



ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación plaquetas-factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas tratados con quimioterapia

Platelet-epidermal growth factor association in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy

Susana Beatriz Oliu-Bosch¹ , Soraida Cándida Acosta-Brooks² , Lázaro Ibrahim Romero-García² , Ana Ibis Bosch-Nuñez³  

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina 1. Santiago de Cuba, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Hospital Provincial Saturnino Lora. Santiago de Cuba, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Estomatología. Santiago de Cuba, Cuba.

Recibido: 9 de septiembre de 2021

Aceptado: 22 de abril de 2022

Publicado: 30 de junio de 2022

Citar como: Oliu-Bosch SB, Acosta-Brooks SC, Romero-García LI, Bosch-Nuñez AI. Asociación plaquetas-factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas tratados con quimioterapia. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(3): e5265. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5265>

RESUMEN

Introducción: la concentración plasmática del factor de crecimiento epidérmico pudiera encontrarse alterada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y trombocitopenia/trombocitosis por quimioterapia.

Objetivo: determinar la asociación existente entre la concentración plasmática plaquetaria y la concentración plasmática de factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con quimioterapia, entre marzo de 2019 y febrero de 2020 en el Hospital Provincial Saturnino Lora.

Métodos: se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el Hospital Provincial Saturnino Lora, provincia Santiago de Cuba, Cuba, entre marzo de 2019 y febrero de 2020. El universo estuvo constituido por 54 pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas tratados con quimioterapia. Por muestreo probabilístico aleatorio simple se seleccionó una muestra de 12 pacientes. Se midieron las variables: concentración plasmática plaquetaria (pre y post-quimioterapia), concentración plasmática de factor de crecimiento epidérmico (pre y post-quimioterapia), y modificación de la concentración plasmática de factor de crecimiento epidérmico (castración, no castración). Para el procesamiento de los datos se empleó el test estadístico T student y la correlación lineal de Pearson, así como la media y desviación estándar como medidas de resumen y dispersión, respectivamente.

Resultados: entre las concentraciones plasmáticas plaquetaria y del factor de crecimiento epidérmico se halló una relación lineal de -0,37 previo a la quimioterapia y de -0,51, posterior a esta; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Conclusiones: se concluye que la modificación de la concentración plasmática del factor de crecimiento epidérmico no guarda relación aparente con la modificación plasmática plaquetaria, con posible relación espuria, dada por la quimioterapia.

Palabras clave: Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas; Quimioterapia; Plaquetas; Factor de Crecimiento Epidérmico; Trombocitopenia; Trombocitosis.

ABSTRACT

Introduction: the plasma concentration of epidermal growth factor may be altered in patients with non-small cell lung cancer and thrombocytopenia/thrombocytosis due to chemotherapy.

Objective: to determine the association between platelet plasma concentration and epidermal growth factor plasma concentration in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy between March 2019 and February 2020 at Saturnino Lora Provincial Hospital.

Methods: a cross-sectional, descriptive and observational study was conducted at Saturnino Lora Provincial Hospital, Santiago de Cuba province, Cuba, between March 2019 and February 2020. The target group comprised 54 patients diagnosed with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. A sample of 12 patients was chosen by simple probability-random sampling: platelet plasma concentration (pre- and post-chemotherapy), epidermal growth factor plasma concentration (pre- and post-chemotherapy), and modification of epidermal growth factor plasma concentration (castration, non-castration) were measured. For data processing, the statistical T-student test and Pearson's linear correlation were applied, as well as the mean and standard deviation as summary and dispersion measures, respectively.

Results: a linear relationship of -0.37 before chemotherapy and -0.51 after the chemotherapy was found between platelet and epidermal growth factor plasma concentrations; no statistically significant differences were found.

Conclusions: it is concluded that the modification of the plasma concentration of epidermal growth factor has no apparent relationship with the platelet plasma modification, with possible spurious relationship, given by chemotherapy.

