormal, sino producto de la mezcla de todas las distribuciones sumadas (Fig. 3).

De esta premisa se desprende además que el promedio del volumen plaquetario en estas distribuciones mezcladas, debe ser mayor al esperado en poblaciones sin cortocircuito venoarterial.

§2.2: Material y Método

En una primera etapa, se hizo una evaluación retrospectiva de los parámetros hematólogicos disponibles en 19 pacientes con cardiopatía congénita cianógena.

Posteriormente se diseñó el estudio prospectivo que incluyó 14 pacientes con cardiopatía congénita cianógena con cortocircuito venoarterial demostrado por cateterismo cardiaco. Catorce controles fueron seleccionados al azar.

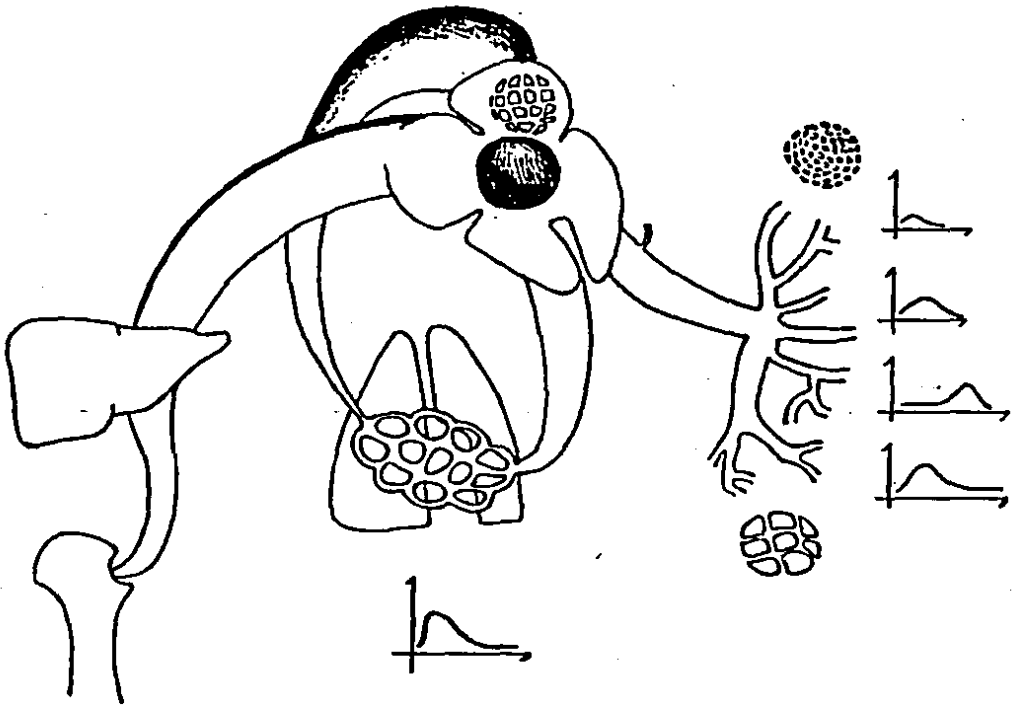


Fig. 3 Hipótesis de trabajo.

A cada sujeto de estudio se le tomó una muestra por venopunción antecubital con aguja calibre 21, de 2.5 a 3 ml de sangre con anticoagulante en polvo a concentraciones finales de 0.02% -etilendinitrilo tetracetato disódico: *EDTA*- procesada por un aparato *Coulter Counter S Plus* donde de cada muestra se realizaron una biometría hemática completa y una gráfica de la curva de distribución del volumen de las plaquetas. Para formar el grupo

control, se decidió tomar la muestra para biometría hemática de rutina siguiente a la de cada paciente estudiado.

En este sistema, la medición del volumen plaquetario medio es directa en sangre total, y está calibrado entre 0 y $70 \mu\text{m}^3$. Las curvas de distribución de volumen plaquetario se obtuvieron usando este modelo Coulter conectado a un registro X-Y, unido a un analizador de 64 canales; para las que está calibrado de 0 a $20 \mu\text{m}^3$. Se utilizó la solución de electrolitos Isoton II como diluyente.

El análisis estadístico de las diferencias entre las medias se hizo por *t* de Student. Debido a los grados de libertad tan bajos en el estudio prospectivo —en el retrospectivo no hay una población control de comparación—, no pudimos obtener límites de confianza confiables. En los casos de variables continuas relacionadas se hizo correlación de Pearson, calculando los valores de *r*. Los valores de *p* se determinaron para definir la significancia estadística en estas pruebas.³³

El análisis de las gráficas obtenidas directamente del polígrafo integrado al Coulter Counter se hizo por comparación de la forma de cada curva con su control, y luego por grupos en global. No se realizaron estudios matemáticos de estos datos, debido a que las gráficas no se obtienen normalizadas, y carecemos de los valores originales que les dieron lugar.

³³Para todos los cálculos se usaron los archivos respectivos del programa *EPISTAT*, así como los de la *HP41C*.

RESULTADOS

§3.1: Estudio Retrospectivo

Variables Hematológicas:

Los 19 pacientes incluidos tienen cardiopatía congénita cianógena. De los datos disponibles en las biometrías hemáticas se evaluaron el *volumen plaquetario medio* en μm^3 -VPM- así como el *número total de plaquetas* $\times 10^{-3}$, el *volumen corpuscular medio* -VCM-, la *hemoglobina* y el *hematocrito*.

El *volumen plaquetario medio* fue de $\bar{x} = 11.61 \pm 2.31$, notablemente mayor a los valores considerados como normales. El *número total de plaquetas* fue bajo: $149.16 \pm 42.7 \times 10^{-3}$. El coeficiente de correlación por Pearson al comparar el *número total de plaquetas* vs el inverso del *volumen plaquetario medio* no fue significativo ($r = 0.259$, $p = 0.29$).

No hubo correlación significativa entre los valores del *hematocrito* y el *número de plaquetas* ($r = 0.134$, $p = 0.94$).

Debido a que en estos pacientes gran parte de las alteraciones hematológicas se deben a la deficiencia de hierro, se analizó el *volumen corpuscular medio*, que fue de $\bar{x} = 81.01 \pm 13.43$. En esta población no hubo correlación significativa entre el *volumen corpuscular medio* y el *hematocrito* ($r = 0.61$, $p = 0.12$).

Esta deficiencia de hierro, se relaciona inversamente al *volumen plaquetario medio* ($r = -0.70$, $p = 0.03$) y no tiene relación significativa sobre el *número de plaquetas* ($r = -0.33$, $p = 0.64$).

Variables Hemodinámicas:

La *saturación arterial de O_2* obtenida en el cateterismo cardiaco fue en promedio de $\bar{x} = 77.6 \pm 7.7$. Los efectos de esta hipoxemia sobre las variables hematológicas fueron también evaluados por coeficientes de correlación.

En esta población, no parece haber repercusión de la hipoxemia sobre el *hematocrito* ($r = 0.44$, $p = 0.4$). Tampoco se relacionó al *volumen plaquetario medio* ni al *número de plaquetas*, con $r = -0.44$ y -0.40 que corresponden a valores de p de 0.42 y de 0.61,

respectivamente. Sin embargo, la correlación entre la saturación arterial de O_2 y el volumen corpuscular medio fue estadísticamente significativa ($r = 0.79$, $p < 0.005$).

§3.2: Estudio Prospectivo:

Variables Hematológicas:

En la tabla 1, al final de esta sección, se muestran los datos demográficos de los pacientes y de los controles, junto con los valores hematológicos obtenidos en la biometría hemática.

En la tabla 2 se pueden ver los valores medios en ambos grupos, las diferencias y su significancia estadística. El volumen plaquetario medio de los pacientes ($\bar{x} = 11.028 \pm 3.09$) fue significativamente mayor al de los controles ($\bar{x} = 8.414 \pm 0.79$, $p = 0.005$), sin embargo, la diferencia estadísticamente significativa entre las varianzas ($F = 15.36$, $p < 0.001$) demuestra que son distribuciones distintas básicamente porque el grupo de pacientes es menos homogéneo (varianza = 9.596) que el de controles (varianza = 0.624).

El número total de plaquetas $\times 10^{-3}$ fue significativamente menor en los pacientes, comparado con los controles: $\bar{x} = 171.528 \pm 81.81$ vs $\bar{x} = 319.929 \pm 69.46$, $p < 0.001$.

La masa plaquetaria, definida como el producto del VPM \times el número de plaquetas fue significativamente menor en los pacientes: $\bar{x} = 1747.10 \pm 580.86$ que en los controles: $\bar{x} = 2627.42 \pm 447.83$ ($p < 0.001$).

El volumen plaquetario medio y el número total de plaquetas en ambos grupos en global, guardan una relación inversa no lineal con un coeficiente de correlación de Pearson entre el número total de plaquetas y el inverso del VPM de $r = 0.77$ ($r = 0.56$ y $r = 0.70$ para los controles y los pacientes, respectivamente), con $p < 0.005$.

La diferencia en las medias del volumen corpuscular medio entre pacientes y controles, no sólo es estadísticamente significativa ($\bar{x} = 81.56 \pm 12.01$ vs 92.15 ± 5.15 , $p = 0.005$), sino que se distribuye de forma distinta en ambos grupos (varianzas de 146.18 vs 26.55 respectivamente, $F = 5.5$, $p = 0.002$).

El volumen plaquetario medio y el volumen corpuscular medio tomando ambos grupos en global, se relacionan inversamente con un coeficiente de correlación de Pearson de $r = -0.537$, $p < 0.005$. Para el grupo de pacientes, el volumen corpuscular medio se relaciona en forma inversa con el número de plaquetas, $r = -0.76$ con significancia estadística ($p = 0.001$).

Curvas de Distribución del volumen plaquetario medio:

En los 14 controles, las curvas de distribución del volumen plaquetario fueron lognormales (tipo I en la tabla); en ninguno de los 14 pacientes, en cambio, hubo curvas lognormales; en algunos la moda se ensanchó, con una pendiente de descenso sinuosa (tipo II); en otros, la pendiente final fue francamente ascendente (tipo III), reflejando la presencia de una población cuantitativamente considerable de plaquetas con volúmenes mayores o iguales a $20\mu m^3$.

TABLA 1
CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y HEMATOLOGICAS

	Sexo/Edad	Hipocratismo Digital	Diagnostico	Volumen Plaquetario Medio	Cuenta Plaquetaria $\times 10^{-3}$	Ht	Tipo de CDVP
Pacientes							
1	F/51 años	+	Trilogía de Fallot	8.7	150	40.4	II
2	F/17 años	+	Ventrículo único	8.9	237	54.3	II
3	F/12 años	+	+estenosis pulmonar				
			Enfermedad de Ebstein	9	240	70.9	II
4	F/26 años	+	+comunicación interauricular				
			Síndrome de Eisenmenger	10.9	92	65.7	II
5	F/29 años	+	Comunicación interauriculoventricular	9.9	208	61	II
6	M/11 años	+	+estenosis pulmonar				
			Transposición corregida de las grandes arterias	7.5	359	53.3	II
7	M/24 años	+	+estenosis pulmonar				
			Transposición corregida de las grandes arterias	16.6	113	40.4	III
8	M/36 años	+	Doble conducto de salida del ventrículo derecho	11.5	128	72	III
			+estenosis pulmonar				
9	F/14 años	+	Ventrículo único	9	132	67.5	II
10	F/04 meses	+	Atresia pulmonar	12.8	69	66.3	II
11	M/04 años	+	Tetralogía de Fallot	9.6	168	61.8	II
12	M/01 años	+	Tronco común tipo I	10.3	173	42	III
13	M/04 meses	+	Tetralogía de Fallot	18.5	94	51.5	III
			+estenosis pulmonar				
14	M/25 años	+	comunicación interventricular	11.2	138	69.5	III
			+ cortocircuito invertido				
Controles							
1	M/39 años	-	Hipertensión arterial sistémica	8.4	381	31	I
2	M/55 años	-	Aterosclerosis coronaria	9.4	262	43.3	I
3	M/02 años	-	Corrección quirúrgica de comunicación interauricular	6.6	427	42	I
4	F/06 años	-	Bronquitis aguda	8.8	291	40.7	I
5	M/39 años	-	Posttrasplantado renal	8.4	317	25.7	I
6	M/37 años	-	Aterosclerosis coronaria	7.9	331	42.9	I
7	F/59 años	-	Diabetes mellitus	7.8	382	43.4	I
8	M/49 años	-	Nefropatía diabética	7.8	384	30	I
9	M/57 años	-	Postoperado de injertos de puentes coronarios	8.7	417	47	I
10	F/77 años	-	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	9.3	300	39.8	I
11	M/68 años	-	Hipertensión arterial sistémica	9.1	239	46	I
12	F/70 años	-	Diabetes mellitus	7.8	288	34.3	I
13	F/04 años	-	Cardiopatía reumática inactiva	8.4	259	42.8	I
14	F/32 años	-	Hipertensión arterial sistémica	9.4	201	46.2	I

TABLA 2					
		Pacientes	Controles	<i>p</i> t de Student	<i>p</i> Fisher
VPM	\bar{x}	11.02	8.41	= 0.005	-
	varianza	9.59	0.68	-	< 0.001
No. de Plaquetas	\bar{x}	171.529	319.929	< 0.001	-
	varianza	6692.87	4824.69	-	-
Masa Plaquetaria	\bar{x}	1747.10	2627.42	< 0.001	-
	varianza	336400	228321	-	-
VCM	\bar{x}	81.56	92.15	= 0.005	-
	varianza	146.18	26.55	-	= 0.002

Al final de este trabajo, se anexan todas las gráficas obtenidas. La numeración de los pacientes y de los controles corresponde a la de la tabla 1, donde puede ubicarse el tipo de gráfica que se asignó a cada una en particular.

