



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 NÚCLEO BOLÍVAR
 ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
 "Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
 COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TG-2024-08-18

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. IVAN AMAYA Prof. IGNACIO RODRIGUEZ y Prof. NAIR SERRANO, Reunidos en:

Comun de mortajón
 a la hora: 8:30

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

HALLAZGOS MICROSCÓPICOS SUGESTIVOS DE GENOTOXICIDAD CELULAR EN LA MUCOSA ORAL ASOCIADA AL HÁBITO TABÁQUICO EN ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD UDO - BOLÍVAR. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR

Del Bachiller **BLANCO GUERRA LUIS VALENTINO** C.I.: 27730323, como requisito parcial para optar al Título de Licenciatura en Bioanálisis en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	-------------------------------------

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 10 días del mes de Julio de 2024

Prof. IVAN AMAYA
 Miembro Tutor

[Signature]
 Prof. IGNACIO RODRIGUEZ
 Miembro Principal

[Signature]
 Prof. NAIR SERRANO
 Miembro Principal

[Signature]
 Prof. IVÁN AMAYA RODRIGUEZ
 Coordinador Comisión Trabajos de Grado

ORIGINAL TESISTA





UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 NÚCLEO BOLIVAR
 ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
 "Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
 COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TG-2024-08-18

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. IVAN AMAYA Prof. IGNACIO RODRIGUEZ y Prof. NAIR SERRANO, Reunidos en:

a la hora: 8:30pm Comun de Anapre

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

HALLAZGOS MICROSCÓPICOS SUGESTIVOS DE GENOTOXICIDAD CELULAR EN LA MUCOSA ORAL ASOCIADA AL HÁBITO TABÁQUICO EN ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD UDO - BOLIVAR. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLIVAR

Del Bachiller CAÑIZALEZ TERÁN CÉSAR DANIEL C.I.: 27902285, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	-------------------------------------

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 10 días del mes de Julio de 2024

Prof. IVAN AMAYA
 Miembro Tutor

Prof. IGNACIO RODRIGUEZ
 Miembro Principal

Prof. NAIR SERRANO
 Miembro Principal

Prof. IVAN AMAYA RODRIGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado

ORIGINAL TESISTA



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS

Avenida José Méndez c/c Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar-Venezuela.
 EMAIL: trabajodegradoudosaludbolivar@gmail.com



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco BattistiniCasalta”
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA Y MICROBIOLOGIA

**HALLAZGOS MICROSCÓPICOS SUGESTIVOS DE
GENOTOXICIDAD CELULAR EN LA MUCOSA ORAL ASOCIADA AL
HÁBITO TABÁQUICO EN ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE CIENCIAS
DE LA SALUD UDO - BOLIVAR. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLIVAR**

Tutor académico:
Prof.: Iván Amaya

Trabajo de Grado Presentado por:
Br: Blanco Guerra Luis Valentino
C.I: 27.730.323
Br: Cañizalez Terán César Daniel
C.I: 27.902.285

Como requisito parcial para optar por el título de Licenciatura en Bioanálisis

Ciudad Bolívar, Julio 2024

ÍNDICE

ÍNDICE.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
DEDICATORIA	vii
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	18
Objetivo general	18
Objetivos específicos.....	18
METODOLOGÍA.....	19
Diseño de la investigación.....	19
Población	19
Muestra	19
Recolección de datos	20
Procedimiento.....	20
Procedimiento de toma de muestra.....	20
RESULTADOS	23
Tabla 1	25
Tabla 2	26
Tabla 3	27
Tabla 4	28
Tabla 5	29
Tabla 6	30
Tabla 7	31
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, queremos darle gracias a Dios, por ser la inspiración y nuestro guía; y darnos esa fuerza para continuar en este camino de obtener uno de los anhelos más deseados.

A nuestros padres, por darnos ese amor y apoyo incondicional desde el principio.

A nuestros hermanos, amigos y familiares más cercanos que nos brindaron de sus fuerzas y palabras de aliento y motivación para poder seguir siempre con la frente en alto.

A nuestro tutor, el Lcdo. Ivan Amaya por su dedicación y paciencia para llevar a cabo este trabajo de investigación, y además le damos las gracias porque nos enseñó lo increíble que es investigar y llegar más allá.

Al Lcdo. Cruz González, por estar allí presente para cualquier consulta y aconsejarnos y también por ayudarnos a realizar este trabajo.

Asimismo, agradecemos también al profesor y Lcdo. German Guzmán que nos dio su apoyo para llevar a cabo la parte experimental de este trabajo de investigación.

Le damos las gracias principalmente a la casa más alta la cual es la Universidad de Oriente, por darnos esa oportunidad de poder formarnos como profesionales y poder seguir creciendo a nivel académico y a nivel de persona.

A todas aquellas personas que de una u otra forma colaboraron con nosotros en la realización de este proyecto, y que también se ganaron ese cariño y amistad en este largo camino y nos sentimos felices y orgullosos de llamarlos amigos de verdad (Mariangela Amaris, Leorge Andarcia, Oswaldo Nuñez, María D'Arthenay, Carlos Tineo, Isabella Pernia, Diego Chaparro, Marianha López) por brindarnos su apoyo para llevar a cabo este trabajo y por supuesto también de la misma carrera, y nos emociona y enorgullece mucho el saber que pronto pasaremos de llamarlos compañeros a colegas.

Luis V. Blanco G

Cesar D. Cañizalez T.

DEDICATORIA

Quiero agradecer primeramente a Dios y a la Virgen por bendecirme y guiarme en mi camino para la realización de este trabajo de grado.

Asimismo, quiero agradecer a mis padres Freddy Blanco e Hilda Guerra, y mi hermano Luis Antonio por su apoyo incondicional y sus palabras de aliento para poder seguir adelante.

A mis profesores, entre ellos el licenciado Iván Amaya por su paciencia para explicar, y el licenciado Cruz González, más que un profesor es un amigo que nos apoyó incondicionalmente en el proceso.

A mis amigos, entre ellos mi compañero de tesis Cesar Cañizalez que durante años estuvimos juntos durante el proceso de aprendizaje de la carrera y Onielis Nicholson, sus consejos a la hora de estudiar fueron únicos.

A mis abuelos, que en donde quiera que estén, se que estarían orgullosos de mis logros.

Y por ultimo y no menos importante, a mi compañera de vida Isabella Pernia, ya que a pesar de todo me ha demostrado su apoyo durante toda la carrera de manera incondicional.

Luis V. Blanco G

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de Tesis a Dios y la Virgen en primer lugar por guiarme y bendecirme siempre y darme fuerzas para continuar en este largo camino y cuidar mis pasos; primordialmente también dedico este trabajo a mis padres Henri Cañizalez y Bertha Teran, quienes han sido mi pilar y mi más grande apoyo desde el principio.

A mis hermanos Rosmary Cañizalez, Nohelis Cañizales y Henri Augusto Cañizalez quienes me han dado su apoyo y amor desde el día uno y me han motivado a seguir adelante y a superarme cada día.

A mi tutor, el Lcdo. Iván Amaya, que además de ser un gran Bioanalista es una excelente persona, y por enseñarnos lo increíble que es investigar y que podemos llegar más allá a través de un microscopio.

Al Lcdo. Cruz González, que además de ser un profesor y padrino de promoción lo considero un amigo, que estuvo pendiente de nuestro trabajo y nos aconsejaba que hacer y que no hacer.

A mi compañero de tesis, Luis Blanco que este trabajo y logro es tanto mío como tuyo, desde que empezamos esta carrera hemos estado dándonos ese apoyo mutuo y ahora estamos a un paso de lograr ese objetivo por el que tanto.

A esos amigos que me regalo la UDO que los considero como parte de mi familia entre ellos (Andrea Cachutt, Miguel Barrios, Daniel Barreto, Cainely Cruz, Maria E. Navarrete, Nelson Rivas.) que desde el día uno cruzamos juntos las puertas de Básico y nos imaginamos como seria en unos años.

Paso el tiempo, vivimos, creamos y guardamos en nuestros corazones momentos y experiencias a lo largo de esta travesía, que todavía continua pero que ahora podemos ver la luz de la meta a tan solo unos meses.

César D. Cañizalez T.