Keywords: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Drug Therapy; Blood Platelets; Epidermal Growth Factor; Thrombocytopenia; Thrombocytosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un problema sanitario importante a escala mundial tanto por su alta frecuencia como por su agresividad. Es el segundo cáncer más común que afecta tanto a hombres como a mujeres.⁽¹⁾

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), este tipo de cáncer ocasiona anualmente 1,6 millones de muertes en el todo el orbe, cifra que se estima se incrementa en los próximos años debido al auge de hábitos tóxicos como el tabaquismo, a pesar de las campañas publicitarias y la educación sanitaria a la población.⁽²⁾

En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud en su edición 2019, la tasa de mortalidad por tipo de cáncer más elevada en ambos sexos, corresponde a los tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón, el cual reporta 5 626 defunciones en 2019 por esta causa, con una tasa de 50,1 por 100 000 habitantes.⁽³⁾ Por esto, el diagnóstico temprano y seguimiento médico de los pacientes con este tipo de cáncer constituyen una prioridad muy discutida en diferentes niveles de asistencia.⁽⁴⁾

La OMS, basada en su biología, tratamiento y pronóstico, divide el cáncer de pulmón en dos grandes grupos: cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer microcítico y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); este último es el más frecuente.⁽⁵⁾

En el CPCNP se encuentra ampliamente sobre expresado el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, siglas del inglés *Epidermal Growth Factor*), péptido que promueve funciones como: angiogénesis, crecimiento, proliferación y diferenciación celular, a través de la unión con su receptor (EGF-R).^(6,7) El conocimiento acerca del EGF permite suponer que su cuantificación en suero pudiera resultar interesante para monitorear la respuesta al tratamiento oncoespecífico,⁽⁸⁾ (inhibición directa del receptor con anticuerpos monoclonales específicos y vacunas terapéuticas basadas en la privación del ligando, como el Nimotuzumab -CIMAher®- y CIMAvax-EGF®, respectivamente).^(9,10)

Ahora bien, en pacientes con CPCNP, sobre todo en aquellos tratados con quimioterapia, resulta indispensable el control de la concentración plasmática plaquetaria, puesto que su modificación (trombocitopenia/trombocitosis) podría acarrear serias complicaciones de la mano del propio tumor o del tratamiento en sí.

Es conocido que los quimioterápicos actúan a nivel de las diferentes fases del ciclo celular y provocan destrucción, con la consiguiente toxicidad sistémica en el organismo de los pacientes.⁽¹¹⁾ La mayoría producen la disminución de las células sanguíneas, al actuar sobre la maduración y proliferación de sus células precursoras. La trombocitopenia constituye un efecto tóxico precoz por su presentación en un plazo de días a semanas tras la aplicación de la quimioterapia.⁽¹²⁾

En contraparte, la trombocitosis supone riesgos tangibles como: trombosis venosa, tromboembolismo pulmonar y otros pocos conocidos como la progresión tumoral primaria y metastásica, sustentado en las funciones de los factores de crecimiento (proteínas proangiogénicas que incluyen al EGF,⁽¹³⁾) almacenados en los organelos citoplasmáticos de las plaquetas, específicamente en sus gránulos alfa, y que posteriormente se liberan hacia el exterior durante los procesos de reparación tisular.⁽¹⁴⁾

Los elementos teóricos antes expuestos conducen a pensar que, en pacientes con CPCNP tratados con quimioterapia, la concentración plasmática de EGF pudiera encontrarse alterada en estados de trombocitopenia/trombocitosis, en caso de existir correlación plaquetas-EGF. Además, al tener en cuenta que la concentración plasmática de EGF determina la selección del inmunoterápico por parte del facultativo, se impone la necesidad de explorar a las plaquetas como posibles elementos disociadores de la misma.