DISCUSION

§4.1: Volumen plaquetario medio y número de plaquetas

De los análisis retrospectivo y prospectivo es claro que los pacientes con cardiopatía congénita cianógena e hipocratismo digital tienen plaquetas de mayor tamaño y en menor cantidad.

En estudios previos^{34,35} se ha corroborado que estos pacientes tienen pocas plaquetas. La relación del número bajo con el volumen aumentado de las plaquetas en estos individuos ha sido descrita desde 1974 por O'Brien, aunque definida correctamente hasta 1981 por Bessman *et al*, y más concretamente determinada como una función inversa no lineal por Levin *et al*³⁶, quienes presentan las curvas obtenidas al graficar ambos valores en poblaciones normales y en diversas poblaciones con condiciones patológicas asociadas a alteraciones hematológicas -particularmente del número de plaquetas-. Aunque en este trabajo queda clara la relación matemática que guardan estas variables, no sólo no se da la explicación biológica de este fenómeno, sino que queda como una interrogante para estos autores.

Con la teoría de fragmentación del megacariocito es lógico que a medida que el megacariocito sufre más fragmentaciones resultan más plaquetas aunque de menor tamaño que si se fragmentara menos. De hecho la relación esperada en este modelo es la inversa no lineal, que ha sido descrita.

Los resultados del estudio retrospectivo -donde sólo contamos con el grupo de pacientes- aunque muestran una relación inversa entre ambas variables, al hacer la corrección usando el inverso del volumen contra el número de plaquetas no hubo la correlación esperada. Sin embargo, en los sujetos del estudio prospectivo esta correlación fue significativa para ambos grupos, que corresponde a lo predicho si suponemos que las características de la población de plaquetas de los individuos al momento de la toma de la muestra están

³⁴Waldman *et al. J Pediatr*; 1975.

³⁵Perloff *et al. Ann Int Med*;1988.

³⁶Levin *et al. J Clin Med Exp*;1983.

solamente en función de su génesis a partir de la fragmentación del megacariocito en las bifurcaciones circulatorias, sin que haya factores periféricos que las modifiquen.

Aún a la luz de estos resultados, la *masa plaquetaria* o el producto de las variables relacionadas inversamente —*volumen plaquetario medio* \times *número de plaquetas*— fue significativamente menor en los pacientes que en los sujetos del grupo control, es decir que para el tamaño que tienen estas plaquetas, aunque se esperaría que fuesen en total menos que con plaquetas más chicas, los pacientes estudiados tienen aún un número total circulante bastante menor al esperado.

Es importante considerar que en estos pacientes, el hematocrito elevado que los caracteriza podría explicar los valores bajos en el número de plaquetas por *desplazamiento*, y no porque realmente estén bajas. Para descartar esta posibilidad, obtuvimos los coeficientes de correlación entre el hematocrito y el número de plaquetas que en el estudio retrospectivo, no resultó significativo. Es muy posible entonces que de hecho en estos pacientes estemos detectando la cantidad real de plaquetas circulantes, que es baja.

Diversas posibilidades podrían explicar el bajo número real de plaquetas circulantes —respecto al número esperado ajustado al volumen promedio. Se sabe que la deficiencia de hierro en estos pacientes tiene muchas repercusiones sobre algunas variables hematológicas³⁷. Estimula la eritropoyesis independientemente de la regulación negativa dada por las cifras del hematocrito —condición que, cuando está presente, complica el manejo de estos individuos³⁸.

En los pacientes estudiados retrospectiva y prospectivamente hay déficit de hierro, determinado por el *volumen corpuscular medio*, más aún, al comparar las cifras en el estudio prospectivo contra las de los controles, no sólo resulta significativa la diferencia en las medias, sino que las varianzas difieren de modo tal que confirman la presencia de distribuciones distintas —de lo que resulta que el *volumen corpuscular medio* tiene valores muy disímiles entre los pacientes. Si las células precursoras de la serie roja nacen de la médula ósea de menor tamaño por falta de hierro, podría pensarse que los megacariocitos también pueden nacer de menor tamaño en estas condiciones, y aunque se fragmentasen menos y produjeran plaquetas más grandes, el número total de ellas resulta menor dado que el parámetro crítico en la relación de volumen y número de acuerdo a la teoría de fragmentación³⁹ es la cantidad de citoplasma inicial del megacariocito.

En el estudio retrospectivo la correlación —que resultó significativa— fue *negativa* entre las medias de ambos volúmenes, el *corpuscular* y el *plaquetario*, y tomando tanto a los pacientes como al grupo control del estudio prospectivo en global, confirmamos la correlación inversa significativa entre estos parámetros. En estos pacientes, la deficiencia de hierro generalmente se debe a las flebotomías a que se someten periódicamente⁴⁰.

³⁷Perloff *et al. op. cit.*

³⁸*ibidem*, p 411

³⁹Martin *et al. op. cit.*

⁴⁰Perloff *et al. op. cit.*

Basados en la hipótesis de este trabajo, el volumen final de las plaquetas y su número estarían relacionados a un patrón vascular de bifurcaciones diferente al pulmonar que eventualmente llevaría al megacariocito a fragmentarse menos. Si el megacariocito saliese con menos citoplasma, por el déficit de hierro, el volumen final de las plaquetas debería disminuir, aunque dependería también de la fragmentación por el paso a través de las bifurcaciones vasculares del territorio sistémico. También descendería la cantidad final de plaquetas; entonces, el volumen de las plaquetas tendría que relacionarse directamente a la deficiencia de hierro, por lo que la relación inversa significativa entre ambas variables no se explica. Por otro lado si la deficiencia de hierro determinase la salida de megacariocitos más chicos como explicación a la baja cantidad de plaquetas, esperaríamos encontrar correlación positiva entre ambos parámetros, que el grupo retrospectivo no la tuvo y el prospectivo no sólo la tuvo negativa, sino altamente significativa.

Queda una posible explicación para el bajo número real de plaquetas, respecto al esperado y es la destrucción periférica de estas plaquetas grandes, concepto que se ve apoyado por la observación de que en estos pacientes la sobrevida plaquetaria está disminuida⁴¹.

Cabe mencionar que respecto al volumen plaquetario medio elevado de estos pacientes así como al volumen corpuscular medio bajo en ambas poblaciones de pacientes que se estudiaron, las varianzas muestran la heterogeneidad en la distribución de estos parámetros. Los pacientes tienen plaquetas de tamaños muy variados, y ferropenia variable—incluso algunos tienen valores normales.

Estos resultados apoyan la hipótesis de trabajo. Más aún, los resultados obtenidos y que han sido discutidos en este capítulo se entienden sobre la base de la misma hipótesis, y quedan en cambio sin explicación cuando se tratan de ajustar a los conceptos tradicionales referentes al origen de las plaquetas por gemación a partir del citoplasma del megacariocito.

Otro aspecto que se menciona al estudiar pacientes con esta patología cardíaca es el referente a la hipoxemia. Aunque la teoría humoral de la génesis de la osteoartropatía hipertrófica implica la alteración del árbol pulmonar—metabólica o anatómica— y en los pacientes con cortocircuito venoarterial central la hipoxemia se debe a la exclusión parcial del flujo pulmonar, la saturación arterial de O_2 como variable continua depende del intercambio de gases, proceso que no necesariamente se relaciona al grado de derivación del flujo total que escapa hacia la circulación sistémica, que sería en cambio determinante en cuanto a las características finales de la población de plaquetas de acuerdo a nuestra hipótesis, así como a la presencia de osteoartropatía hipertrófica de acuerdo a la teoría humoral⁴².

Es por esto que no pensamos que la hipoxemia sea un parámetro significativo en nuestro estudio, concepto que se corrobora al ver que la saturación arterial de O_2 no tuvo en el estudio retrospectivo correlación significativa con el número ni el volumen medio de las plaquetas. Coincidiendo con otros autores⁴³ tampoco se relacionó al hematocrito,

⁴¹Waldman et al. op. cit. —

⁴²Martínez-Lavín. op. cit;1987

⁴³Perloff et al. op. cit.

mismo que parece ser más bien dependiente de la deficiencia de hierro, que del grado de hipoxemia del individuo.

Sin embargo, nos llama la atención haber encontrado correlación entre el grado de hipoxemia y el déficit de hierro. Tal vez los pacientes cuya médula ósea se ha mantenido con bajos niveles de O_2 arterial sea la más afectada manifestado por bajos niveles de Fe^{++} en la serie roja. En caso de que este razonamiento sea cierto, el hecho de que no veamos la repercusión sobre la población de plaquetas, aún con una supuesta médula ósea alterada por la hipoxemia, apoya aún más la idea de que las plaquetas se producen a nivel periférico, y poco tiene que ver la médula ósea, aún *afectada* por la hipoxemia, una vez que libera al megacariocito en la circulación venosa.

§4.2: Curvas de Distribución del Volumen Plaquetario

Los tipos de gráficas obtenidas, y que de momento y en forma arbitraria hemos dividido en tres, muestran claramente que, mientras que la lognormal es fácilmente identificable – tipo I – en los controles, las otras caen más bien bajo un mismo tipo de curva que muestra en todos los casos una curva *no lognormal*, mezcla de muchas distribuciones. En algunas predomina, como ya dijimos la presencia de plaquetas de gran tamaño, que eleva el trazo al final de la curva – tipo III –, pero de cualquier forma todas tienen configuraciones complejas, producto de la suma de muchas distribuciones, que había sido predicho en la hipótesis de trabajo.

Esta misma hipótesis nos haría pensar que en los sujetos en que la posibilidad de que la derivación central (P_2) sea menor a la probabilidad de que tomen la vía normal (P_1), las curvas de distribución deberían ser las menos alejadas de la lognormal, y en cambio en aquellos con más derivación del flujo ($P_2 > P_1$) deberían ser los sujetos con las curvas tipo III. Sobre una base meramente clínica, puede verse de la tabla 1 que en efecto los pacientes con cardiopatía complicada con estenosis pulmonar y con otras condiciones con flujo aórtico preferencial, como el tronco común tipo I, no sólo son los que tienen plaquetas de mayor tamaño, sino que también corresponden a las curvas más afectadas.

Debido a que una misma cardiopatía puede manejar distintas presiones dentro del sistema y a que éstas son determinantes de la dirección del flujo preferencial, esta evaluación clínica no es desde luego suficiente para poder predecir qué sujetos tendrán la población de plaquetas más anormal.

Una medición del cortocircuito tal vez fuese más adecuada para tratar de relacionar la gravedad de afección en las curvas con la razón $\frac{P_2}{P_1}$ en cada caso, sin embargo, el paciente puede tener mucho cortocircuito, y, si tiene por ejemplo hiperflujo pulmonar, podría tener curvas donde haya predominio de la lognormal. Por el momento, la medición directa de ambas probabilidades – P_1 y P_2 – no es factible; inclusive si nuestros datos llegan a corroborarse y reproducirse en poblaciones más numerosas, el análisis de las curvas de distribución del volumen plaquetario podría ser un instrumento de medición indirecta de valor en la estimación de la relación que guardan los flujos ($\frac{P_2}{P_1}$) en cada paciente.

CONCLUSIONES

§5.1: Conclusiones:

Los hallazgos indudables de que los pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria a cardiopatía congénita cianógena tienen pocas plaquetas de gran tamaño, debido a la mezcla de distribuciones en las curvas del volumen plaquetario, apoyan en forma directa la teoría de la fragmentación física del megacariocito en el pulmón.

Los demás resultados discutidos en el capítulo anterior; no se explican con la teoría clásica de la formación de plaquetas en la médula ósea, aunque no la descartan; de hecho, la observación de que los megacariocitos pueden formar plaquetas en cultivos *in vitro*⁴⁴ sin necesidad de sufrir fragmentación del citoplasma, aunque no en forma conclusiva, tiene más sentido a la luz del concepto tradicional —aunque deberá descartarse que sea sólo un fenómeno artificial, y que no se de en forma natural.

Por último, la relación entre la osteoartropatía hipertrófica y las alteraciones plaquetarias que hemos encontrado y descrito, surge de las siguientes premisas: por un lado, la alteración tanto de los volúmenes y número de plaquetas como de la presencia de la osteoartropatía hipertrófica requieren la presencia de una circulación pulmonar anormal. Si la derivación hacia el flujo sistémico hace que los megacariocitos se fragmenten menos y produzcan plaquetas grandes sería lógico pensar que por el aumento en el volumen, tiendan a destruirse en la periferia, liberando factores de crecimiento contenidos en sus gránulos. A este respecto, además de la disminución en la sobrevivencia plaquetaria ya comentada⁴⁵ también se ha corroborado que las plaquetas de los sujetos con osteoartropatía hipertrófica secundaria tienen menos cantidad de serotonina⁴⁶, presumiblemente porque la han liberado —junto con otros factores de su citoplasma. Además se ha demostrado que el aumento en el volumen plaquetario medio se correlaciona directamente con la dosis de

⁴⁴Tange *et al.* *Lancet*;1988

⁴⁵Waldman *et al.* *op. cit.*

⁴⁶Gow *et al.* *Lancet*;1988

prostaciclina necesaria para inhibir la degranulación *in vitro*⁴⁷, así como con la capacidad absoluta de las plaquetas para liberar metabolitos activos del ácido araquidónico⁴⁸.

Con estos antecedentes, pensamos que uno o varios de los factores de crecimiento que liberan al degranularse en la periferia podrían ser responsables de los cambios en el metabolismo del tejido conjuntivo en piel y periostio, que respondería con aumento en la matriz intracelular y vascularidad, características de esta enfermedad^{49, 50}.

§5.2: Sugerencias a estudios posteriores:

Para corroborar que los cambios encontrados en las plaquetas se deben en efecto al paso del flujo por la vía de derivación anormal, debe realizarse esta misma comparación de las curvas del volumen plaquetario, usando como modelo pacientes con persistencia del conducto arterioso hipertensos, pues en este modelo la sangre que va de aorta hacia los miembros superiores y que viene de las venas pulmonares, no está mezclada y deberá tener plaquetas normales, en cambio, por debajo del cayado, al haber comunicación con la arteria pulmonar, en condiciones con hipertensión pulmonar, la sangre se deriva antes de producir las fragmentaciones normales, por lo que las plaquetas de los miembros inferiores deben producir curvas de distribución del volumen plaquetario anormales.