**HALLAZGOS MICROSCÓPICOS SUGESTIVOS DE
GENOTOXICIDAD CELULAR EN LA MUCOSA ORAL ASOCIADA AL
HÁBITO TABÁQUICO EN ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE CIENCIAS
DE LA SALUD UDO - BOLIVAR. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLIVAR**

RESUMEN

Se sabe que uno de los factores que producen hallazgos genotóxicos es el uso de los cigarrillos tanto convencionales como electrónicos. Los métodos utilizados en la evaluación de este riesgo frecuentemente son costosos, complicados e invasivos. Ante este panorama, la técnica de micronúcleos y anormalidades nucleares en mucosa bucal, que consiste en observar al microscopio la morfología de las células epiteliales superficiales después de su toma, fijación y tinción, ofrece una oportunidad en el monitoreo del daño genético en las poblaciones con alto riesgo laboral por la exposición a agentes genotóxicos. La prueba es rápida, sencilla, económica, mínimamente invasiva, relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes; además, no es necesaria la utilización de un cultivo celular, por lo que podría ser utilizada en el diagnóstico precoz del daño genotóxico derivado de la exposición laboral o como prueba para monitorizar los efectos benéficos producidos por cambios en el estilo de vida o el efecto de algún medicamento en diversas patologías; por eso se realizó esta investigación con el fin de demostrar la presencia de hallazgos genotóxicos en células epiteliales de la mucosa oral en estudiantes de la Escuela de ciencias de la salud UDO-Bolívar. La recolección de las muestras se llevó a cabo en dos días, donde en un día fueron 24 y en el otro fueron 12 para un total de 34 muestras; donde de esas 34 muestras, 19 son de participantes fumadores y las otras 18 son de participantes no fumadores. Se consideró como fumador, a todos aquellos estudiantes que fumen al menos un cigarrillo a la semana de manera continua los últimos 6 meses. Por hallazgos de genotoxicidad sugestivo, se destacó que el 83.33% (n=15/19) presentaron genotoxicidad, mientras que solo 27.78% (n=5/18) presentaron genotoxicidad del grupo de los no fumadores.

Palabras Clave: Genotoxicidad, Micronúcleos, Anormalidades Nucleares, Mucosa Bucal.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la integridad genética de la población humana se ha visto comprometida por la gran actividad industrial, que provoca la exposición a productos químicos y agentes genotóxicos. Además, existen otros factores capaces de influir en la integridad cromosómica tales como el estilo de vida, los cambios climáticos (debido al progresivo debilitamiento de la capa de ozono), los tratamientos médicos, algunos polimorfismos genéticos, etc. Es importante, por todo ello, determinar qué se conoce como un nivel “aceptable” de daño genético en una población concreta, realizar ensayos de genotoxicidad de manera rutinaria y monitorizar aquellos individuos que, por su ocupación laboral o estilo de vida, se encuentran más expuestos o con mayor riesgo de sufrir alteraciones capaces de modificar su estabilidad genética. (Patiño y Zalacain, 2005).

La genotoxicidad es la capacidad relativa de un agente de ocasionar daño en el material genético, originando efectos biológicos adversos. El daño inducido en el “material genético” incluye no sólo al ADN, sino también a todos aquellos componentes celulares que se encuentran relacionados con la funcionalidad y comportamiento de los cromosomas dentro de la célula. Los agentes capaces de ocasionar toxicidad genética son llamados genotóxicos o xenobióticos y se clasifican en tres categorías de acuerdo con su origen: químicos, físicos y biológicos. La acción o capacidad de inducir daño de estos xenobióticos está influida por la dosis recibida y el tiempo o vía de exposición, junto a la constitución genética del individuo que puede definir una susceptibilidad propia o particular (Abrevaya, 2008).

La genotoxicidad puede ser definida como un efecto específico adverso en el genoma de células vivas que durante la duplicación, puede estar expresada como un evento mutagénico o carcinogénico (Carvallo, 2007).

Los agentes genotóxicos son agentes químicos, físicos o biológicos capaces de modificar el material hereditario de las células vivas, como se sabe los cambios genéticos están asociados con efectos adversos a la salud humana, estos incluyen mutaciones genéticas, reordenamientos y aberraciones cromosómicas (AC). Son aquellos que afectan a los ácidos nucleicos y alteran sus funciones. Estas agentes pueden unirse directamente al ADN o pueden llevar a daño indirecto sobre el ADN, afectando a enzimas involucradas en la replicación o, afectar otros participantes involucrados como el huso mitótico, cinetocoros, centrómeros y/o centriolos (Aiassa, 2008).

Con la integración de la genotoxicidad a la toxicología, se establecen métodos de estudios especiales para analizar las acciones de los agentes químicos y físico que alteren al ácido desoxirribonucleico, llamados agentes mutagénicos y a su vez estudiar los mecanismo de acción de algunas sustancias que puedan interactuar inhibición, aboliendo o eliminando dichas sustancias nocivas que alteren el ácido desoxirribonucleico de los seres vivos (Antimutagénicas). (Reyes, 2015).

Los primeros estudios relacionados con la Genética Toxicológica fueron realizados en la década de 1920 evaluando los efectos inducidos por rayos X y luz UV en organismos modelo como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (Insecta: Diptera: Drosophilidae). Sin embargo, no fue hasta las décadas de 1950 y 1960, tanto con el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953 por Watson y Crick, así como el reconocimiento de la Genética Toxicológica como disciplina en el año 1969, que el estudio del impacto negativo producido por agentes ambientales en la salud humana adquirió verdadero protagonismo. (Mudry y Carballo 2006).

Según Mohamed et al., (2017) los agentes genotóxicos de acuerdo al efecto que producen pueden clasificarse en: Carcinogénicos o agentes que causan o promueven cáncer, los cambios inducidos son irreversibles. Mutagénicos o agentes causantes de

mutaciones sobre el material hereditario, ejerciendo distintos tipos de daño en el material genético, los cuales pueden ser heredables, y dañar a las células y provocar enfermedades. Teratogénicos o agentes causantes de anomalías de carácter anatómico o funcional durante el desarrollo embrionario de un organismo. Provocan el desarrollo de diferentes tipos y/o niveles de defectos congénitos.

Todo agente xenobiótico capaz de interactuar de manera negativa, tanto física como químicamente, con las bases del ADN y alterar su estructura es considerado un mutágeno. Por otro lado, el término “genotóxico” es más amplio, ya que incluye los agentes que inducen no sólo mutaciones sino cualquier otro tipo de daño acontecido en el ADN celular (Mudry y Carballo, 2006).

El daño del material genético de las células somáticas induce la patogénesis de enfermedades crónico-degenerativas, como el cáncer, la arterosclerosis y las enfermedades del corazón, que son las principales causas de muerte en la población humana. Por otra parte, el daño genético de las células germinales puede conducir a mutaciones hereditarias potencialmente relacionadas con defectos congénitos (Forigua, 2022).

Es importante el estudio de dichas alteraciones genéticas presentes en las células cancerosas que pueden ser detectadas a nivel de un solo nucleótido, por su implicación en la pérdida o alteración en la función del gen TP53, así como por la relevancia clínica que ellas pueden tener al ser asociadas a la respuesta de una terapia particular o al pronóstico. (Salcedo, 2017).

La proteína p53, es un supresor tumoral que desempeña un papel importante en la interrupción de la división celular (mitosis) cuando ocurre un daño en el ADN. Dicho daño, surge como consecuencia de la modificación permanente de la estructura primaria de ésta molécula, que podría conducir, en última instancia, a una

modificación en la función proteica, en la inactivación/activación génica y en la generación de mutaciones en el ADN (Gagné et al., 2014).

La respuesta al daño del ADN puede mediar en la reparación del daño, intentar reparar el daño pero procesarlo en una mutación o hacer que la célula experimente apoptosis. Otra posibilidad es que el daño no se repare en absoluto y, cuando la célula se replica, la ADN polimerasa evita correctamente el daño, lo que da como resultado una secuencia de ADN normal. (Ciccia y Elledge, 2010).

La proteína p53 detiene el ciclo celular en dos posibles puntos: antes de la replicación del ADN y antes de la división celular. La interrupción del ciclo celular en estos puntos impide la división de células que contienen ADN dañado. Esto es importante porque los daños severos en el ADN pueden resultar en cáncer. De hecho, el gen p53 está mutado en el cáncer con mayor frecuencia que cualquiera de los otros 20,000 genes humanos (Salcedo, 2017).

La evaluación del riesgo de sufrir deterioro en la salud, expresada como la probabilidad de que un efecto no deseado ocurra como resultado de una exposición a agentes tóxicos, puede realizarse a través de biomarcadores (alteraciones bioquímicas y/o celulares) y a distintos niveles de complejidad: estudios in vitro (en líneas celulares o células), estudios in vivo (en modelos animales y vegetales) y estudios epidemiológicos (en poblaciones). (Bonassi, 2000).