De todo lo anterior se deriva el presente trabajo que tiene como **objetivo**, determinar la asociación existente entre la concentración plasmática plaquetaria y la concentración plasmática de factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con quimioterapia, entre marzo de 2019 y febrero de 2020 en el Hospital Provincial Saturnino Lora.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en el Hospital Provincial Saturnino Lora, provincia Santiago de Cuba, Cuba, entre marzo de 2019 y febrero de 2020. El universo estuvo constituido por 54 pacientes con diagnóstico de CPCNP tratados con quimioterapia, atendidos en el Departamento de Ensayos Clínicos del centro docente asistencial antes mencionado y que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión: paciente con tratamiento inicial exclusivo con quimioterapia y determinación de la concentración plasmática de EGF en dos momentos (pre-quimioterapia y post-quimioterapia).

Criterios de exclusión: pacientes Unfit (no aptos, $IK < 50$); radioterapia del tumor pulmonar previa o concomitante con la quimioterapia; cirugía previa del tumor pulmonar.

Por muestreo probabilístico aleatorio simple se seleccionó una muestra de 12 pacientes. Para cumplir con el objetivo trazado se midieron las variables: concentración plasmática plaquetaria pre y post-quimioterapia (según Soto Matos,⁽¹⁵⁾), concentración plasmática de factor de crecimiento epidérmico pre y post-quimioterapia, y modificación de la concentración plasmática del factor de crecimiento epidérmico (castración, no castración). Esta última se determinó al hallar la diferencia entre la concentración plasmática de EGF pre y post-quimioterapia, se consideró castración a la disminución de dicha concentración.

Se emplearon métodos teóricos (análisis y síntesis e inducción y deducción), empíricos (revisión documental -historias clínicas, protocolos de seguimiento, publicaciones científicas nacionales y extranjeras sobre la temática desde una perspectiva actual) y estadísticos (test T student y la correlación lineal de Pearson, así como la media y desviación estándar como medidas de resumen y dispersión, respectivamente).

Se cumplió con los principios de la ética médica y los aspectos establecidos en la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

En el estudio se encontró que, la concentración plasmática plaquetaria pre y post-quimioterapia (PLQ1 y PLQ2, respectivamente), no sufrió modificaciones estadísticamente significativas ($p=0,69$); dado que, la media del recuento plaquetario previo a la quimioterapia fue de $280,2 \times 10^9/L$ (S: 95,02), con valor mínimo y máximo de 170 y $500 \times 10^9/L$, respectivamente; y posterior a la quimioterapia de $297,4 \times 10^9/L$ (S: 93,92), con valor mínimo y máximo de 190 y $480 \times 10^9/L$, respectivamente. Todas las cifras alteradas estuvieron por encima del valor de referencia. (Fig. 1)

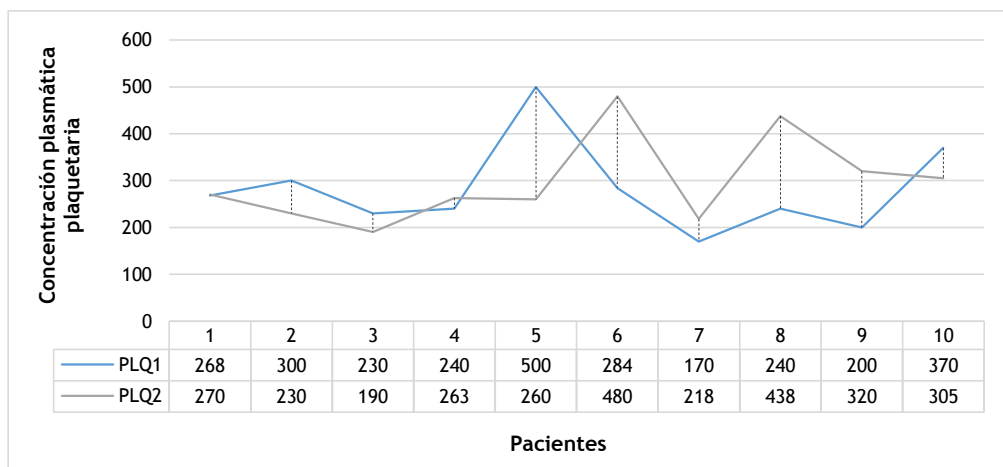


Fig. 1 Concentración plasmática plaquetaria pre y post-quimioterapia en la muestra estudiada. Hospital Provincial Saturnino Lora, provincia Santiago de Cuba. 2019-2020.