Otro estudio pertinente sería estudiar a sujetos con comunicación interauricular durante el cateterismo cardiaco, y tomar muestras de venas pulmonares y de vena cava superior, para comparar ambas curvas de distribución. El problema de este modelo es que habrá que considerar muchos factores que podrían estar sesgando los resultados, como por ejemplo el hecho de que la toma de la muestra sea por catéter, y de que quizá al haber megacariocitos o grandes fragmentos de citoplasma en la vena cava, el aparato no los registre en las curvas de plaquetas, debido a la calibración.

Para descartar la producción de plaquetas *in vivo* a partir de gemación del citoplasma del megacariocito en su salida de la médula ósea, habría que realizar estudios que contemplen el análisis de la médula ósea y quizá otros modelos de estudio con patología hematológica.

Por último, para la conclusión final comentada, habrá que desarrollar estudios *in vitro* para identificar la sustancia circulante en los pacientes que afecta el metabolismo de los fibroblastos.

Estudios preliminares en síntesis de DNA, de proteína total y de proliferación celular con fibroblastos *in vitro* han permitido la caracterización inicial de una proteína dependiente del Ca^{++} presente en altas concentraciones en el plasma de pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria, que es un factor de crecimiento para fibroblastos⁵¹.

⁴⁷Jakubowski et al. *J Lab Clin Med*;1985

⁴⁸Jakubowski et al. *Br J Haematol*;1983

⁴⁹Bigler. *Am J Pathol*;1958

⁵⁰Vogl et al. *Am J Med*;1962

⁵¹Vázquez-Abad et al. *Libro de resúmenes del XVII C.M.R*;1989

Para precisar la naturaleza bioquímica de esta proteína es necesario continuar esta línea de investigación, y detectar en qué fracción del plasma –separado por cromatografía en gel de sefariosa– se encuentra la actividad, así como estudiar el plasma en presencia de anticuerpos generados contra *factores de crecimiento* específicos, como el anti-*PDGF*, para identificar en forma conclusiva la proteína que puede estar causando el síndrome clínico.

Por supuesto, se requiere ampliar el grupo de estudio a pacientes con otras patologías asociadas a la osteoartropatía hipertrófica y estudiar la relación que guardan el *volumen plaquetario medio* y el *número de plaquetas* en ellos. Si se corrobora en todos estos grupos de pacientes que la *masa plaquetaria* es baja, habrá que corroborar la sospecha de la destrucción de plaquetas *in vivo*, midiendo productos de degranulación como βTG y factor 4 plaquetario así como buscar la causa, pues aunque pruebas *in vitro* han demostrado que tan sólo el aumento de tamaño hace que se degranulen más y sean más activas⁵² ,⁵³,⁵⁴ habrá que descartar la presencia de anticuerpos antiplaquetas, e incluso describir los niveles de anticuerpo antifosfolípido en estos pacientes –que podrían elevarse como causa o consecuencia de la destrucción plaquetaria.

En los casos de afección primaria, y posiblemente en algunos casos asociados a neoplasias podría haber plaquetas de morfología normal, pero con alteración en la secuencia primaria de alguno de sus factores de crecimiento, que se asocie con la expresión no regulada de oncogenes y amplifiquen la repuesta de las células blanco. Por otro lado, habrá que investigar la posibilidad de que este *factor de crecimiento* tenga repercusión sobre células del sistema inmune cuya respuesta no está asociada a anticuerpos –células asesinas naturales *NK*–⁵⁵ y su posible papel en la fisiopatología de la osteoartropatía hipertrófica en este grupo de pacientes.

Desarrollar modelos animales, una vez identificada y aislada la proteína para los distintos casos de osteoartropatía hipertrófica será el paso decisivo en la demostración de que la presencia una sustancia circulante en estos sujetos, posiblemente derivada de las plaquetas, sea la causa del síndrome cuyas manifestaciones han sido conocidas en la *Historia de la Medicina*, desde sus orígenes en los tiempos de *Hipócrates* que fue el primero en identificar la anomalía digital que lleva su nombre, y que ahora sabemos que es el *signo cardinal* de la osteoartropatía hipertrófica.

⁵²Jakubowski et al. *Br J Haematol*;1988

⁵³Jakubowski et al. *J Lab Clin Med*;1985

⁵⁴Thompson et al. *J Lab Clin Med*;1988

⁵⁵Gersuk et al. *J Immunol*;1988

Referencias

1. Berridge MJ & Irwing RF. "Inositol Triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction." *Nature* 1984;312:315-321.
2. Bigler FC. "The morphology of clubbing". *Am J Pathol* 1958;34:237-261.
3. Bonthron DT, Morton CC, Orkin SH & Collins T. "Platelet-derived growth factor A chain: gene structure, chromosomal location, and basis for alternative mRNA splicing." *Proc Nat Acad Sci* 1988;85:1492-1496.
4. Bowen-Pope D, Malpass T, Foster D & Russel R. "Platelet-derived growth factor in vivo: levels, activity and rate of clearance." *Blood* 1984;64:458-469.
5. Campisi J, Morreo G & Pardee AB. "Kinetics of G₁ transit following brief starvation for serum factors." *Exp Cell Res* 1984;152:459-466.
6. Dewitt DL & Smith WL. "Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence." *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85:1412-1416.
7. Dickinson CJ & Martin JF. "Megakaryocytes and platelets clumps as the cause of finger clubbing." *Lancet* 1987;ii:1434-1435.
8. Fox CF, Linsley PS & Wran M. "Receptor remodeling and regulation in the action of epidermal growth factor." *Fed Proc* 1982;41:2988-2995.
9. Gersuk GM, Chang W & Pattemgale PK. "Inhibition of human natural killer cell activity by platelet-derived growth factor. II. Membrane binding studies, effects of recombinant IFN α and IL₂, and lack of effect on T-cell and antibody-dependent cellular cytotoxicity." *J Immunol* 1988;141:4031-4038.
10. Gilman AG. "G Proteins: transducers of receptor-generated signals." *Ann Rev Biochem* 1987;56:615-649.
11. Gow IF, Jones DB, Billet J, France A & Edward CR. "Platelet serotonin concentration in patients with finger-clubbing." *Lancet* 1988;ii:579.
12. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR & Deykin D. "Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet agregation and the release reaction." *J Lab Clin Med* 1985;105:271-276.
13. Jakubowski JA, Thompson CB, Vaillancourt R, Valeri CR & Deykin D. "Arachidonic acid metabolism by platelets of differing size." *Br J Haematol* 1989;53:503-511.
14. Levin J & Bessman JD. "The inverse relationship between platelet volume and platelet number. Abnormalities in haematologic disease and evidence that platelet size does not correlate with platelet age." *J Clin Med Exp* 1983;198:295-307.
15. Majesky M, Benditt EP & Schwartz SM. "Expression and developmental control of platelet-derived growth factor A chain and B chain/sis genes in rat aortic smooth muscle cells." *Proc Nat Acad Sci* 1988;85:1524-1528.

16. Martínez-Lavín M, Bobadilla M, Casanova JM, Attié F, Martínez M. "Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic congenital heart disease: its prevalence and relationship to bypass of the lung." *Arthr & Rheum* 1982;25:1186-1193.
17. Martínez-Lavín M. "Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: a unifying hypothesis." *J Rheumatol (editorial)* 1987;14:6-8.
18. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon GL & Slater DN. "The relationship between platelet end megakaryocyte volumes." *Throm Res* 1982;28:447-459.
19. Muller R, Bravo R & Burckhardt J. "Induction of c-fos gene and protein by growth factors precedes activation of c-myc." *Nature* 1984;312:716-720.
20. Nishizuka Y. "The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion." *Nature* 1984;308:693-698.
21. Pardee AB. "A restriction point for control of normal animal cell proliferation." *Proc Nat Acad Sci* 1974;71:1286-1290.
22. Parker PJ, Downward J, Earp HS, Gullick W, Seeburg P, Ullrich A, Kris R, Schlessinger J & Waterfield MD. "Structure and function of the epidermal growth factor receptor and its interaction with protein kinases A & C." *Cancer Cells* 1986;3:356-358.
23. Perloff JF, Rosove MH, Child JS & Wright GB. "Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management." *Ann Int Med* 1988; 109:406-413.
24. Pledger WJ, Stiles CD, Antoniades HN & Scher CD. "An ordered sequence of events is required before Balb_c3T3 cells become committed to DNA synthesis." *Proc Nat Acad Sci* 1978;75:2839-2843.
25. Rozengurt E. "Early signals in the mitogenic response." *Science* 1986;234:161-164.
26. Seuwen K, Magnaldo I, Pouységur J. "Serotonin stimulates DNA synthesis in fibroblasts acting through 5HT_{1B} receptors coupled to a G_i protein." *Nature* 1988;355:254-256.
27. Sibley DR, Benovic JL, Caron MG & Lefkowitz RJ. "Regulation of signaling by receptor phosphorylation." *Cell* 1987;48:913-922.
28. Tange T, Takei Y, Takaai S, Nakayama K, Kitamura K, Takaku F & Urano Y. "In vitro production of human platelets." *Lancet* 1988;iii:218.
29. Thompson CB, Jakubowski JA, Quinn PG, Deykin D & Valeri CR. "Platelet size as a determinant of platelet function." *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
30. Trowbridge EA, Martin JF & Slater DN. "Evidence for a theory of physical fragmentation of megakaryocytes, implying that all platelets are produced in the pulmonary circulation." *Throm Res* 1982;28:461-475.
31. Vázquez-Abad D, Pineda C & Martínez-Lavín M. "Digital clubbing: a numerical assessment of the deformity." *J Rheumatol* 1989; en prensa.
32. Vázquez-Abad D, Cabral AR, Alarcón-Segovia D & Martínez-Lavín M. "Factores de crecimiento en el plasma de pacientes con osteoartropatía hipertrófica secundaria: caracterización inicial." *Revista Mexicana de Reumatología* 1989;4:5 (Trabajo No. 10).

33. Vogl A & Sidney G. "Pachydermoperiostosis: primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy." *Am J Med* 1962;93:166-187.
34. Waldman JD, Czapek EE, Paul MH, Schwartz AD, Levin DL & Schindler S. "Shortened platelet survival in cyanotic heart disease." *J Pediatrics* 1975;87:77-79.
35. Yarden Y & Ullrich A. "Molecular signal transduction by growth factors." *Biochem* 1988;27:3113-3119.



HEMATOLOGIA

Gra Guevara, Gutierrez 199091 : obitu, (1)

P-1

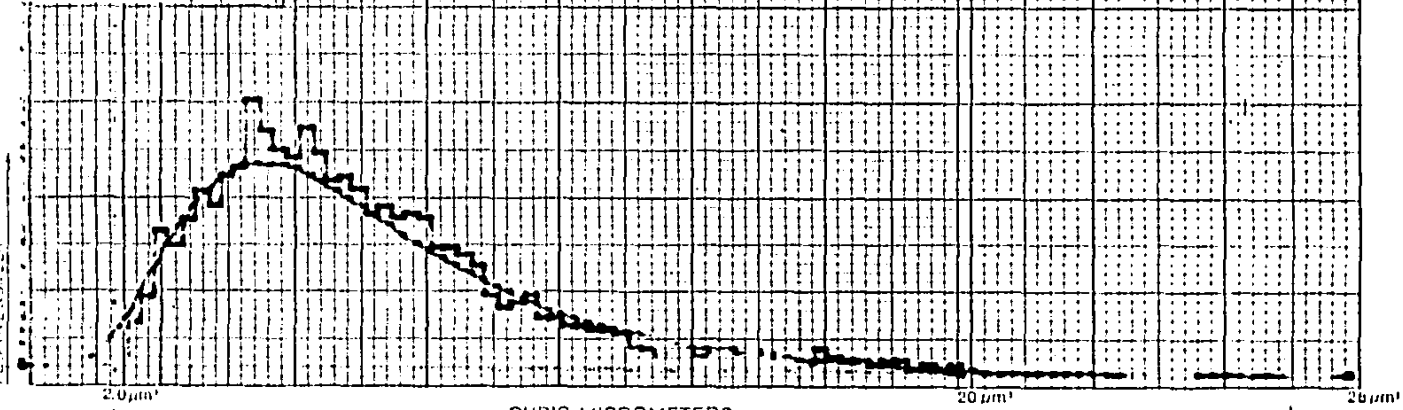
13	12	68	FAC No	046
5	3		TEUC	M 78 ± 3
5	02		EHIT	M 54 ± 0.7
13	0		Hgb	M 160 ± 2
40	4		Hct	M 47 ± 5
80	5		VCM	M 87 ± 7
25	8		TCM	M 29 ± 2
32	1		CTCM	M 30 ± 7
11	8		ADP	M 10 ± 15
150			PLAI	M 131 ± 49
131			PLI	0.100 ± 0.031
8	7		VPI	0.20 ± 0.06
14	8		ADP	11.9 ± 16.12

RBC _____
 VSG _____
 OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

DISTRIBUTION
 PLATELET VOLUME
 RELATIVE NUMBER



CUBIC MICROMETERS
 —PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

13	12	88	FAC. Hb	029
6	0		Hem.	
5	66		VDG	
17	4		ODS	
54	3			
95	9			
30	7			
32	0			
11	4			
237				
213				
8	9			
14	5			