De igual manera, los biomarcadores se pueden clasificar en: (a) biomarcadores de exposición: evalúan en un organismo la presencia de un agente del ambiente externo, un metabolito o el producto de la interacción entre el agente (compuestos naturales o sintéticos del ambiente que el organismo metaboliza y acumula) y una molécula o célula diana (célula que reacciona con el agente); (b) biomarcadores de susceptibilidad: indican la capacidad heredada o adquirida de un organismo para

responder a la exposición a un agente externo; y (c) biomarcadores de efecto: evalúan la alteración bioquímica, fisiológica o de comportamiento producida en el organismo que puede ser asociada con una enfermedad (Arango, 2011).

Es de destacar que el daño evidenciado por los biomarcadores genotóxicos puede revertirse si se elimina o disminuye el agente que lo causa. Si el organismo no logra reparar el daño genotóxico en las células somáticas y se hace permanente, los efectos son asociados con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas como el alzhéimer, el mal de Parkinson, cardiopatías, diabetes mellitus y cáncer (Andreassi et al., 2011).

De manera similar, en cuanto a grupos etarios de poblaciones humanas, es de enfatizar que los niños pueden presentar una mayor sensibilidad a los agentes tóxicos en comparación con los adultos y que el daño en el material genético ocurrido a edades tempranas puede representar efectos adversos para la salud del adolescente o adulto (Landrigan et al., 2004).

El cigarrillo es considerado como una droga lícita, usada a nivel mundial por más de mil millones de personas por todas las clases sociales, edades y sexos. Este compuesto es considerado como el principal factor de riesgo en la salud pública y está ampliamente asociado a nocivas repercusiones individuales, ambientales y socioeconómicas consideradas críticas en el contexto de la salud pública. Debido a este conjunto de problemas de salud y al hecho de que las tasas de prevalencia de tabaquismo se han incrementando, especialmente en los jóvenes, es importante evaluar los efectos genotóxicos de los cigarrillos, entre ellos las alteraciones cromosómicas que se observan en fumadores, para identificar posibles riesgos para la salud. (Barrueco et al, 2002).

Entre los estudios citogenéticos encontrados que evalúan los efectos del cigarrillo, se registran principalmente, aumento en la frecuencia de Aberraciones Cromosómicas Estructurales (ACE) e Intercambio de Cromátides Hermanas (ICH) en fumadores de cigarrillo comparado con los no fumadores (Karaoguz et al, 2005).

La versión moderna de los cigarrillos electrónicos fue presentada por HonLick en el 2003, y desde entonces se ha convertido en una nueva industria en el mercado mundial. La popularidad de los cigarrillos electrónicos ha crecido con rapidez especialmente dentro de la población joven, en la que existe la connotación cultural de que estos dispositivos son una alternativa inocua frente a los cigarrillos de tabaco. (Bernal, 2022).

Los cigarrillos electrónicos se definen como un conjunto de dispositivos que producen aerosol a partir del calentamiento de un líquido que normalmente contiene solventes, saborizantes o nicotina. Como componentes de estos dispositivos, se han descrito aproximadamente 87 compuestos químicos en el líquido, cartuchos precargados y aerosol, dentro de los que se incluyen a la nicotina (sustancia tóxica altamente adictiva), propilenglicol, glicerol, aldehídos, metales, compuestos orgánicos volátiles, compuestos fenólicos y diferentes saborizantes. A pesar de que se ha evaluado la seguridad de muchos de los componentes como los saborizantes en la industria alimentaria, sus efectos cuando ingresan al torrente sanguíneo a través de las vías respiratorias son menos conocidos, lo mismo ocurre con los efectos tras inhalar solventes como el propilenglicol y el glicerol en forma de aerosol (Roberts, 2012).

Los aerosoles generados por los cigarrillos electrónicos están compuestos por varios agentes potencialmente tóxicos que generan un aumento del estrés oxidativo, estados de inflamación y cambios en los patrones de expresión génica. Por lo cual, es esencial determinar si la exposición al aerosol de los cigarrillos electrónicos puede ser

una fuente importante de alteraciones tanto genéticas como epigenéticas (Forigua, 2022).

Actualmente se ha incrementado la comercialización de los cigarrillos electrónicos “Vapers” como una alternativa segura frente al tabaquismo, lo que se asociado con un mayor uso de estos dispositivos especialmente entre los jóvenes y fumadores que están interesados en cesar el consumo del cigarrillo convencional. Dado el incremento del uso de este tipo de productos, existe la necesidad de determinar las consecuencias que tiene el uso de cigarrillos electrónicos en la salud humana, especialmente porque muchos de los compuestos contenidos en el aerosol y líquido de este tipo de dispositivos tienen un alto potencial genotóxico y las concentraciones de exposición a estos compuestos, normalmente exceden los límites establecidos como seguros. (Forigua, 2022).

Pese a que los dispositivos electrónicos contienen cantidades limitadas de los componentes de los cigarrillos convencionales, el aerosol inhalado puede ser perjudicial para la salud de los usuarios. Diferentes estudios en modelos animales y de líneas celulares sugieren que estos dispositivos generan alteración del transcriptoma y aumentan la probabilidad de desarrollar enfermedades respiratorias crónicas similares a las de los cigarrillos de tabaco. A la fecha, se tiene muy poco conocimiento respecto a la relación del uso de los Cigarrillos electrónicos y el impacto genético y epigenético que estos puedan tener. (Karr, 2012).

Los micronúcleos (MN) son masas de cromatina que tienen forma de pequeños núcleos y que aparecen cerca del núcleo principal en las células interfásicas. Durante la división celular el material genético (ADN) contenido en el núcleo celular se replica y divide equitativamente dando lugar a dos células hijas idénticas. Este proceso puede producirse equívocamente debido a errores durante la replicación y posterior división del ADN, roturas cromosómicas, efecto de la radiación y de

sustancias genotóxicas; lo que trae como consecuencia, pérdida cromosómica y que el reparto del material genético no sea equitativo. (Torres y Ruiz, 2022).

El micronúcleo (MN) puede ocurrir como resultado de procesos naturales, como el metabolismo o el envejecimiento, o puede ser inducido por muchos factores ambientales, hábitos peligrosos y diferentes enfermedades. La gran mayoría de los factores que dan origen al MN están bien reconocidos. (Sommeret al., 2020).

Según Kirsch-Volders et al., (2014) estos podrían causar el posible origen de los MN. Los fragmentos de cromosomas acéntricos resultan de roturas de cadenas de ADN no reparadas o roturas de cadenas de ADN mal reparadas. Mala segregación de cromosomas se puede inducir si la sustancia química causa un mal funcionamiento del centrómero, del cinetocoro, altera el huso mitótico o el centrosoma.

De la misma manera, estos fragmentos se rodean de membrana nuclear y aparecen en el citoplasma como pequeños núcleos que son visibles al microscopio óptico. Los micronúcleos son ampliamente utilizados como biomarcadores de efecto, exposición y susceptibilidad a insultos genéticos y son una oportunidad, ya que permiten identificar a personas altamente susceptibles a daño citogenético. (Taborga, 2016).

Los micronúcleos son estructuras citoplasmáticas con membrana que contienen fragmentos o cromosomas completos que espontáneamente o por causa principalmente de agentes clastógenos (que producen roturas en los cromosomas, originando fragmentos sin centrómero) o aneuploidógenos (que corresponden a cromosomas enteros que no se han podido unir al huso mitótico durante la división celular por alteraciones en el cinetocoro y han quedado fuera de los núcleos de las células hijas), quedaron fuera del núcleo durante la mitosis. Éstos son raros en las

células sanas, pero frecuentes en patologías benignas, malignas y envejecimiento. (Terradas, 2010).

El primer mecanismo descrito sobre la formación de micronúcleos se desprende de un experimento realizado en 1977 por Heddle y Carrano. Estos investigadores observaron que después de la exposición de las células a radiaciones ionizantes, y tras un ciclo de división, las células presentaban micronúcleos. Teniendo en cuenta que la radiación ionizante genera roturas en el ADN, se pudo determinar que los micronúcleos originados contenían fragmentos cromosómicos de tipo acéntrico derivados de roturas no reparadas. (Terradas, 2010).

Unos años más tarde, Ford y colaboradores observaron que los micronúcleos contenían cromosomas enteros derivados de una mala segregación durante la mitosis. (Genesca, 2010).