Al analizar la concentración plasmática de EGF pre y post-quimioterapia (EGF1 y EGF2, respectivamente), se evidenció que la media previa a la quimioterapia fue de 484 pg/mL (S: 267), con valor mínimo y máximo de 67 y 851 pg/mL, respectivamente, y posterior a la quimioterapia, de 565 pg/mL (S: 530), con valor mínimo y máximo de 49 y 1850 pg/mL, respectivamente. Pese a la gran heterogeneidad de los resultados, tras la aplicación del test estadístico T student (muestras pareadas), se constató que dichos valores no sufrieron modificaciones estadísticamente significativas: $t(12) = 2,20$; $p = 0,73$.

Asimismo, el 25,0 % (3) de los pacientes presentó concentraciones plasmáticas de EGF por encima del valor de referencia tras la aplicación de la quimioterapia. Por otro lado, el total de pacientes que castraron y no castraron EGF durante el tratamiento con quimioterapia fue de seis para ambos grupos, con medias y desviaciones estándar de 315 pg/mL (S: 289,55) y 430,33 pg/mL (S: 513,44), respectivamente. (Fig. 2)

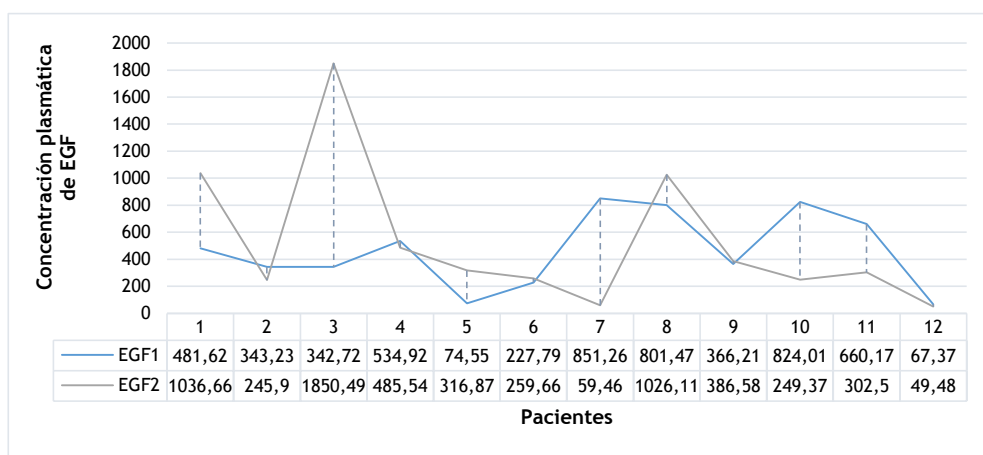


Fig. 2 Concentración plasmática de EGF pre y post-quimioterapia en la muestra estudiada

La nube de puntos reflejada en el plano cartesiano correspondiente a la concentración plasmática plaquetaria y de EGF pre-quimioterapia, resultó susceptible de aplicación del coeficiente de correlación lineal de Pearson, este último arrojó una relación inversa tan solo de $-0,37$, con un coeficiente de determinación entre ambas variables de $0,14$. (Fig. 3)