FORMULA LEUCOCITARIA

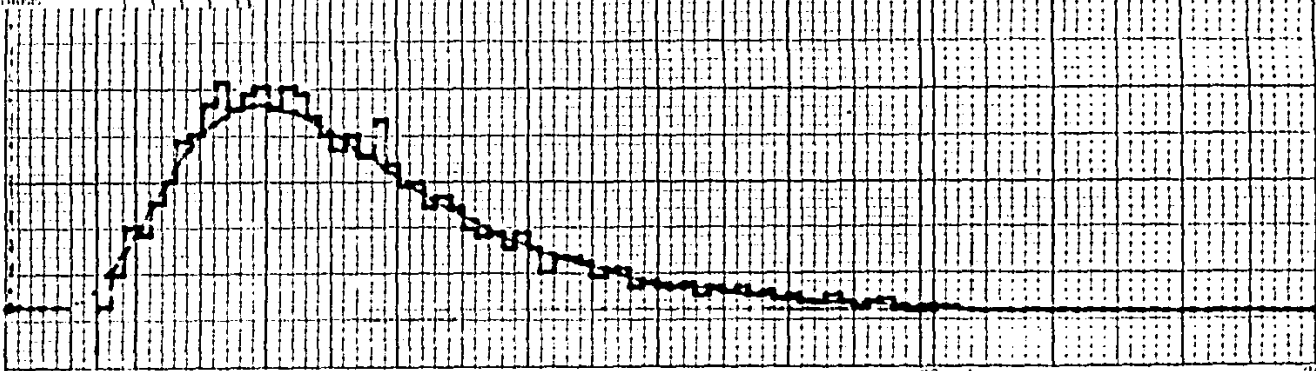
MORFOLOGIA

1 2 3 4

Atip. ou Hb. +

ETIOL. O. CONTROL
DATE
CITÓLOGISTAS

RELATIVE NUMBER



CUBIC MICROMETERS
— PLATELET VOLUME —

Mo. Ligeira do Saco Jasso 158495 Prolema (2)

10-2087 11-2



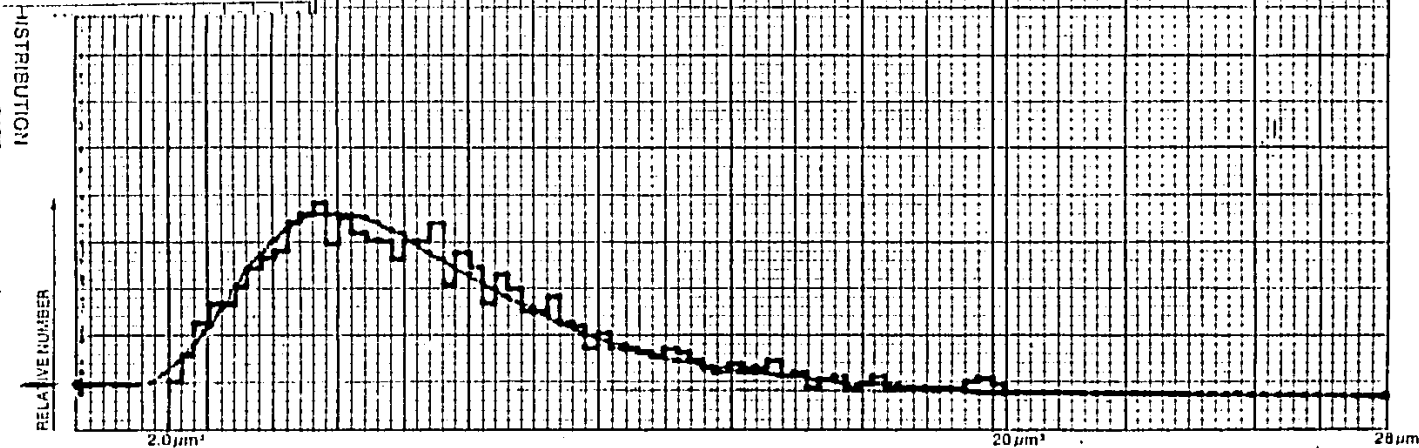


HEMATOLOGIA

13	1/2	68	PAC No	045
SA	COD	OP	VALORES NORMALES	
4	9		LEUC · 10 ⁹	M 78 · 3
8	57		LRIT · 10 ⁹	M 54 · 07 F 43 · 06
20	3		Hgb g/dl	M 160 ± 7 F 140 ± 7
70	9		HCT %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
82	7		VCM µm	M 87 ± 7 F 90 ± 9
23	7		HCM f/f	M 29 ± 7
28	6		CHCM g/dl	M 35 ± 2
13	3		ADE %	M 10 · 15
240			PLAQ · 10 ⁹	M 130 400
218			PLT %	0.106 ± 0.291
9	0		VPM µm	6.756 ± 9.746
14	2		MP %	13.91 ± 16.12

FORMULA LEUCOCITARIA

Lidia Hernandez 204598 Probionis (3)





HEMATOLOGIA

Problem

Arteria Equilar Porcino 2025/10

12-XII-88 1-4
Problem (4)

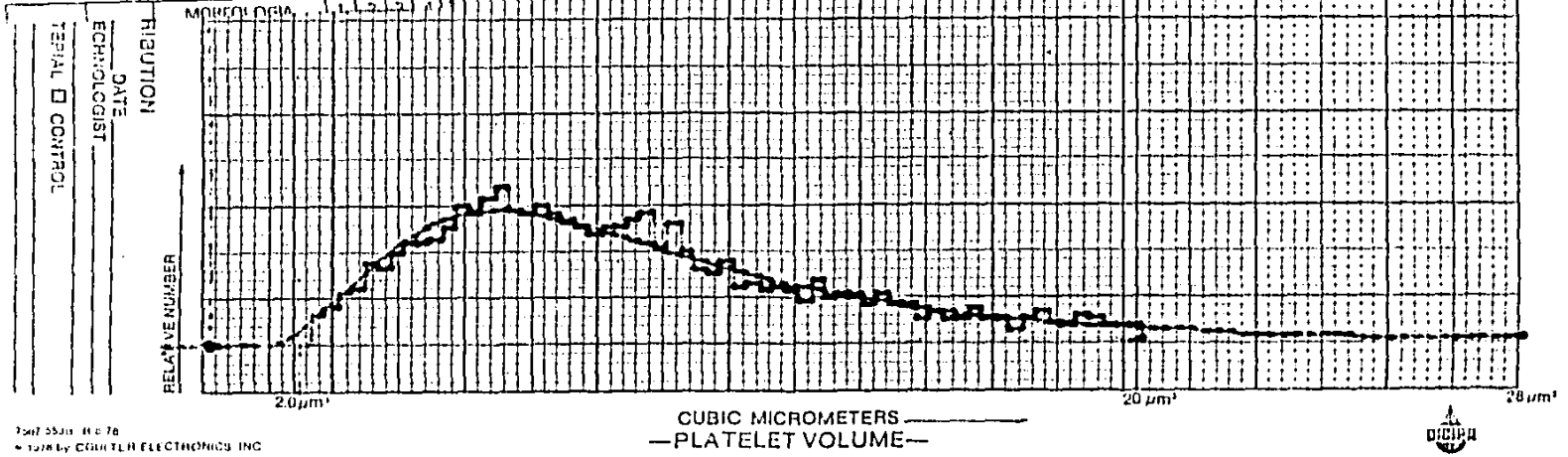
12	12	88	PAC No.	022
SA	COD OP		VALORES NORMALES	
9 6	LEUC	10 ⁹	M	78 ± 3
7 34	HEM	10 ¹²	M	54 ± 0.7
20 3	Hgb	g/dl	M	16.0 ± 2
65 1	Hct	%	M	47 ± 5
88 7	VCM	μm ³	M	87 ± 7
27 7	HCM	pg	M	29 ± 2
31 2	CHCM	g/dl	M	35 ± 2
13 1	ADP	M	10 ± 15	
92	PLAQ	10 ⁹	M	130 - 400
-101	IC1	%	0.108 ± 0.731	
10 9	VPM	μm ³	0.270 ± 9.718	
15 3	AMP	μm ³	13.94 ± 16.12	

Ruts

VSG

OBS

FORMULA LEUCOCITARIA



Lucia Mendez

P-5



HEMATOLOGIA

0-5	0-1	8-9	PAC No.	0-0-4
SA	COD OP	VALORES NORMALES		
5	6	LEUC $\times 10^3$	M 78 \pm 3	Retb
7	12	TRM $\times 10^3$	M 34 \pm 07	VSG
18	8	HGB (%)	M 16.0 \pm 2	OBS
58	2	Hct	M 47 \pm 5	
81	6	VCM (μ m)	M 87 \pm 7	
26	4	HCM	M 29 \pm 2	
32	3	CHCM (%)	M 35 \pm 2	
13	5	ADL	M 10 \pm 15	
215		PLAD $\times 10^3$	M 131 \pm 400	
.193		ICI	0.108 \pm 0.291	
9	0	WFM (μ m)	6.758 \pm 0.756	
15	3	ATP	1191 \pm 16.12	

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA	1	2	3	4
ANISOCITOSIS				

LITON
 DATE
 HISTOCYST
 RELATIVE NUMBER
 LINES
 LINAL CO-TRACT



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

PLATELET VOLUME
MICROMETERS

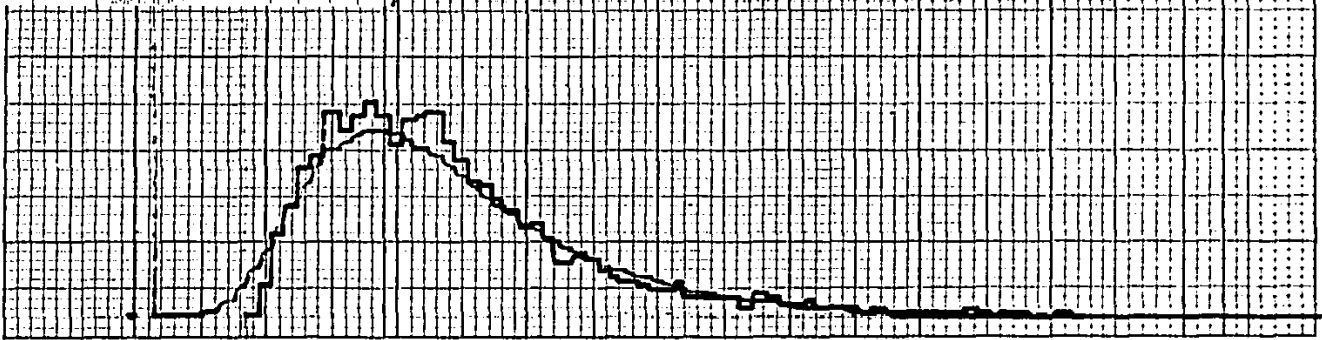
175083 (21-11)

FORM BY COLLECTOR ELECTRONICS, INC.

21	11	88	PAC No.	0.59
5a	10	9	VALORES NORMALES	
	6	01	M 70 - 3	Hct
	17	3	M 54 - 07 F 46 - 06	VSG
	53	3	M 100 ± 2 F 100 ± 2	OBG
	88	6	M 47 ± 5 F 42 ± 5	
	28	8	M 87 ± 7 F 81 ± 6	
	32	5	M 29 ± 2 F 25 ± 2	
	13	0	M 10 ± 15 F 10 ± 15	
	359		M 131 - 400 F 100 - 400	
	270		0.100 ± 0.200	
	7	5	M 2.0 ± 0.2 F 1.8 ± 0.2	
	14	1	M 91 ± 16 F 81 ± 16	

FORMULA Y FUSOSPIRINA

MONOLOGIA



RELATIVE NUMBER

COLLECTOR MODEL S-PLUS PLATELET SIZE DISTRIBUTION

NAME _____ ID _____ ROOM NO _____ DATE _____
 TEST NO _____ PLATELET COUNT _____ TECHROLOGIST _____
 WHOLE BLOOD CAPILLARY ARTERIAL CONTROL
 REMARKS _____
 STAT OR



HEMATOLOGIA

Rodriguez Gonzalez 21-10-68

P-4

21/1/68 PAC No 070

SA	COD DP	VALORES NORMALES
54		
5 4	LEUC 10 ⁹	M 78 ± 3 F 78 ± 3
6 43	TRIT 10 ⁹	M 54 ± 07 F 48 ± 06
15 3	HGB G/dl	M 160 ± 2 F 160 ± 2
40 4	HCT %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
62 8	VCM μm	M 87 ± 7 F 93 ± 9
23 9	PLM 10 ⁹	M 29 ± 2
38 0	CMCM G/dl	M 35 ± 2
13 2	ADL %	M 10 ± 15 F 10 ± 15
113	PLAU 10 ⁹	M 130 - 400
188	PLI %	0.108 ± 0.291
16 6	VPM μm ³	0.250 ± 9.726
18 8	ADP %	13.94 ± 16.12

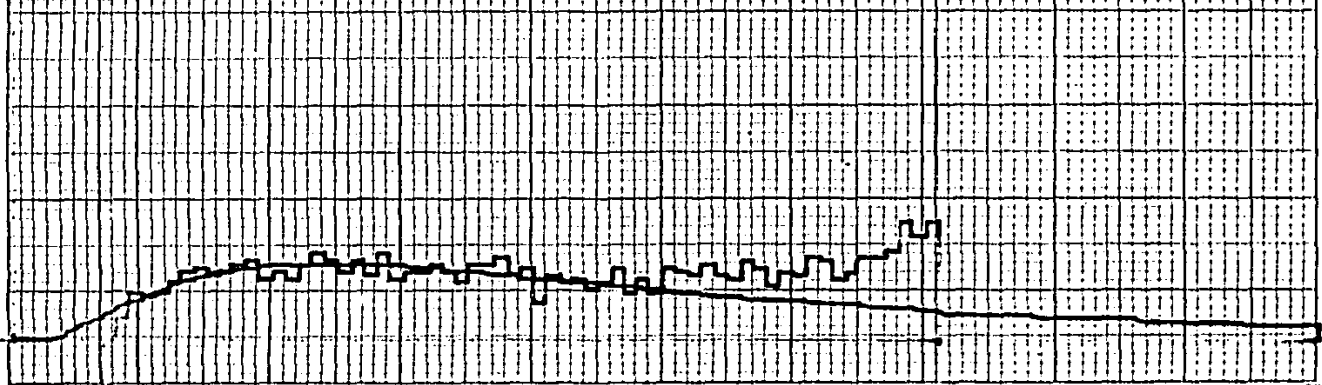
Ruts
VSG
OBS

FORMULA LEUCOCITARIA

1 2 3 4

FRISUBION
DATE
TECNOLOGIST
SERIAL CONTROL

RELATIVE NUMBER



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

43913

P-8

31 / 0 88		PAC No 038	
SA	COD OP	VALORES NORMALES	
37	LEUC	M	78 ± 3
979	HEM	M	54 ± 0.7
199	HGB	M	160 ± 2
720	Hct	M	47 ± 5
735	VCM	M	87 ± 7
204	HUM	M	29 ± 2
277	CHCM	M	35 ± 2
154	ADP	M	10 ± 15
128	PLAQ	M	130 400
.148	PL	M	0.106 ± 0.291
115	VPM	M	0.250 ± 0.790
180	ADP	M	1193 ± 10.12