Además de los MN en células exfoliadas, Tolbert et al., (1991), describieron otras AN, las que además de ser fenómenos que podrían ocurrir en procesos normales de diferenciación celular son indicadores de daño al DNA, citotoxicidad y muerte celular. Ya que las alteraciones más sugestivas en la morfología de las células neoplásicas se producen en el núcleo, donde las modificaciones son en el tamaño, densidad y distribución de la cromatina. Estas anomalías se pueden distinguir de células normales por sus alteraciones ya sea en el citoplasma o en la morfología del núcleo, entre ellas se encuentran la cromatina condensada (CC), cariorrexis (CR), núcleo picnótico (NP), cariolisis (CL), nucleolobulado (NL), presencia de células con dos núcleos, llamadas células binucleadas (BN).

Los micronúcleos también pueden contener dobles minutos (DM). Los DM son pequeños fragmentos cromosómicos circulares a los que les falta un centrómero activo y los telómeros. Pero su característica principal es que contienen genes

altamente amplificados, que a menudo están relacionados con fenotipos cancerígenos. (Tusell, 2011).

Años más tarde, Gisselsson y colaboradores, sugirieron que la presencia de micronúcleos y otras anomalías nucleares de tipo morfológico están estrechamente ligadas a las aberraciones mitóticas generadas como consecuencia de los ciclos de rotura, fusión y puente. Estos ciclos se describieron por primera vez en 1941 (McClintock) y empiezan cuando, ante la presencia de roturas de la cadena del DNA y/o del acortamiento de los extremos cromosómicos (telómeros), los mecanismos de reparación del DNA fallan y se producen fusiones incorrectas entre cromosomas. (Terradas, 2010).

Estas fusiones favorecen la aparición, durante la división celular, de unas estructuras llamadas puentes anafásicos. Estos puentes se pueden romper y generar otras roturas que, de nuevo, pueden desembocar en la formación de puentes. De esta manera la célula entra en un ciclo persistente de BFB (breakage-fusion-bridge), el que actualmente está considerado como una de las causas principales de inestabilidad cromosómica en cáncer. (Quispe, 2015).

Los MN se forman a partir de fragmentos cromosómicos o cromosomas completos que no quedan incluidos en los núcleos de las células “hijas” durante la división celular, y se pueden visualizar través del microscopio óptico en diferentes tejidos como la sangre y el tejido epitelial. En particular, las células epiteliales exfoliadas de la boca y de la nariz se han utilizado en el control biológico de personas expuestas a contaminantes transportados por el aire, ya que son representativas de las células del tracto respiratorio epitelial y son más fáciles de recolectar que las de otros órganos respiratorios. Múltiples factores pueden afectar este proceso, como errores en la replicación, roturas cromosómicas y efecto de genotóxicos (Holland et al., 2008).

La técnica de micronúcleos se utiliza con diversos fines, entre ellos para la determinación del daño genotóxico precoz, especialmente en salud ocupacional cuando se quiere establecer si los agentes a los que están expuestos los trabajadores están afectando al ADN; por otro lado también se la utiliza en estudios de monitoreo pues se ha demostrado que la expresión de los micronúcleos está en directa relación con la exposición a genotóxicos, cuando la exposición cesa, disminuyen y desaparecen los micronúcleos. (Bugarín, 2013).

La identificación de micronúcleos puede ser realizada en células de descamación de la mucosa oral, en linfocitos cultivados en el laboratorio, en eritroblastos o en cualquier tipo de célula que se divida. El estudio de las células de la mucosa oral tiene varias ventajas, entre ellas, que la toma de muestra no es invasiva, que permite conocer el efecto genotóxico de cualquier tipo de agente, inhalado o ingerido durante las últimas tres semanas (las células se dividen con cierta frecuencia lo cual refleja el efecto agresivo de cualquier tóxico), además, debido a que el 60% de la mucosa oral corresponde a epitelio no queratinizado se puede teñir fácilmente en el laboratorio facilitando la observación de los componentes estructurales celulares. (Ibarra, 2013).

Por esa razón, a través de este estudio se puede determinar el efecto genotóxico producido por el uso de agentes químicos y radiactivos, por ejemplo, en salud ocupacional; hábitos deletéreos para la salud como los hábitos tabáquico y alcohólico; efectos de estados fisiológicos como vejez y malnutrición, etc. (Mora, 2016).

El número de publicaciones con relación a la prueba de micronúcleos se ha incrementado exponencialmente en años recientes. Este fenómeno se debe a diversos factores, entre los que se incluyen la relativa sencillez de la prueba, el hecho de que la obtención de la muestra es mínimamente invasiva y su costo bajo. (Revollo, 2015).

Actualmente los micronúcleos constituyen un biomarcador de efecto genotóxico ya que éstos son cuerpos extra nucleares que se formaron durante la mitosis en la transición de metafase–anafase y pueden ser cromosomas completos rezagados por daño al uso mitótico (efecto aneuploidógeno), o bien fragmentos de cromosomas sin centrómero (daño clastogénico); en cualquiera de los casos, no lograron incorporarse a ninguno de los núcleo de las células hijas. Los micronúcleos se pueden diferenciar unos de otros por su tamaño o la presencia del centrómero o cinetócoro. (Farfan-Larrea, 2016).

Estos eventos pueden ocurrir espontáneamente; sin embargo, dichos fenómenos se incrementan en presencia de ciertas condiciones endógenas o exógenas. Así, la presencia de micronúcleos puede emplearse como indicador del efecto de agentes mutágenos, genotóxicos o teratógenos, principalmente micronucleogénicos. El conteo de los micronúcleos es llevado a cabo fácilmente en cualquier tejido que se divida, como en el epitelio de mucosa bucal. (Díaz, 2013).

Específicamente, los micronúcleos observados en células exfoliadas de tejido epitelial se forman en las células de la capa basal que es donde se lleva a cabo la división celular; éstas migran a la superficie en el transcurso de cinco a 14 días, de tal suerte que el monitoreo de poblaciones mediante la observación de este tejido puede reflejar el daño ocurrido durante este tiempo. (Torres-Bugarín, 2014).

Si bien es cierto que es posible aplicar la prueba de micronúcleos en cualquier tejido que se divida, en teoría todos los epitelios son candidatos de tejidos potencialmente utilizables; sin embargo, las características del epitelio de la mucosa oral favorecen su utilización en pruebas para evaluar genotóxicos o citotóxicos, debido a que es de fácil acceso, pero además la mucosa oral es el punto de contacto con muchos agentes potencialmente peligrosos. De hecho, la mucosa oral representa una barrera protectora para potenciales carcinógenos que, al ser metabolizados,

generarían múltiples metabolitos reactivos; este tejido protege al resto del organismo de que estos compuestos penetren a otros órganos; sin embargo, al estar expuesta a estos agentes, la mucosa es susceptible de sufrir daño. (Ceppi et al., 2011).

Otra característica que impulsa a utilizar este tejido como punto de estudio es el que este epitelio cuenta con una capacidad especial proliferativa, lo que permite que la población celular se mantenga constante; no obstante, esta particularidad lo vuelve más vulnerable a lesiones producidas en el ADN; por lo que cobra relevancia, ya que se calcula que el 90% de todos los tipos de cáncer tienen origen epitelial. De tal manera que la mucosa oral podría ser usada para monitorear eventos genotóxicos tempranos causados por cancerígenos inhalados o ingeridos. (Carrillo, 2016).

Además de los micronúcleos en células exfoliadas, Tolbert y su grupo describieron en 1991 otras anomalías nucleares que son fenómenos que podrían ocurrir en procesos normales de diferenciación celular y son indicadores de daño al ADN, citotoxicidad y muerte celular, ya que esas alteraciones más sugestivas en la morfología de las células neoplásicas se producen en el núcleo; dichas modificaciones consisten en cambios en el tamaño, densidad y distribución de la cromatina. (Zavala-Aguirre, 2015).

Estas anomalías pueden distinguirse de células normales, ya sea en el citoplasma o en la morfología del núcleo. El mecanismo de formación o el significado biológico de cada una de estas anomalías nucleares no está del todo esclarecido hasta el momento. (Zavala-Aguirre, 2015).

Sin embargo, bajo condiciones patológicas o condiciones de exposición (tabaco, alcohol, drogas, quimioterapia antineoplásica), se observan altas frecuencias. Incluso Raj y asociados describieron, al aplicar radioterapia en pacientes con cáncer oral, el efecto dosis-respuesta en la formación tanto de micronúcleos como de

anormalidades nucleares, fenómeno que podría ser utilizado como marcador de radiosensibilidad; también se observan en procesos de envejecimiento, como lo describieron. (Torres, 2016).

Thomas y colaboradores, en donde los micronúcleos, el núcleo lobulado y las células binucleadas están elevadas tanto en pacientes con síndrome de Down como en pacientes de edad avanzada (64 a 75 años de edad). (Romero, 2013).