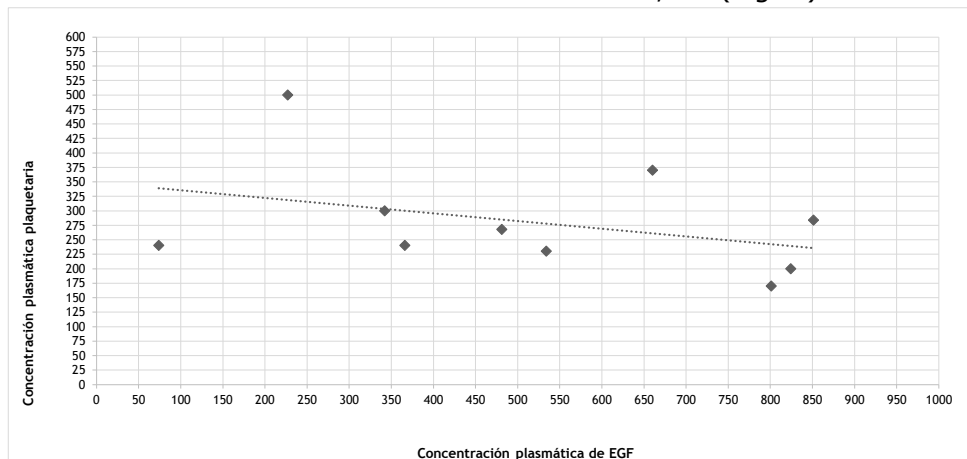


Fig. 3 Concentración plasmática plaquetaria y de EGF pre-quimioterapia

Se observó que, tras la aplicación de la quimioterapia se acrecentó la covariación entre los valores plasmáticos plaquetario y de EGF, con un $-0,51$ de coeficiente de Pearson y, por consiguiente, un coeficiente de determinación del $0,26$. (Fig. 4)

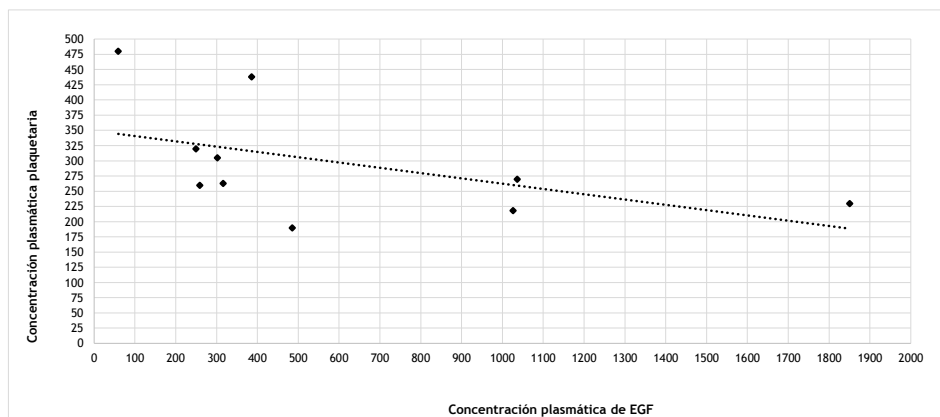


Fig. 4 Concentración plasmática plaquetaria y de EGF post-quimioterapia

DISCUSIÓN

Al analizar las medias y desviaciones estándar de los recuentos plaquetarios de los pacientes, se observó que los resultados obtenidos son similares a los reportados por Agustino et al.,⁽¹⁶⁾ aunque, en el citado estudio dichos valores ($226 \times 10^9/L$, $S:46$), fueron obtenidos en una población aparentemente sana.

Con relación al papel de la quimioterapia en la modificación de las concentraciones plasmáticas plaquetarias, difiere de lo publicado por Blasco et al.,⁽¹²⁾ al plantear que la mayoría de quimioterápicos empleados producen la disminución de las células sanguíneas, al actuar sobre la maduración y proliferación de sus células precursoras. Esta discrepancia, pudiese estar relacionada con lo planteado más adelante en su estudio respecto al tiempo y duración de la mielosupresión, que según la autora depende, no solo del esquema quimioterápico (fármacos, dosis, duración, vía de administración) sino también del paciente (edad, estado nutricional, funcionamiento de la médula, tratamientos previos), elementos no contemplados en el presente estudio.