Rets
VSG
OHS

FORMULA LEUCOCITARIA

DATE	TECHNOLOGIST	BY	ARTERIAL	CONTROL
<p>RELATIVE NUMBER</p> <p>20 μm³ 20 μm³ 20 μm³</p> <p>CUBIC MICROMETERS</p> <p>—PLATELET VOLUME—</p>				



22-11-88

P. 19

Veronica Galicia, Perlas (209593)

Problema (27)



HEMATOLOGIA

22	1/2	88	PAC No	027
SA	CON ID	VALORES MINIMALES		
5 8	LEUC	M 78 ± 3	Rets	
6 94	HGB	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.6	VSG	
22 2	H/H	M 16.0 ± 2 F 14.0 ± 2	OBS	
67 5	Ht	M 42 ± 5 F 42 ± 5		
97 2	VCM	M 87 ± 7 F 93 ± 9		
32 0	HCM	M 29 ± 2		
32 9	CHCM	M 35 ± 2		
12 3	AGE	M 10 ± 15		
132	PLAD	M 130 - 400		
.119	PLV	0.108 ± 0.291		
9 0	VPM	0.248 ± 9.790		
14 7	ADM	13.94 ± 16.11		

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

RELATIVE NUMBER

TECHNOLOGIST

DATE

CONTROL



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

21-11-68 P-10
N. de Guadalupe 21100? Problemas (29)

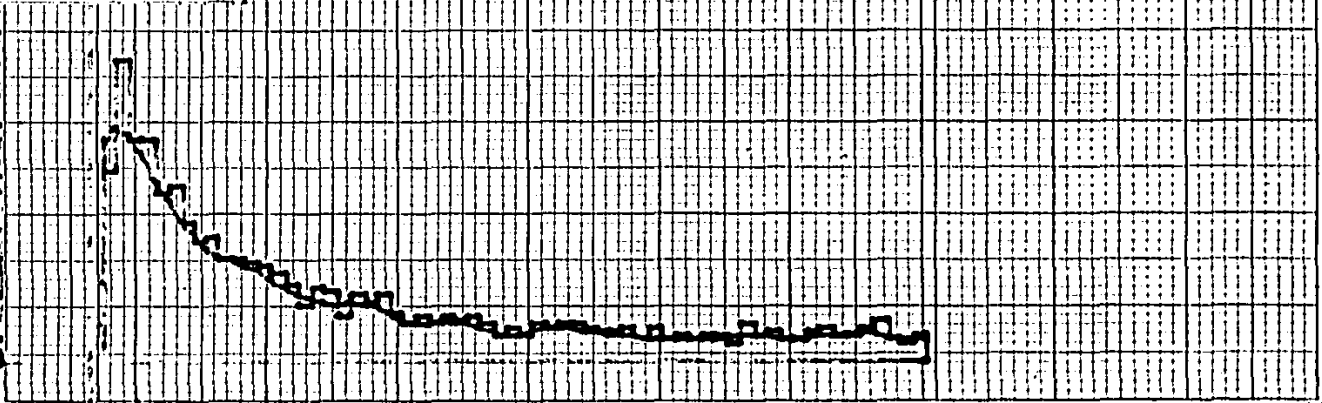
29	1/2	68	PAC No.	029
SA	\$	COO DP	VALUES	NORMALS
8	5	HR	M	78 - 3
6	39	HR	M	54 - 0.7
20	8	HR	M	48 - 0.6
66	3	HR	M	160 - 2
103	8	HR	M	180 - 2
32	6	HR	M	47 - 5
31	4	HR	M	42 - 5
12	4	HR	M	87 - 7
		HR	M	40 - 9
		HR	M	29 - 2
		HR	M	35 - 2
		HR	M	10 - 15
		HR	M	130 - 400
		HR	M	0.108 - 0.291
		HR	M	1.78 - 9.750
		HR	M	1.93 - 16.12

69,000

12.8

FORMULA LEUCOCITARIA

DATE _____
 DISTRIBUTION _____
 TECHNOLOGIST _____
 CONTROL _____
 RELATIVE NUMBER _____



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—



142196-631

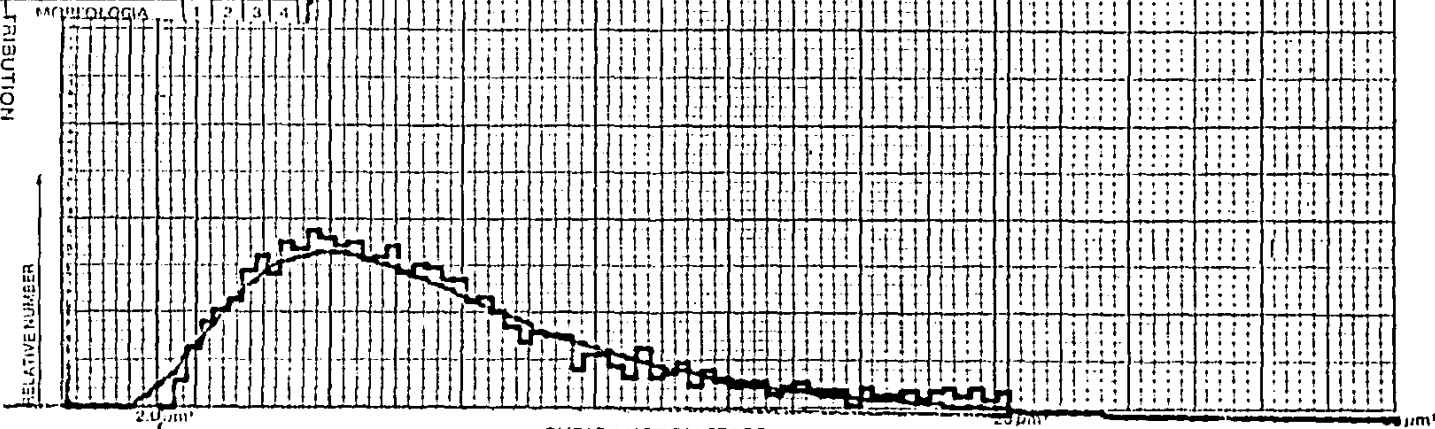


HEMATOLOGIA

09 01 89		PAC No. 047	
SA	COD OP	VALORES NORMALES	
10 1.	LEUC 10 ³	M 78 ± 3	Rets _____
8 7.3	HEM 10 ⁶	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.8	VSG _____
18 9.	HGB g/dl	M 18.0 ± 2 F 14.0 ± 2	OBS _____
61 8.	HCT %	M 47 ± 5 F 42 ± 5	
70 8.	VCM µm ³	M 87 ± 7 F 90 ± 9	
21 6.	HCM µm ³	M 29 ± 2 F	
30 5.	CHCM g/dl	M 35 ± 2 F	
14 8.	ADP %	M 10 ± 15 F	
168	PLAD 10 ³	M 130 - 400 F	
162	TCI %	0 108 ± 0.211	
9 6.	VPM µm ³	5.27 ± 0.9726	
15 2.	ADP %	13.91 ± 16.12	

FORMULA LEUCOCITARIA

DISTRIBUCION	HEMATOLOGIA			
	1	2	3	4
DATE				
TECHNOLOGIST				
INTERNAL CONTROL				



CUBIC MICROMETERS
— PLATELET VOLUME —



210661-605

210661-605

P-1a



HEMATOLOGIA

09 01 89 PAC No. 046

SA	COO OP	VALORES NORMALES	
14 2	LEUC x 10 ⁹	M 78 - 3	Rets _____
5 87	ERIT x 10 ¹²	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.6	VSG _____
12 9	Hgb g/dl	M 160 ± 2 F 140 ± 2	OBS _____
42 0	Hct %	M 47 ± 5 F 42 ± 5	
71 5	VCM μm ³	M 87 ± 7 F 90 ± 9	
21 9	HCM f2p	M 29 ± 2	
30 6	CHCM g/dl	M 35 ± 2	
15 5	ADP %	M 10 ± 15	
273	PLAQ x 10 ⁹	M 130 - 400	
282	TCI %	0.100 ± 0.291	
10 3	VPM μm ³	6.748 ± 9.796	
16 4	ADP %	13.91 ± 16.12	

FORMULA LEUCOCITARIA

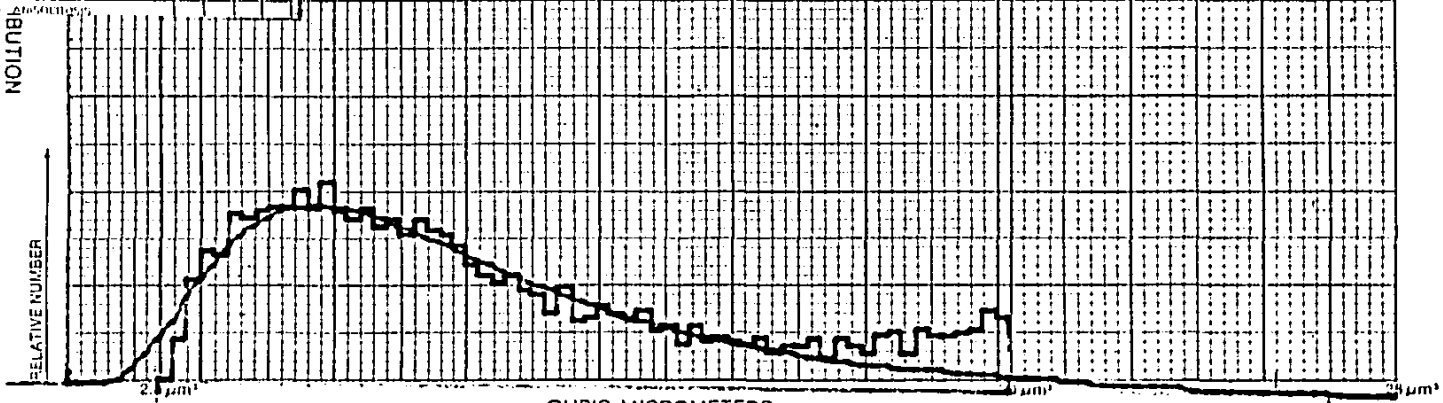
MONFOLOGIA	1	2	3	4

RELATIVE NUMBER

DATE _____

CHRONOLOGIST _____

ERIAL CONTROL



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

311150

17 01 89 PAC No 054

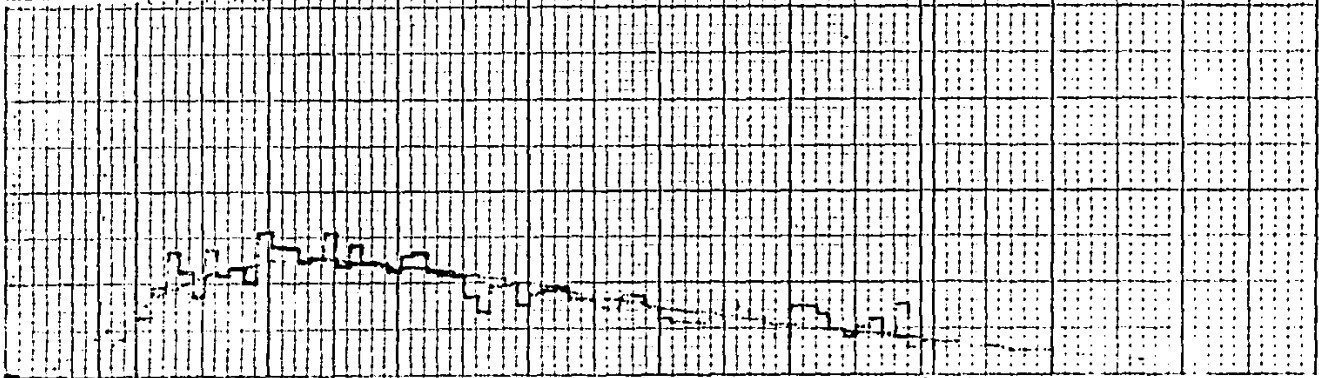
SA	COD OP	VALORES NDIMALES
16 6	LEUC x 10 ⁹	M 78 ± 3 F 48 ± 10
7 44	HEM 10 ¹²	M 54 ± 07 F 48 ± 06
15 7	Hgb g/dl	M 160 ± 2 F 140 ± 2
51 5	Hct %	M 47 ± 5 F 42 ± 5
69 2	V.M µm	M 82 ± 7 F 90 ± 9
21 0	HCM pg	M 79 ± 2
30 4	EHCM g/dl	M 35 ± 2
13 2	ADI %	M 10 ± 15
54 4	PLAD 10 ⁹	M 131 ± 400
754	ICI %	0.108 ± 0.291
18 5	VPM µm ³	4.258 ± 9.706
19 6	ADP %	13.94 ± 16.12