Una de las primeras investigaciones en realizar la prueba de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa bucal fue realizado por Stich et al., en 1982, donde sugieren que el ensayo de micronúcleos en células exfoliadas es más ventajoso, sobre el ampliamente utilizado test de micronúcleos en linfocitos, de esta forma el tejido diana puede ser estudiado directamente, evitando la extrapolación, en este estudio consideraron que, las células epiteliales no necesitan ser estimuladas para hallarlas en mitosis, como ocurre en los linfocitos; además que los micronúcleos en células exfoliadas reflejaban los eventos genotóxicos que ocurrían en la capa basal, en las semanas 1 y 3 antes de la división celular. (Stich et al.,1982).

Por todas estas características, la prueba de identificación de anormalidades nucleares es usada con mucha frecuencia como marcador de daño al ADN (micronúcleos y núcleo lobulado), defectos en la citocinesis (células binucleadas), evidencia de muerte celular (cromatina condensada, cariorrexis, núcleo picnótico, y cariólisis), indicadores de diferentes etapas de necrosis, (núcleo picnótico, cromatina condensada, cariorrexis, cariólisis), como un identificador de respuesta al daño celular (núcleo picnótico y cromatina condensada) y para su identificación se utilizan los criterios establecidos por Tolbert en 1991. (Arias-Ruiz, 2022).

En el caso concreto de los compuestos tóxicos del tabaco, su capacidad carcinogénica depende fundamentalmente de la activación de los componentes

neutros de la fase particulada por enzimas halladas en múltiples tejidos, siendo los compuestos más importantes los benzopirenos y dibenzoantracenos. Una vez activadas, estas moléculas tóxicas por sí mismas o alguno de sus metabolitos reactivos forman uniones covalentes de alta afinidad con el material genético, dando lugar a la formación de aductos. (Patiño y Zalacain, 2005).

Por consiguiente, mediante la realización y ejecución de este trabajo se buscara la presencia de estos micronucleos por genotoxicidad en la cavidad bucal en estudiantes de la Universidad de Oriente núcleo Bolívar, tanto en fumadores como en no fumadores, abarcando tanto cigarrillos convencionales como cigarrillos electrónicos.

JUSTIFICACIÓN

El conteo de los micronúcleos es llevado a cabo fácilmente en cualquier tejido que se divida, como en el epitelio de mucosa bucal. Específicamente, los micronúcleos observados en células exfoliadas de tejido epitelial se forman en las células de la capa basal que es donde se lleva a cabo la división celular, de tal manera que el monitoreo de poblaciones mediante la observación de este tejido puede reflejar el daño ocurrido durante este tiempo.

Si bien es cierto que es posible aplicar la prueba de micronúcleos en cualquier tejido que se divida, en teoría, todos los epitelios son candidatos de tejidos potencialmente utilizables; sin embargo, las características del epitelio de la mucosa oral favorecen su utilización en pruebas para evaluar agentes genotóxicos o citotóxicos, debido a que es de fácil acceso, pero además la mucosa oral es el punto de contacto con muchos agentes potencialmente peligrosos.

Las anormalidades nucleares en mucosa bucal, consiste en observar al microscopio la morfología de las células epiteliales superficiales después de su toma, fijación y tinción, ofrece una oportunidad en el monitoreo del daño genético en las poblaciones con alto riesgo laboral por la exposición a agentes genotóxicos. La prueba es rápida, sencilla, económica, mínimamente invasiva, relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes; además, no es necesaria la utilización de un cultivo celular, por lo que podría ser utilizada en el diagnóstico precoz del daño genotóxico o como prueba para monitorizar los efectos benéficos producidos por cambios en el estilo de vida.

En la actualidad, existe poca evidencia experimental que demuestre el impacto biológico del uso de los cigarrillos electrónicos, sin embargo, se puede predecir un

impacto importante a partir de los antecedentes reportados para la exposición a tabaco. A nivel genómico se ha determinado que la exposición al humo de cigarrillo convencional, solventes orgánicos y tóxicos generan alteraciones citogenéticas. Asimismo, los cigarrillos tanto electrónicos como convencionales, han sido el producto de tabaco más utilizado por los jóvenes a nivel mundial.

El uso de los cigarrillos electrónicos aumentó, y cada vez más hay pruebas de que el uso de estos dispositivos podría causar daño pulmonar, a pesar de que pueden servir como una terapia de reemplazo, ya que al realizar un balance de riesgo-beneficio los cigarrillos electrónicos pueden ser una opción efectiva para poder abandonar el hábito de fumar.

OBJETIVOS

Objetivo general

Señalar Hallazgos microscópicos sugestivos de genotoxicidad celular en la mucosa oral asociada al hábito tabáquico en estudiantes de la escuela de ciencias de la salud UDO - Bolívar. Ciudad Bolívar, estado Bolívar Diciembre, 2023 – Febrero, 2024

Objetivos específicos

1. Determinar hallazgos sugestivos de genotoxicidad celulares según edad y género de los estudiantes evaluados
2. Determinar hallazgos sugestivos de genotoxicidad celulares según hábito tabáquico de los estudiantes evaluados
3. Determinar hallazgos sugestivos de genotoxicidad celulares según consumo de alcohol de los estudiantes evaluados
4. Correlacionar intensidad de los hallazgos genotóxicos celulares según edad de inicio del hábito tabáquico
5. Discriminar indicador genotóxico celular según hábito tabáquico

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

El diseño de la investigación para el desarrollo de este trabajo correspondió al tipo descriptivo, correlacional, esta tiene como objetivo describir algunas características y así determinar el efecto genotóxico producto de la exposición a los cigarrillos tanto electrónicos como convencionales, para llevar a cabo el ensayo de micronúcleos. El ensayo citogenético para la detección de micronúcleos es una de las técnicas más usadas para evaluar la inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos, por lo que su identificación provee una medida cuantificable de aberraciones cromosómicas (Forigua, 2022).

Población

Según Arias (2006) define población, como aquel conjunto o como el conjunto finito o infinito de elementos con características comunes para los cuales serán extensivas las conclusiones de la investigación. Dicho trabajo abarcara a los estudiantes de la escuela ciencias de la salud como población.

Muestra

Esta investigación estará constituida por estudiantes de la escuela de ciencias de la salud UDO – Bolívar.

Recolección de datos

Mediante fichas técnicas se tomaron los datos de aquellos estudiantes que participaron en la jornada de toma de muestras (edad, sexo, nombre y apellido, si fuma o no fuma, que fuma, si consume alcohol o algún medicamento, y con qué frecuencia).

Procedimiento

El análisis de las células exfoliadas de la mucosa oral implica el examen microscópico de frotis epiteliales para determinar la prevalencia de estas Anormalidades Celulares. Donde la toma de muestra se llevó a cabo en un periodo de tiempo de 2 días.

Los materiales con los que se contó para llevar a cabo la toma de muestra son: Espátula de Ayre, lamina portaobjetos, tubos cónicos, solución salina fisiológica (SSF) al 0,9%.

Procedimiento de toma de muestra

1. Antes de la recolección de la muestra, la persona tuvo que enjuagarse la boca con agua simple o solución salina fisiológica durante un minuto para eliminar residuos y células muertas.
2. Con una espátula de Ayre se realizó un suave raspado de la mucosa, en la cara interna de las mejillas, aproximadamente durante 30 segundos por lado.
3. Se hizo un extendido con esa espátula de Ayre que se utilizó en una lámina portaobjetos y se deja secar.

4. Posteriormente, con otra espátula de Ayre se realizó otro raspado en la cara interna de las mejillas durante 30 segundos por lado.
5. Se introdujo la espátula con la muestra en un tubo cónico que contenga 10ml de solución salina fisiológica al 0.9%.
6. Una vez ya tomada las muestras, las muestras extendidas al fresco se dejaron secar durante 48-72 horas y las que están en los tubos cónicos con SSF se refrigeraron durante 72 horas.

Transcurrida las horas se empezaron a procesar las muestras, contando con los materiales y equipos:

- Para los extendidos al fresco: mechero o metanol, tinción Giemsa diluido (1:10), microscopio.
- Para los tubos cónicos: tubos de ensayo (para trasvasar), centrifuga, laminas portaobjetos, laminillas cubreobjetos, mechero o metanol, tinción Giemsa diluido (1:10), microscopio.
- Procesamiento de muestras extendidas al fresco:
- Con las muestras ya extendidas en las láminas portaobjetos y secas, lo primero que se hizo fue fijarlas ya sea con calor o con metanol, en este caso se fijaron con calor.
- Fijamos las muestras con la ayuda de un mechero.
- Con las muestras ya fijadas se colorearon con la tinción Giemsa la cual se le realizó una dilución 1:10, se dejó coloreando durante 15 minutos y se dejó secar.
- Cuando ya estuvo completamente seco se observó al microscopio con objetivo de 10X y 40X.