El hecho de que todas las cifras alteradas estuvieran por encima del valor de referencia, se corresponde con lo citado por López,⁽¹⁷⁾ quien explica que las neoplasias suelen ir acompañadas de trombocitosis y que, un tumor en desarrollo promueve activamente la estimulación de las plaquetas sanguíneas y su activación.

Resulta contradictorio que las cifras elevadas de EGF fueran registradas posterior a la quimioterapia, pues esta molécula está contenida en las plaquetas, las que tienden a disminuir en este periodo, puesto que los quimioterápicos no actúan exclusivamente sobre la célula tumoral; al actuar sobre los distintos mecanismos de la división celular afectan también a las células sanas, especialmente a las que tiene una gran capacidad de replicación o renovación, por lo que las células hematopoyéticas (células progenitoras de las células sanguíneas) son localizadas en la médula ósea, las más expuestas a esta destrucción, efecto que se conoce como mielosupresión.⁽¹²⁾

En opinión de los autores, el fenómeno antes descrito pudiese estar relacionado con dos variantes: la primera que durante la fase de recuperación del organismo, posterior a la administración de los quimioterápicos, las células con alto poder mitótico, pudiesen desplegar una enérgica respuesta dada por el aumento en la liberación de sus factores de crecimiento y así lograr la reposición del tejido dañado; la segunda, que el valor plasmático de EGF esté más relacionado con la actividad plaquetaria que con el conteo plaquetario en sí, y fuesen las plaquetas las responsables de la liberación de sus factores de crecimiento durante el proceso de reparación tisular; lo que coincide con lo citado por Gámez Pérez et al.,⁽¹⁴⁾ en relación a que las plaquetas juegan un papel fundamental en la reparación y regeneración de los tejidos y de las estructuras dañadas.

Con respecto a la correlación entre la concentración plasmática plaquetaria y de EGF previo a la administración de la quimioterapia, se dedujo que la modificación del valor de EGF solo está determinada en un 14,0 % por la del valor plaquetario, el 86,0 % restante se debe a otras variables no contempladas en el estudio, tal cual cita Pereda Meira et al.,⁽⁸⁾ al referirse a las hormonas lactogénicas, como la prolactina y los glucocorticoides, las hormonas tiroideas y del crecimiento, como posibles elementos disociadores del EGF.

Tras la aplicación de la quimioterapia, se acrecentó de manera discreta la covariación entre la concentración plasmática plaquetaria y de EGF, a pesar de esto, los resultados concuerdan con los obtenidos por Pereda Meira et al.,⁽⁸⁾ quien expone que, aunque las plaquetas son necesarias para la liberación del EGF, existe poca correlación entre este y el contenido plaquetario.

Se concluye que la modificación de la concentración plasmática del factor de crecimiento epidérmico no guarda relación aparente con la modificación plasmática plaquetaria, aunque no se descarta del todo su influencia dado el tamaño muestral. Se presume una posible relación espuria entre ambas variables, cuya dependencia estaría dada por el tratamiento con quimioterapia; no obstante, sería pertinente evaluar la implicación de la actividad plaquetaria en las modificaciones de los valores plasmáticos de EGF.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de Autoría

SBOB: se encargó de la conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

SCAB: se encargó de la conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

LIRG: participó en la conceptualización, investigación, redacción - borrador original.

AIBN: participó en la conceptualización, redacción - borrador original

Todos los autores aprobaron la versión final del artículo

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5265

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Cancer Society. Cáncer de pulmón no microcítico [Internet]. 2019 [citado 10/06/2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html>
2. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Cáncer de pulmón, tráquea y bronquios. Tratamiento y Factores de riesgo. Bibliomed [Internet]. 2019 Mar [citado 08/06/2021]; 26(3): 2-13. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2019/03/bibliomed-marzo-2019.pdf>
3. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2019 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2020 [citado 08/06/2021]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%c3%b3nico-Espa%c3%b1ol-2019-ed-2020.pdf>
4. Columbié Regüeiferos JC, Rosales Calas M, Torres Puentes S, Veranes García M, Quintero Salcedo S. Uso de la vacuna CIMavax-EGF® como práctica médica habitual. MEDISAN [Internet]. 2019 [citado 13/05/2021]; 23(2). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2323>