Hcts _____
VSG _____
OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

RESULTION
DATE
FEMOROCENT
FEMOROCENT
REACTIF NUMBER



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—



161770



HEMATOLOGIA

Victor R. Malina

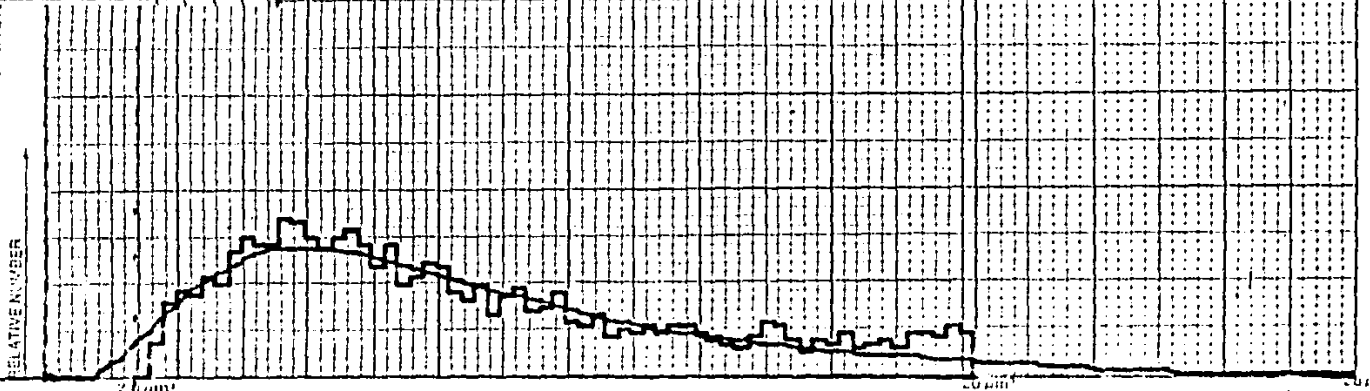
19 01 89		PAC No 013	
SA	COD OP	LEUC	VALORES NORMALES
5	6	LEUC	M 78 x 3
9	20	TRT	M 54 x 0.7 F 48 x 0.6
20	5	Hgb	M 16.0 x 2 F 14.0 x 2
69	5	Hct	M 47 x 5 F 42 x 5
75	4	HCH	M 87 x 7 F 50 x 9
22	3	HCM	M 7 29 x 2
29	6	CHCM	M 7 35 x 2
14	9	ADE	M 10 x 15
138		PLAQ	M 130 - 400
155		ET	0.104 x 0.231
11	2	VPM	6.5 x 9.77%
16	7	ADP	13.51 x 16.12

Rets
VSG
OBS

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA				
	1	2	3	4

FORM. CONTROL
EQUIVOCOS
DATE
SUBNOTA
RELATIVE NUMBER



CUBIC MICROMETERS —
— PLATELET VOLUME —

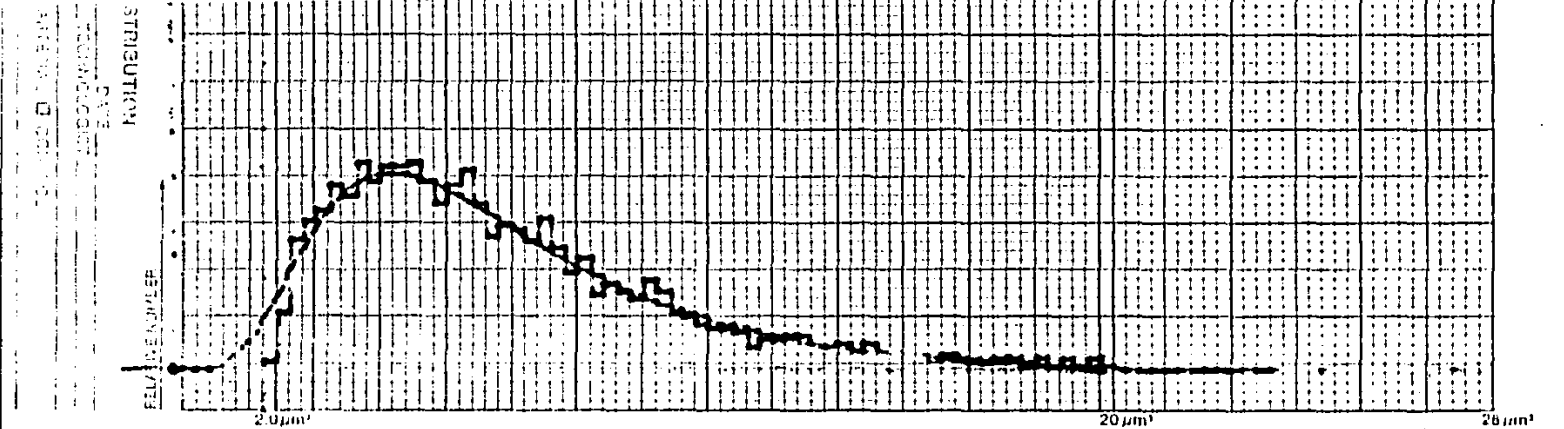


HEMATOLOGIA

20-19-68 ^{13-x-68} C-1
 Alvaro Ramirez Hernandez (4)

3 1/2 88		PAC No 035	
SA	UP	VALORES NORMALES	
10	2	M 78 ± 3	Rhts
3	12	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.6	VSG
10	2	M 160 ± 2 F 140 ± 2	OBS
31	0	M 47 ± 5 F 42 ± 3	
99	4	M 47 ± 7 F 50 ± 9	
32	8	M 29 ± 2	
33	0	M 32 ± 2	
11	2	M 10 ± 15	
38	1	M 181 ± 400	
32	4	M 100 ± 0.21	
8	4	M 2.4 ± 0.25	
15	4	F 4 ± 0.12	

FORMULA LEUCOCITARIA



12-XII-88

C-2

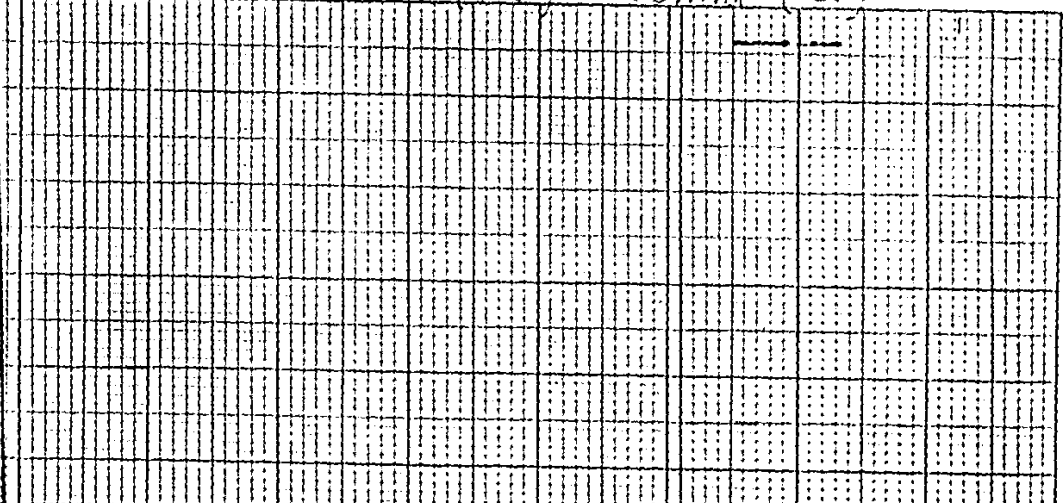
Carla Escamilla 166820/905

Control (2)



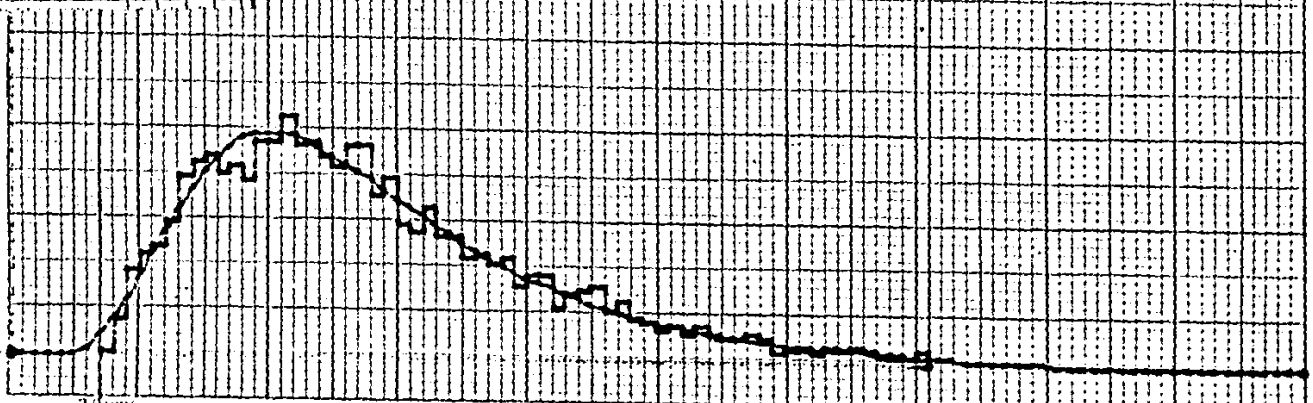
HEMATOLOGIA

3	12	88	PAC 00	027
10	4			
4	32			
14	1			
43	3			
00	1			
32	7			
32	7			
11	4			
262				
248				
9	4			
14	7			



FORMULA LEUCOCITARIA

TRIBUNION
 DATE
 CONTROL
 REL. ENGINEER



CUBIC MICROMETERS
 —PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

210826 (902) 26-XI-88 C-3
Esau de Jesus Puyo Ortiz (Postul (3))

6 1/2 68		PAC No. 007	
SA	COD OP	VALORES NORMALES	
3 2	LEUC 10 ⁹	M 78 - 3	Hctis VSG OHS
4 99	LEUC 10 ⁹	M 54 - 07 F 48 - 09	
14 3	HGB G/DL	M 16.0 - 17.5 F 15.0 - 17	
42 0	HCT %	M 42 - 55 F 42 - 55	
84 1	VCAT µm ³	M 87 - 7 F 90 - 9	
28 7	HCM µm ³	M 29 - 2	
34 1	CHCM G/DL	M 35 - 2	
12 4	ADP %	M 10 - 15	
427	PLAD 10 ⁹	M 130 - 400	
286	PLV µm ³	0 100 a 0 291	
6 6	VFM µm ³	6 228 a 9 796	
14 9	ADP %	13 91 a 16 12	

FORMULA LEUCOCITARIA

ARTERIAL: CONTROL
 TECHNICIAN: _____
 DATE: _____
 DISTRIBUTION: _____
 RELATIVE NUMBER: _____



CUBIC MICROMETERS
— PLATELET VOLUME —

20 µm³ 28 µm³



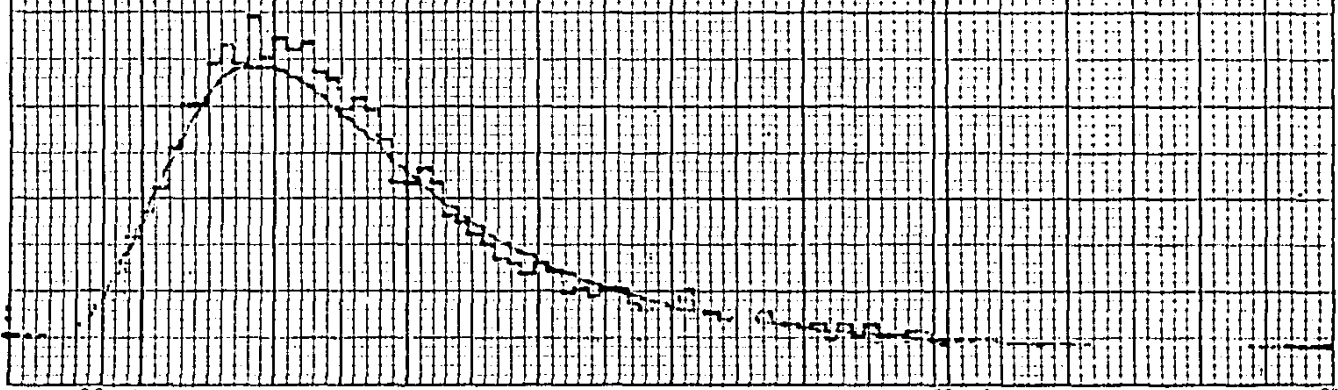
C-4

Panel (A) 20094

MODEL S-PLUS PLATELET SIZE DISTRIBUTION
 COMPUTER ELECTRONICS, INC.
 NAME _____
 ROOM NO. _____
 DATE _____
 TECHNICIAN _____
 PLATELET COUNT _____
 WHOLE BLOOD CAPILLARY ANTENNA CONTROL
 RETURNS _____

SA	COD OP	VALUES	UNITS
5 2	LEU	M 78.3	
4 57	PLT	M 54.02	
13 6	PLT	F 48.06	
40 7	PLT	M 10.7	
89 1	PLT	F 10.7	
29 9	PLT	F 4.5	
33 5	PLT	M 1.7	
10 6	PLT	F 1.7	
291 .	PLT	M 10.15	
.259	PLT	M 10.15	
8 8	PLT	F 2.0	
14 6	PLT	F 2.0	

FORMULA LEUCOGRAM



—PLATELET VOLUME—

HEMATOLOGIA

PAC No 006

30 / 1 / 88

Rets _____
 VSG _____
 ODS _____



Tomás Martínez Velasco 203030

Control (5)