Procesamiento de muestras en tubos cónicos con SSF:

1. Las muestras que estuvieron refrigeradas 72 horas se trasladaron a tubos de ensayo para poderlos centrifugar durante 15 minutos.
2. Transcurrido el tiempo agregamos las muestras centrifugadas en laminas portaobjetos y esperamos que se secan (puede tardar 1 día en secarse).
3. Una vez secas, se procedió a fijar con calor y se colorearon con tinción Giemsa diluido (1:10).
4. De igual forma se dejaron coloreando durante 15 minutos y se dejó secar.
5. Cuando estuvieron secos se les colocó una laminilla cubreobjetos y se observaron al microscopio con objetivo de 10X y 40X.

Análisis microscópico:

Nos permite visualizar tanto células epiteliales normales, como células epiteliales con anomalías que se pueden distinguir por sus alteraciones ya sea en el citoplasma o en la morfología del núcleo, entre ellas se encuentran los micronúcleos (MN), cariorrexis (CR), apoptosis (AP), núcleo picnótico (NP), cariólisis (CL), células binucleadas (BN).

- Se hizo el recorrido de la lámina en objetivo de 10X y se contabilizó en objetivo de 40X.
- Los datos obtenidos serán analizados y organizados por medio del programa Microsoft Excel, aplicando estadística descriptiva, para luego ser presentados en cuadros y de esta manera obtener una adecuada interpretación de los resultados.

RESULTADOS

Durante los meses de diciembre 2023 y enero 2024, con el fin de señalar el efecto genotóxico nivel de células de la mucosa oral del hábito tabáquico en población joven, se evaluaron 36 estudiantes con edades comprendidas entre 17 y 26 años con una media de edad 21 años y una desviación estándar de 2.44 años, siendo el grupo más numeroso el de 21 a 22 años con 50% (n=18/36). Con respecto a la distribución por género, el femenino fue más frecuente con 58,33% (n=21/36) y el masculino 41.67% (n=15/36) (Tabla 1).

Se estableció que el punto de corte para asumir hallazgos significativos para genotoxicidad fue la presencia de al menos 5 alteraciones morfológicas y estructurales de los núcleos de las células del epitelio bucal, permitiendo observar que, 55.56% (n=20/36) presentaron hallazgos para genotoxicidad, mientras que 44.44% (n=16/36) no presentaron genotoxicidad. Al discriminar por edad, se encontró que si bien el grupo más número fue el de 21- 22 años con 50% (n=9/18), destaca que el grupo de 17 – 18 años resultó afectado con genotoxicidad en 80% (n=4/5) en su intervalo, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) (Tabla 2)

La distribución por género, demostró la misma frecuencia absoluta en ambos géneros, sin embargo, porcentualmente el masculino fue más frecuente con 66.67% (n=10/15) y el femenino 47.62% (n=10/21). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) (Tabla 3)

Se consideró el fumador, a todos aquellos estudiantes que fumen al menos un cigarrillo a la semana de manera continúa los últimos 6 meses. Bajo esta premisa, se encontró que 18 de los estudiantes resultaron fumadores e igual número de los

mismos fue no fumador. Al discriminar por hallazgos de genotoxicidad, destacó que 83.33% (n=15/18) presentaron genotoxicidad, mientras que solo 27.78% (n=5/18) presentaron genotoxicidad del grupo de los no fumadores, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Tabla 4)

Se observó que 22 de los estudiantes resultaron consumidores de alcohol frecuentemente y 14 fueron no consumidores de alcohol. En el grupo de los consumidores de alcohol, el 63.64% (n=14/22) presentaron genotoxicidad, y en el grupo no consumidor de alcohol 42.86% (n=6/14) presentaron también genotoxicidad, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$)

Al calcular la correlación F de la intensidad del daño genotóxico y la edad de inicio del hábito tabáquico, se encontró una correlación fuertemente positiva y significativa estadísticamente, a favor de mayor intensidad genotóxica a menor edad de inicio de fumar ((Tabla 6).

De acuerdo a los indicadores de genotoxicidad, se pudo determinar que la presencia de micronúcleos no demostró una cifra estadísticamente significativa, dado que en personas fumadoras (n=6/50%) y no fumadoras (n=6/50%). Mientras que células apoptóticas (n=7/100%) demostró ser una cifra altamente significativa, siendo el hábito de fumar una influencia en la aparición de las mismas. Asimismo, la binucleación se consideró una cifra altamente significativa 83,33% (n=5/10) ya que la formación de células binucleadas está influenciada por el hábito de fumar. Por último, la lisis celular, también demostró una cifra estadísticamente significativa (n=3/100%) (Tabla 7)

Tabla 1

**DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y GENERO DE ESTUDIANTES
EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr. Francisco Battistini
Casalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR. DICIEMBRE, 2023 –
ENERO, 2024**

INTERVALOS DE EDAD (años)	GENERO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO		n	%
	n	%	n	%		
17 – 18	2	5,56	3	8,33	5	13,89
19 – 20	2	5,56	3	8,33	5	13,89
21 – 22	11	30,56	7	19,44	18	50,00
23 – 24	5	13,89	1	2,78	6	16,67
25 – 26	1	2,78	1	2,78	2	5,56
TOTAL	21	58,33	15	41,67	36	100,00

Tabla 2

**HALLAZGOS DE GENOTOXICIDAD SEGÚN EDAD EN
ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr.
Francisco Battistini Casalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR.
DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

INTERVALOS DE EDAD (años)	GENOTOXICIDAD				TOTAL	
	SI		NO		n	%
	n	%	n	%	n	%
17 – 18	4	80,00	1	20,00	5	100,00
19 – 20	3	60,00	2	40,00	5	100,00
21 – 22	9	50,00	9	50,00	18	100,00
23 – 24	3	50,00	3	50,00	6	100,00
25 – 26	1	50,00	1	50,00	2	100,00
TOTAL	20	55,56	16	44,44	36	100,00

p>0,05 NS

Tabla 3

**HALLAZGOS DE GENOTOXICIDAD SEGÚN GÉNERO EN
ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr
Francisco BattistiniCasalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR.
DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

GENERO	GENOTOXICIDAD				TOTAL	
	SI		NO		n	%
	n	%	n	%		
FEMENINO	10	47,62	11	52,38	21	100,00
MASCULINO	10	66,67	5	33,33	15	100,00
TOTAL	20	55,56	16	44,44	36	100,00

p>0,05 NS

Tabla 4

**HALLAZGOS DE GENOTOXICIDAD SEGÚN HÁBITO TABAQUICO
EN ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr
Francisco BattistiniCasalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR.
DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

HÁBITO TABAQUICO	GENOTOXICIDAD				TOTAL	
	SI		NO		n	%
	n	%	n	%		
SI	15	83,33	3	16,67	18	100,00
NO	5	27,78	13	72,22	18	100,00
TOTAL	20	55,56	16	44,44	36	100,00

p<0,05 Sig

Tabla 5

**HALLAZGOS DE GENOTOXICIDAD SEGÚN CONSUMO DE
ALCOHOL EN ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA
SALUD “Dr. Francisco Battistini Casalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE –
BOLIVAR. DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

CONSUMO DE ALCOHOL	GENOTOXICIDAD				TOTAL	
	SI		NO		n	%
	n	%	n	%	n	%
SI	14	63,64	8	36,36	22	100,00
NO	6	42,86	8	57,14	14	100,00
TOTAL	20	55,56	16	44,44	36	100,00

p>0,05 NS

Tabla 6

**CORRELACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LA INTENSIDAD DE LA
GENOTOXICIDAD Y LA EDAD DE INICIO DEL HABITO TABAQUICO EN
ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr.
Francisco Battistini Casalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR.
DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

CORRELACION		F	t	Sig.
Genotoxicidad Intensidad	Edad de inicio de hábito fumador	5,440	-7,292	0,026

Tabla 7

**INDICADORES DE GENOTOXICIDAD SEGÚN HABITO TABAQUICO
EN ESTUDIANTES EVALUADOS ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD “Dr.
Francisco Battistini Casalta” UNIVERSIDAD DE ORIENTE – BOLIVAR.
DICIEMBRE, 2023 – ENERO, 2024**

INDICADOR GENOTOXICO	HABITO DE FUMAR				TOTAL		P
	SI		NO		n	%	
	n	%	n	%			
MICRONUCLEOS (>5%)	6	50,00	6	50,00	12	100,00	>0,05
CELULAS APOPTÓTICAS (>4%)	7	100,00	0	0,00	7	100,00	<0,05
BINUCLEACIÓN (>4%)	5	83,33	1	16,67	6	100,00	<0,05
LISIS CELULAR (>4%)	3	100,00	0	0,00	3	100,00	<0,05

DISCUSIÓN

El consumo de tabaco conduce a una serie de lesiones orales que tienen más potencial de transformación maligna. La falla de la enzima reparadora del ADN para controlar el daño del ADN da como resultado una proliferación descontrolada y una disminución de la apoptosis. (Ganesh y Sreenivasan, 2018).