5. Valdés Torres A, Torres Nodarse MI, Rodríguez Guevara H. Evaluación del perfil de seguridad del racotumomab y nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2018 Dic [citado 08/06/2021]; 20(3): 1-12. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v20n3/1608-8921-gme-20-03-1.pdf>
6. González Palomo A, Carr Pérez A, León Monzón K, Blanco R, López Medinilla A. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y el N-glicolil GM3 y su contribución a la progresión tumoral. Bases para una inmunoterapia combinada. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2019 [citado 15/04/2022]; 9(3): e-716. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/716>
7. Korpela SP, Hinz TK, Oweida A, Kim J, Calhoun J, Ferris R, et al. Role of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced interferon pathway signaling in the head and neck squamous cell carcinoma therapeutic response. *J Transl Med* [Internet]. 2021 [citado 21/08/2021]; 19(43). Disponible en: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12967-021-02706-8.pdf>.
8. Pereda Meira CM, García Figueredo I, Domínguez Ayerbe A. El precursor del factor de crecimiento epidérmico. Perspectivas de su utilización como marcador tumoral. *Rev cubana med* [Internet]. 2004 Feb [citado 12/06/2021]; 43(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v43n1/med10104.pdf>
9. Camacho Sosa K, Santiesteban Álvarez E, Herrera Suárez A, Carreño Rolando I. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas. Junio 2019. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2019 [citado 15/04/2022]; 41(5): 1300-1309. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3383>
10. Herrera Suárez D, Carreño Rolando I, Camacho Sosa D, Morales Fuentes D. La inmunoterapia una alternativa terapéutica en ancianos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2019 [citado 15/04/2022]; 41(5): 1217-1219. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3234>
11. Camacho Sosa K, Martí Coruña M, Ferreira Moreno V, García Soto J, Alonso Lemus L, Carreño Rolando I. Eficacia de la tomografía en el seguimiento del cáncer de pulmón tratado con inmunoterapia cubana. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2022 [citado 15/04/2022]; 44(2): 1-10. Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4685>
12. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. SEOM Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. 2019 Dic [05/06/2021]. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>
13. Maneyro AJ. Trombosis asociada a cáncer (TAC). Nuevos desafíos para el hematólogo. *Hematología* [Internet]. 2019 Oct [citado 15/04/2022]; 23(Numero extraordinario): 320-324. Disponible en: <http://docplayer.es/162184590-Trombosis-asociada-a-cancer-tac-nuevos-desafios-para-el-hematologo.html>
14. Gámez Pérez A, Rodríguez Orta CA, Arteaga Báez JM, Díaz Rodríguez DR, Concepción León A, Ricardo Sosa, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tóxico de úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc* [Internet]. 2015 Dic [citado 06/06/2021]; 16(2): 164-174. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n2/ang05215.pdf>

-
15. Soto Matos J. Intervalos de Referencia, Hematología y Hemostasia [Internet]. Infomed; s/a [citado 06/06/2021]. Disponible en <https://www.sld.cu/uvs/patologiaclinica/temas.php?idv=14631>
16. Agustino AM, Piqueras R, Pérez M, García de Rojas P, Jaqueti J, Navarro F. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en una población sana. Rev Diagn Biol [Internet]. 2002 Jun [citado 21/06/2021]; 51(2): 51-53. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000200002
17. López González F. Rol de las plaquetas en el desarrollo y progresión del cáncer gástrico. [Tesis]. Chile: Universidad de Talca; 2018 [citado 21/06/2021]. Disponible en: <http://dspace.otalca.cl/bitstream/1950/11696/5/20180145.pdf>