HEMATOLOGIA

Control 1

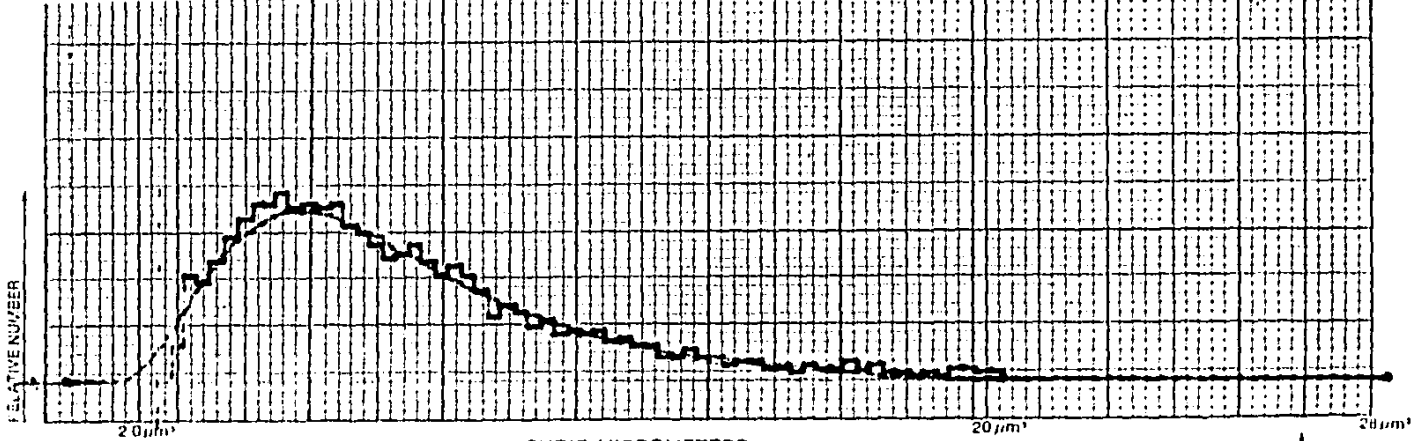
2 1/2 88 PAC No. 021

SA	COD	OP	VALORES NORMALES
7	3	LEH 10	M 78 ± 3 F
3	16	HEH 10	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.6
8	2	HEG 100	M 160 ± 2 F 140 ± 2
25	7	HEI 10	M 47 ± 5 F 42 ± 5
81	2	VLM 100	M 67 ± 7 F 50 ± 9
26	1	PLM 100	M 29 ± 2 F
32	2	LECM 100	M 32 ± 2 F
11	5	ADL 10	M 10 ± 15 F
317		PLAU 100	M 131 ± 400 F
267		TEI 10	0.706 ± 0.231 F
8	4	SPM 100	1.250 ± 97.6 F
14	9	ADM 100	1.151 ± 16.4 F

Hets _____
VSG _____
OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

HISTORIC ()
TECHNOCOUNT
DATE
ANTERIOR CONTROL



1915) ————— 20-XII-88 C-7

Claudia Garcia Perez 210795 Control (7)



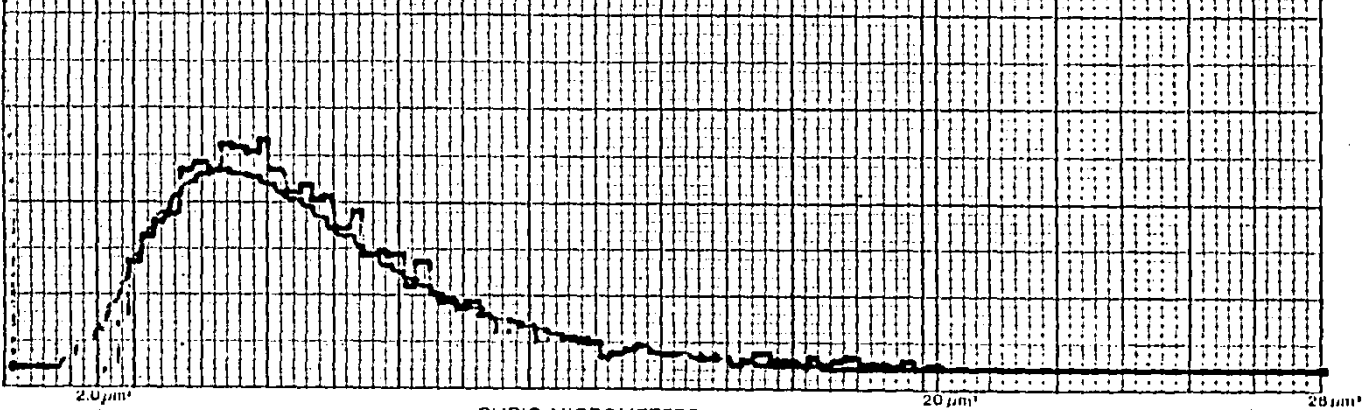
HEMATOLOGIA

6	1/2	88	PAC No	008
SA	COD OP	VALORES NORMALES		
9	0	LEUC ID	M	78 - 3
4	64	HEM ID	M	53 - 67
14	7	HGB G/dl	M	12.0 - 16.0
43	4	HCT %	M	37 - 47
93	5	WBC µm ³	M	4.0 - 10.0
31	7	PLT µm ³	M	250 - 400
33	9	CHC µm ³	M	35 - 55
12	6	MPV fL	M	10 - 15
382		PLV fL	M	130 - 400
300		PLC %	M	0.106 - 0.291
7	8	VPM µm ³	M	0.250 - 0.750
14	8	AMP %	M	13.91 - 16.12

Hct
VSG
OHS

FORMULA LEUCOCITARIA

FRIGITION
DATE
TECHNOLOGIST
RIBBON CONTROL



200-21-424) — 26-11-82 — 078

Manoel Hernandez Gutierrez Control (8)



HEMATOLOGIA

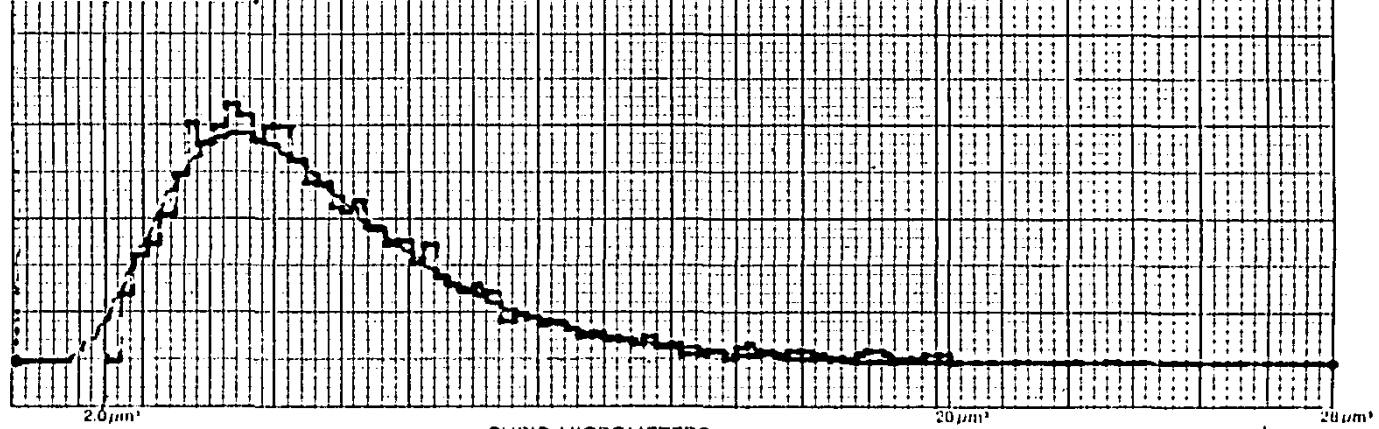
26 12 88 PAC No 010

SA	COD OP	VALORES NORMALES
10	1	LEUC 10 ⁹ M 78 - 1
3	15	HEM 10 ¹² M 54 - 62 F 48 - 56
10	4	HEM GR II M 165 - 2
30	0	HEM GR I M 47 - 2 F 41 - 5
95	4	VCM pm ³ M 79 - 2 F 80 - 5
33	0	HEM GR I M 29 - 2
34	6	HEM GR I M 35 - 2
10	6	HEM GR I M 10 - 15
384		PLAD 10 ⁹ M 130 - 400
302		PLT 10 ⁹ 0.108 ± 0.291
7	8	VPM pm ³ 0.258 ± 9.796
14	6	ADP pm ³ 13.91 ± 16.12

Hts _____
VSG _____
OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

DISTRIBUTION
 DATE _____
 TECHNOLOGIST _____
 ARTERIAL CONTROL





HEMATOLOGIA

Camara Pulida Difera (210767)

Control (9)

22-XII-82

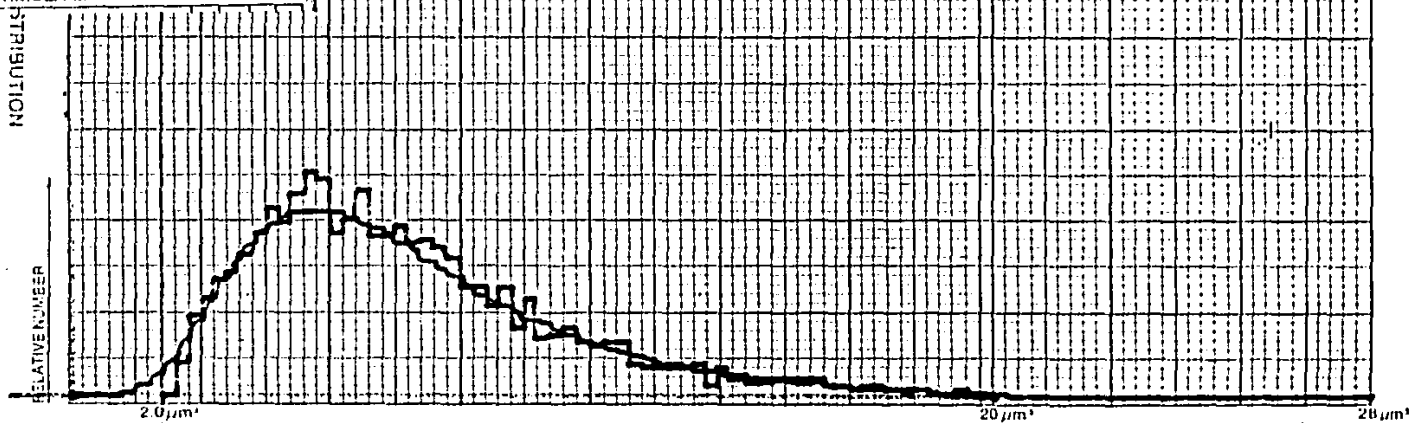
2-9

22	1/2	6-8	PAC No	0.18
SA	LOU DP	VALUES	NORMALES	
1.3	8	LEUC	M	78 + J
5	0.5	TIME	M	54 + 0.7
15	8		F	48 + 0.6
47	0	Hgb	M	16.0 + 2
93	0	Hct	F	14.0 + 2
31	4	Hct	M	47 + 5
33	7	Hct	F	42 + 5
12	1	VCM	M	87 + 7
417		am ³	F	56 + 9
367		TCM	M	70 + 2
8	7	CHCM	M	35 + 2
14	6	Q/Q	F	35 + 2
		ADE	M	10 + 15
		PLAU	M	130 + 400
		DP	F	
		PL	D	10e + 0.25
		VPM	M	2.8 + 0.75
		pm ³	F	
		ASP	M	13.94 + 16.12
		**	F	

RUTS
VSG
OBS

FORMULA LEUCOCITARIA

STRIBUTION
DATE
TECHNOLOGIST
ANTERIAL CONTROL



—PLATELET VOLUME—





HEMATOLOGIA

(01) 29-XI-88 -16
Valentini Osorio de Perez 206824 Control (10)

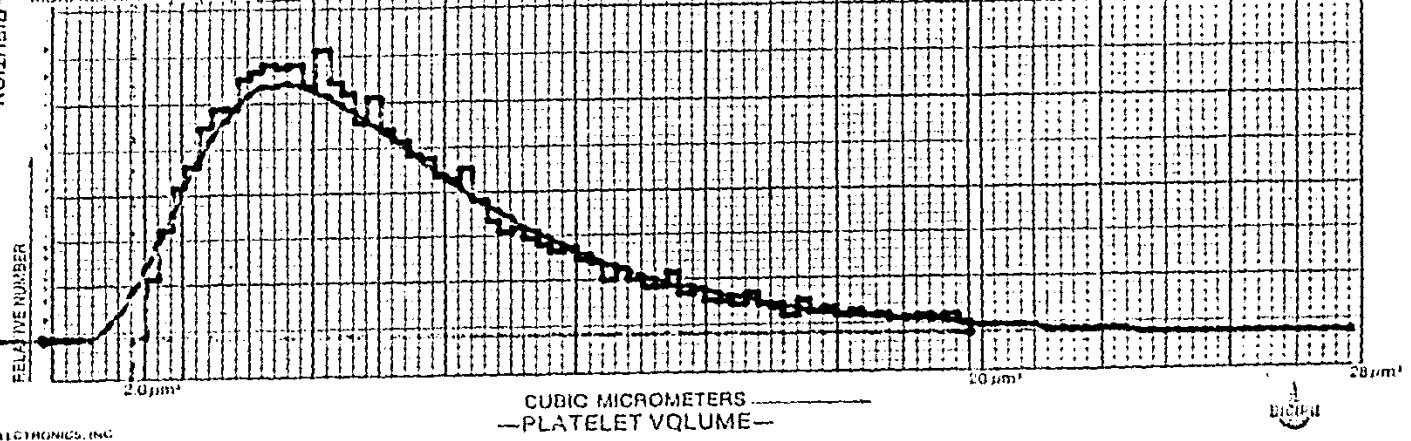
29	12	88	PAC No.	028
SA	COD OP		VALORES NORMALS	
6 2	LEUC	10 ⁹	M	78 ± 3
4 31	HPT	10 ¹²	M	54 ± 0.7
13 1	Hgb	g/dl	F	48 ± 0.6
39 8	Hct	%	M	38 ± 0.5
92 3	Hct	%	F	42 ± 0.5
30 4	HCM	g/dl	M	87 ± 7
33 0	HCM	g/dl	F	50 ± 9
10 2	PLAQ	10 ⁹	M	29 ± 2
300	PLAQ	10 ⁹	F	29 ± 2
280	PLAQ	10 ⁹	M	10 ± 15
9 3	PLAQ	10 ⁹	F	100 ± 0.791
15 4	PLAQ	10 ⁹	F	150 ± 9.796
	PLAQ	10 ⁹	F	1591 ± 76.12