La diversidad y las características de los compuestos que contienen los cigarrillos han sido objeto de diversas investigaciones relacionadas con los mecanismos patógenos del tabaquismo. (Baker, 2000).

En esta investigación se planteó determinar la presencia de aberraciones cromosómicas encontradas en fumadores, donde en su mayoría fueron mujeres, en comparación con los no fumadores, así como la asociación observada entre el consumo de cigarrillos y la frecuencia de alteraciones del material genético (ADN), ponen de manifiesto el riesgo que representa el tabaquismo para la salud de la población, en particular para los jóvenes.

Estas observaciones se suman a las de otros estudios (Kumar et al., 2021) donde se demuestra la actividad mutagénica de los compuestos químicos que contienen los cigarrillos. Además, estudios prospectivos de cohorte realizados en Italia y el norte de Europa indican que existe una asociación estadísticamente significativa entre las aberraciones cromosómicas y el riesgo de padecer de cáncer (Hoyos, 2004).

La mayoría de los cánceres orales están asociados con la exposición al tabaco y generalmente van precedidos por cambios clínicos visibles llamados lesiones precancerosas o trastornos potencialmente malignos. Dado que existe información limitada sobre el estado del daño del ADN en la mucosa bucal clínicamente normal

de los consumidores de tabaco, este estudio se realizó con el objetivo de comparar el daño del ADN entre las células bucales lesionadas y no lesionadas de los consumidores de tabaco.(Raj et al., 2011).

Los resultados de nuestro estudio enfatizan que incluso en ausencia del hábito del tabaco, cada individuo sufre algún tipo de daño en el ADN, donde cierta cantidad puede ser indicada como normal. Este nivel mínimo de daño en el ADN puede deberse a diversos factores como la genética. Dicho estudio coincide con Deviet al.,(2021), de igual manera revela que la edad y las condiciones ambientales contribuyen en gran medida a establecer un mayor grado de daño basal en el ADN.

Asimismo, Forigua (2022) habla del impacto a nivel genético, donde se evidencia que los sujetos expuestos al aerosol del cigarrillo electrónico presentan una mayor frecuencia de MN y marcas de genotoxicidad.

En otro estudio se observó un ligero aumento en el número de micronúcleos del grupo fumador frente al no fumador y una clara asociación entre años de consumo de tabaco e incremento de la frecuencia de micronúcleos. En el mismo año se realizó otro estudio donde concluyeron que la frecuencia de células micronucleadas en el grupo de fumadores era 70% más alta que el observado en el grupo de no fumadores. El mismo resultado fue observado por otros autores quienes concluyeron que el consumo de alcohol sumado al hecho de ser fumador activo incrementaba significativamente el número de MN y además, el consumo de té disminuía el número de MN producidos por el hábito fumado. (Anales Sis San Navarra, 2005).

El conteo de los hallazgos microscópicos causados por genotoxicidad es llevado a cabo fácilmente en cualquier tejido que se divida, en este trabajo es en el epitelio de mucosa bucal. Específicamente, los micronúcleos observados en células exfoliadas de tejido epitelial se forman en la capa basal, que es donde se lleva a cabo

la división celular, por lo que el monitoreo de poblaciones en este tejido puede reflejar el daño ocurrido durante este tiempo, se registran los valores de células micronucleadas (MN) encontrados (Dodami y Avula, 2013).

Además de los micronucleos, existen otras anormalidades, las que además de ser fenómenos que podrían ocurrir en procesos normales de diferenciación celular son indicadores de daño al ADN, citotoxicidad y muerte celular. Ya que las alteraciones más sugestivas en la morfología de las células neoplásicas se producen en el núcleo, donde las modificaciones son en el tamaño, densidad y distribución de la cromatina. Estas anormalidades se pueden distinguir de células normales por sus alteraciones ya sea en el citoplasma o en la morfología del núcleo, entre ellas se encuentran la, cariólisis (CL), células binucleadas (BN), apoptosis (AP) (Arias-Ruiz, 2022).

Para la evaluación de genotoxicidad, además de los datos implicados directamente en la investigación, de cada paciente es necesario conocer ya sea por una ficha técnica como fue en este caso algunos aspectos relevantes como estilos de vida, edad, sexo, estado de salud, consumo de alcohol, tabaco, medicamentos, etc.

La determinación, por medio de la prueba de indicadores genotóxicos por la nicotina en células exfoliadas de mucosa bucal puede ser de gran utilidad en la prevención y detección oportuna de riesgo de algunos tipos de cáncer.

Este biomarcador puede tener gran impacto como un pretamizaje en poblaciones con factores de riesgo para desarrollar cáncer, teniendo en cuenta los antecedentes familiares de cada una de las personas en estudio. Esto podría contribuir a los programas sociales dirigidos a disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer, lo cual impactaría en una reducción del gasto económico en instituciones de salud y en mejorar la calidad y expectativas de vida de las personas con riesgo de desarrollar esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El grupo más numeroso fue de 21 a 22 años. Con respecto a la distribución por género, el género femenino fue más frecuente en comparación con el género masculino.

Se estableció que los hallazgos significativos para genotoxicidad fue la presencia de al menos 5 alteraciones morfológicas y estructurales de los núcleos de las células del epitelio bucal.

Se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre consumo de alcohol y los hallazgos genotóxicos, sin embargo, en las personas consumidoras de alcohol se encontraron cantidades muy mínimas de aberraciones cromosómicas.

La intensidad del daño genotóxico y la edad de inicio del hábito tabáquico, se encontró una correlación fuertemente positiva y significativa estadísticamente, a favor de mayor intensidad genotóxica a menor edad de inicio de fumar.

Se pudo determinar que la presencia de micronúcleos no demostró una cifra estadísticamente significativa, mientras que células apoptóticas demostró ser una cifra altamente significativa, siendo el hábito de fumar una influencia en la aparición de las mismas. Asimismo, la binucleación se consideró una cifra altamente significativa, ya que la formación de células binucleadas está influenciada por el hábito de fumar. Por último, la lisis celular, también demostró una cifra estadísticamente significativa.

RECOMENDACIONES

Se considera de acuerdo a lo expuesto y analizado, que la presencia de anormalidades en tejidos de la cavidad oral por exposición a la nicotina, puede ser contemplada como un marcador o un proceso que permita evaluación de la calidad e integridad del material genético de las células de los tejidos en la cavidad oral, por esa razón, se debe tomar en cuenta que:

- Establecer programas de salud donde indique las consecuencias del consumo del cigarrillo convencional.
- Concientizar a las personas lo que puede causar la exposición a la nicotina durante un tiempo considerablemente prolongado.
- Se recomienda ampliar el número de sujetos de investigación correspondientes al grupo de fumadores de cigarrillo convencional para determinar diferencias entre el consumo de cigarrillos convencionales y cigarrillos electrónicos.
- Socializar en la comunidad no científica de todas las edades los riesgos del uso de los cigarrillos electrónicos para crear concientización respecto al uso de estos dispositivos, y por ende contribuir a la realización de un consumo consciente por parte de los usuarios de estos dispositivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aiassa, D. (2022). Genotoxicidad y exposición a sustancias químicas. Riesgo para la salud. Revista de Toxicología en Línea (ReTeL)[Serie en línea] 45, 13-26. Disponible en: <https://uccsnal.org/genotoxicidad-y-exposicion-a-sustancias-quimicas-riesgo-para-la-salud/> [Diciembre, 2023].
- Barrera, C. (2007). Genotoxicidad por consumo de cigarrillo en un grupo de fumadores de Tunja (Boyacá). [Serie en Línea] Disponible en: <https://librosaccesoabierto.uptc.edu.co/index.php/editorial-uptc/catalog/download/54/82/3410?inline=1.pdf> [Diciembre, 2023].
- Colchado, J ., León, D., Luza, S., Medina, K., Calle, R ., Bardales, C., et al. 2022 . Prueba de micronúcleos en células bucales. Una revisión. Rev Oactiva [Serie en línea] 7(1): 37–44. Disponible: <https://oactiva.ucacue.edu.ec/index.php/oactiva/article/view/728> [Enero, 2024].
- Estrada, L., Quintanilla, A., Sánchez, V. (2021). Evaluación de efectos citotóxicos y genotóxicos con ensayo de micronúcleos en la mucosa bucal de pacientes con aparatología ortodóncica. Odontol. Sanmarquina. [Serie en línea] 24(2): 53-60. Disponible en:<https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#sent/KtbxLzflfwRxbgRTVvSqTXCJQbkZMNtFVq?projector=1&messagePartId=0.1>[Diciembre, 2023].