Hct
VSG
OBS

FORMULA LEUCOCITARIA

HEMATOLOGIA 1 2 3 4

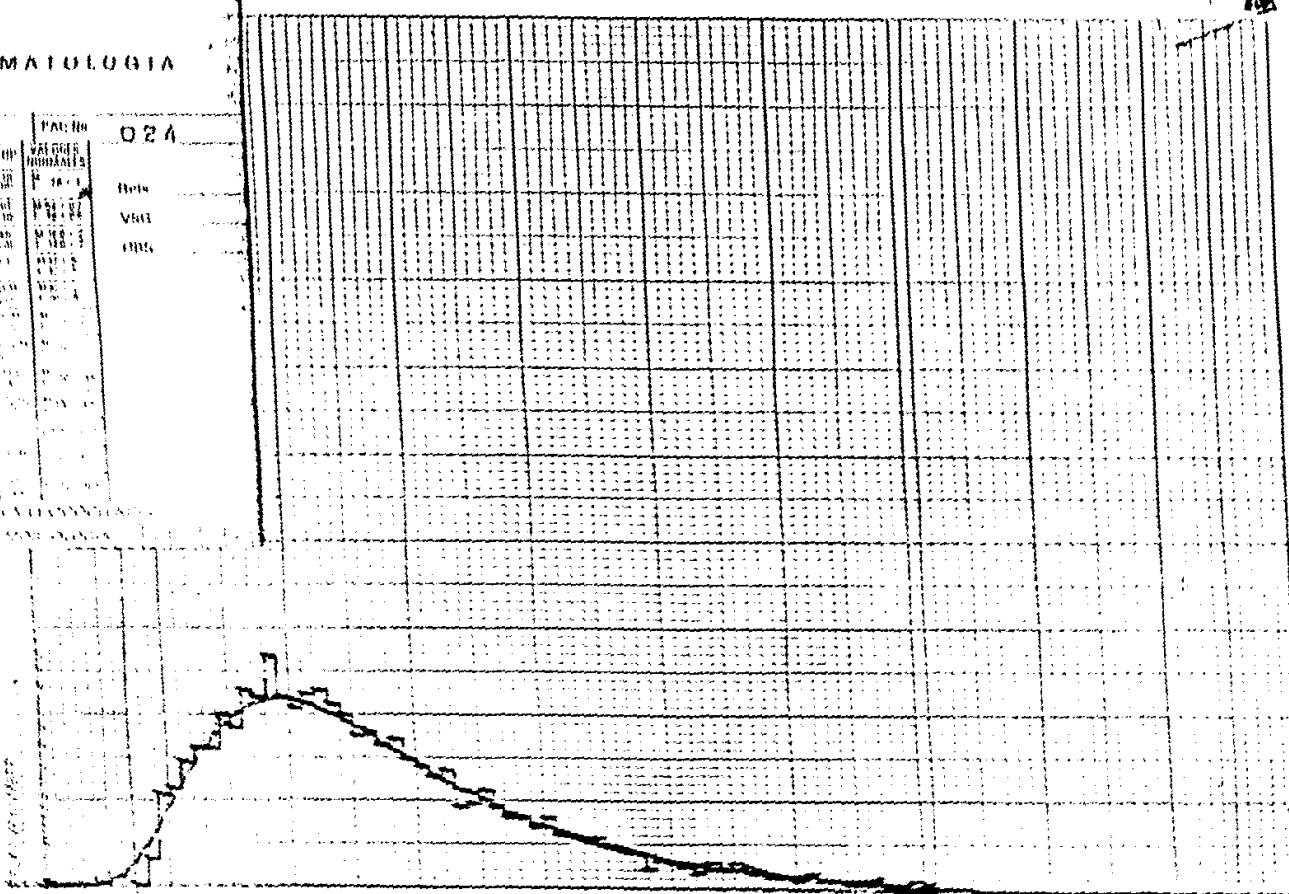
REBULTION
DATE
TECHNOLOGIST
SERIAL CONTROL



HEMATOLOGIA

09 171 89
 7 2
 4 95
 16 U
 46 1
 53 U
 32 4
 34 8
 10 9
 230
 220
 0 1
 14 0

PAC 10
 024
 Hb
 Vb
 Hct



CURR. MICROMETERS ———
 PLATELET VOLUME - - -

J



HEMATOLOGIA

09/01/89 PAC No 024

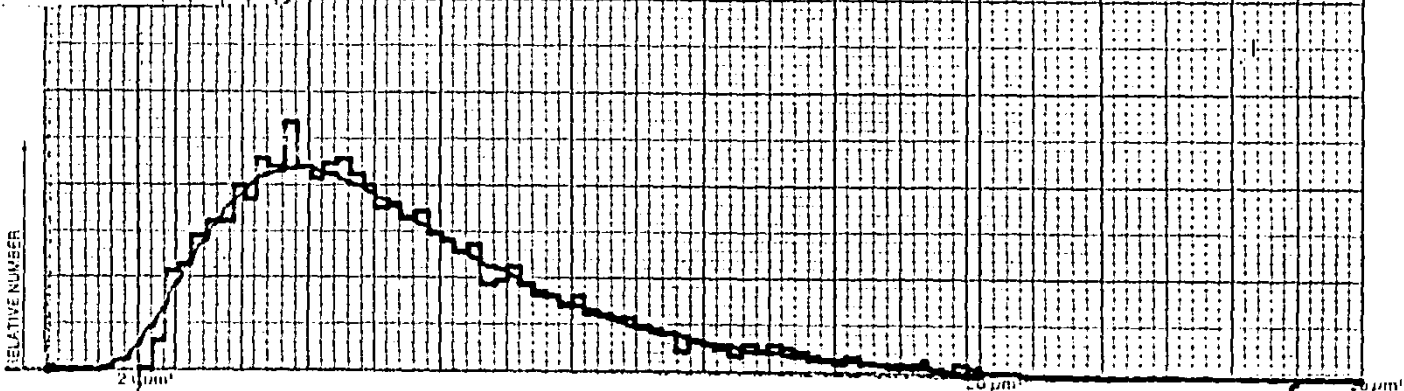
SA	COD OP	VALORES NORMALES
72	LEUC	M 78 - 3 F 48 - 106
495	HEM	M 54 - 07 F 48 - 06
160	HGB	M 160 - 2 F 140 - 7
461	HCT	M 47 - 5 F 42 - 5
930	VELM	M 87 - 7 F 91 - 9
324	PLM	M 29 - 7 F 15 - 7
348	PLM PL	M 10 - 15 F 10 - 15
109	PLM	M 10 - 15 F 10 - 15
239	PLM PL	M 10 - 15 F 10 - 15
220	PLM	M 10 - 15 F 10 - 15
91	PLM	M 10 - 15 F 10 - 15
149	PLM	M 10 - 15 F 10 - 15

Ruts _____
VSG _____
OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

RECEIVED
DATE
CHLOROLOGIST
SERIAL NO. CONTROL



118



HEMATOLOGIA

Control 12

04 / 01 / 89 PAC No 026

SA	COD OP	VALORES NORMALES
79	LEUC · 10 ⁹	M 76 - 3
380	HEM · 10 ¹²	M 54 - 07 F 48 - 06
116	Hgb g/dl	M 160 - 2 F 140 - 2
343	Hct %	M 47 - 5 F 42 - 5
904	VCM μm ³	M 87 - 7 F 90 - 9
305	HLM g/dl	M 29 - 2
337	CHCM g/dl	M 35 - 2
101	ABE %	M 10 - 15
288	PLAQ · 10 ⁹	M 130 - 400
227	Tct %	0.108 ± 0.291
78	VPM μm ³	0.250 ± 9.796
148	ADP μm ³	1394 ± 16.12

Rets _____
VSG _____
OBS _____

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

ANISOCITOSIS

RELATIVE NUMBER



CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—



C-12



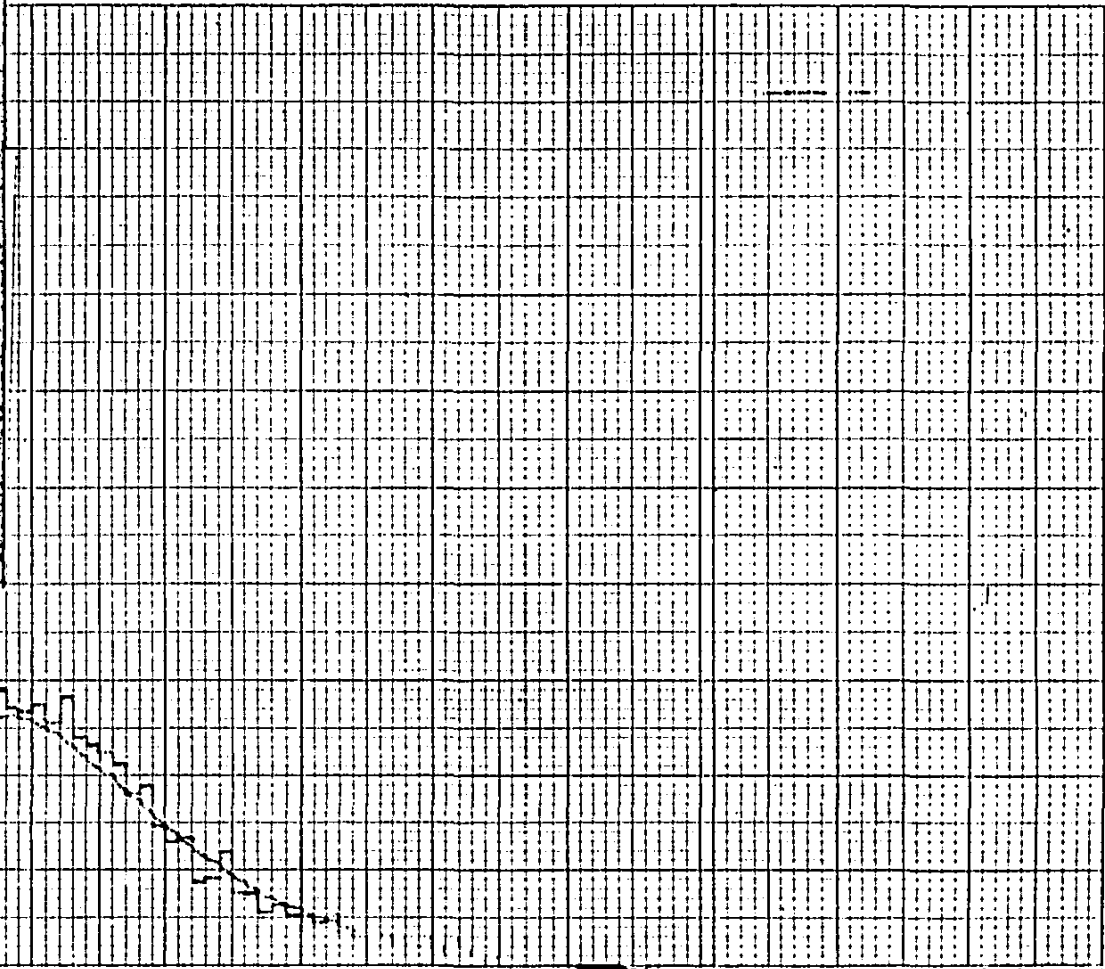
HEMATOLOGIA

PAC No		039	
54 01 85	VALORES NORMALES	Retos	
LEUC. / ^{mm} 3	M 78 ± 3	VSG	
HEM. / ^{mm} 3	M 54 ± 07	OBS	
PLA. / ^{mm} 3	F 48 ± 04		
HGB. / ^{mm} 3	M 160 ± 2		
HCT. %	F 44 ± 2		
VCM. μm	M 87 ± 7		
HEM. / ^{mm} 3	F 50 ± 9		
HEM. / ^{mm} 3	M 79 ± 2		
CHEM. / ^{mm} 3	M 25 ± 2		
ADL. %	M 10 ± 15		
PLA. / ^{mm} 3	M 130 - 400		
PLA. / ^{mm} 3	M 100 ± 0.291		
PLA. / ^{mm} 3	M 6.75 ± 9.756		
PLA. / ^{mm} 3	M 13.94 ± 16.17		

14 SIMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA		1	2	3	4
ANISOCITOSIS					

LABORATORIO	DATE
HEMATOLOGIST	RELATIVE NUMBER
CONTROL	



20 μm

CUBIC MICROMETERS
—PLATELET VOLUME—

20 μm

20 μm





90-2592

Control

Cont. (1-14)

2005 97
15-1-59

HEMATOLOGIA

19	01	89	PAC No.	012
SA	CUD OP	VALORES NORMALES		
5.7	HtC %	M 78 ± 3	Rtcs _____	
4.81	HtC - 10°	M 54 ± 0.7 F 48 ± 0.6	VSG _____	
15.7	Hgb g/dl	M 16.0 ± 2 F 14.0 ± 2	OHS _____	
46.2	Hct %	M 47 ± 5 F 42 ± 5		
96.0	VCM μm ³	M 87 ± 7 F 90 ± 5		
32.7	HCM f	M 29 ± 2		
34.1	CHCM g/dl	M 35 ± 2		
11.9	ADP %	M 10 ± 15		
201	PLAQ - 10 ⁹	M 130 - 400		
189	Tct %	0.108 ± 0.291		
9.4	SPM μm ³	6.258 ± 9.798		
15.0	ADP **	13.94 ± 16.12		

FORMULA LEUCOCITARIA

MORFOLOGIA 1 2 3 4

DATE _____
 ECHNOLOGIST _____
 SERIAL CONTROL _____
 DISTRIBUTION _____