- Forigua, C. (2022). Evaluación de genotoxicidad y patrones de metilación del ADN asociados a la exposición a cigarrillo electrónico. [Serie en Línea] Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/59411>[Diciembre, 2023].
- Herrera Herrera, A. (2013). Presencia de micronúcleos en células epiteliales de encías, como marcador de inestabilidad cromosomal: Revisión sistemática. *AvOdontoestomatol.*[Serie en línea] vol.29, n.2. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-12852013000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es [Diciembre, 2023].
- Martínez, H. 2018. Evaluación de la genotoxicidad mediante el ensayo de micronúcleos en células de la mucosa oral (BMCyt) de enfermeras expuestas laboralmente a medicamentos antineoplásicos. Tesis de grado. Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud. Universidad Nacional Autónoma de México pp 67 (Multígrafo). [Enero,2024]
- Stich, H., Curtis, J., Parida, B.1982. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: tobacco chewers. *Int J Cancer.* [Serie en línea] 30(5): 553–559. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759419/> [Enero, 2024]
- Taborga Manrique, X., Quispe Aruhuito, R.; Farfán Ochoa, P.;RevolloZepita, S. (2016). Presencia de micronúcleos en células exfoliadas de la mucosa oral en personas expuestas a agentes genotóxicos.

Revista CON-CIENCIA. [Serie en línea] vol.4, n.2, pp.35-44.
 Disponible en:
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2310-02652016000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 [Diciembre, 2023].

Terradas, M.; Martin, M.; Tusell, L.; Genesca, A. (2010). La actividad genética en los micronúcleos: ¿se puede considerar realmente perdido el DNA micronuclear? [Serie en línea] Disponible en:
<https://www.uab.cat/web/detalle-noticia/la-actividad-genetica-en-los-micronucleos-se-puede-considerar-realmente-perdido-el-dna-micronuclear-1345680342040.html?articleId=1299051169651> [Diciembre, 2023].

Terradas, Mariona; Martín, Marta; Tusell, Laura; Genesca, Anna. (2010). Las lesiones del DNA en el micronúcleo inducen una respuesta al daño localmente deficiente.[Serie en línea] Disponible en:
<https://www.uab.cat/web/detalle-noticia/las-lesiones-del-dna-en-el-micronucleo-inducen-una-respuesta-al-dano-localmente-deficiente-1345680342040.html?articleId=1271832019504>
 [Diciembre, 2023].

Torres, O., Arias, L. (2023). Micronúcleos: Actualización del papel en la inestabilidad genética, inflamación, envejecimiento y cáncer. Revisión panorámica. Revista Biomédica.[Serie en línea] Vol. 34, Núm. 2. Disponible en:
<https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/1101/1214#:~:text=Por%20su%20parte%2C%20los%20micr>

on% C3% BAcleos, altamente% 20susceptibles% 20a% 20da% C3% B1o% 20citogen% C3% A9tico [Diciembre, 2023].

Torres, O., Ibarra, M. (2013). Utilidad de la Prueba de Micronúcleos y Anormalidades Nucleares en Células Exfoliadas de Mucosa Oral en la Evaluación de Daño Genotóxico y Citotóxico. *International Journal of Morphology*. [Serie en línea] vol.31, n.2. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95022013000200050&lng=es&nrm=iso&tlng=es [Diciembre, 2023].

Torres, O., Ibarra, M., Carrillo, C., Aguirre, J. (2016). Micronúcleos y otras anormalidades nucleares en células de mucosa bucal como biomarcadores de genotoxicidad y citotoxicidad en personal expuesto a gases anestésicos. *Revista Colombiana de Salud Ocupacional*. [Serie en línea] 6(1), pp 3-9. Disponible en: https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rc_salud_ocupa/article/view/4877/5084 [Diciembre, 2023].

Zalacain, M., Sierrasesúмага, L. y Patiño, A. 2005. El ensayo de micronúcleos como medida de inestabilidad genética inducida por agentes genotóxicos. *Navarra* [Serie en línea] 28 (2) Disponible: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300007 [Enero, 2024]

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	HALLAZGOS MICROSCÓPICOS SUGESTIVOS DE GENOTOXICIDAD CELULAR EN LA MUCOSA ORAL ASOCIADA AL HÁBITO TABÁQUICO EN ESTUDIANTES DE LA ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD UDO - BOLIVAR. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLIVAR
---------------	---

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CVLAC / E MAIL
Blanco Guerra Luis Valentino	CVLAC: 27.730.323 E MAIL: luisv1bg@gmail.com
Cañizalez Terán César Daniel	CVLAC: 27.902.285 E MAIL: cesarda08@gmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Genotoxicidad, Micronúcleos, Anormalidades Nucleares, Mucosa Bucal.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÁREA y/o DEPARTAMENTO	SUBÁREA y/o SERVICIO
Dpto. de Microbiología y Parasitología	

RESUMEN (ABSTRACT):

Se sabe que uno de los factores que producen hallazgos genotóxicos es el uso de los cigarrillos tanto convencionales como electrónicos. Los métodos utilizados en la evaluación de este riesgo frecuentemente son costosos, complicados e invasivos. Ante este panorama, la técnica de micronúcleos y anomalías nucleares en mucosa bucal, que consiste en observar al microscopio la morfología de las células epiteliales superficiales después de su toma, fijación y tinción, ofrece una oportunidad en el monitoreo del daño genético en las poblaciones con alto riesgo laboral por la exposición a agentes genotóxicos. La prueba es rápida, sencilla, económica, mínimamente invasiva, relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes; además, no es necesaria la utilización de un cultivo celular, por lo que podría ser utilizada en el diagnóstico precoz del daño genotóxico derivado de la exposición laboral o como prueba para monitorizar los efectos benéficos producidos por cambios en el estilo de vida o el efecto de algún medicamento en diversas patologías; por eso se realizó esta investigación con el fin de demostrar la presencia de hallazgos genotóxicos en células epiteliales de la mucosa oral en estudiantes de la Escuela de ciencias de la salud UDO-Bolívar. La recolección de las muestras se llevó a cabo en dos días, donde en un día fueron 24 y en el otro fueron 12 para un total de 34 muestras; donde de esas 34 muestras, 19 son de participantes fumadores y las otras 18 son de participantes no fumadores. Se consideró como fumador, a todos aquellos estudiantes que fumen al menos un cigarrillo a la semana de manera continua los últimos 6 meses. Por hallazgos de genotoxicidad sugestivo, se destacó que el 83.33% (n=15/19) presentaron genotoxicidad, mientras que solo 27.78% (n=5/18) presentaron genotoxicidad del grupo de los no fumadores.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Msc. Iván Amaya	ROL	CA	AS	TU(x)	JU
	CVLAC:	12.420.648			
	E_MAIL	iamaya@udo.edu.ve			
	E_MAIL				
Dra. Nair Serrano	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:	4.004.280			
	E_MAIL	nairs2204@hotmail.com			
	E_MAIL				
Lcdo. Ignacio Rodríguez	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:	19.369.765			
	E_MAIL	ignaciojosue7@gmail.com			
	E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU	JU(x)
	CVLAC:				
	E_MAIL				
	E_MAIL				
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2024	07	10
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis hallazgos micro sugestivos de genotoxicidad celular en la mucosa oral asociada al hábito tabáquico en estud de la esc de cs de la salud UDO Bol	. MS.word

ALCANCE

ESPACIAL:

Escuela de Ciencias de la Salud UDO - Bolívar. Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

TEMPORAL: 10 AÑOS

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Licenciatura en Bioanálisis

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado

ÁREA DE ESTUDIO:

Dpto. de Bioanálisis

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO**

CU N° 0975

Cumaná, 04 AGO 2009

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

Estimado Profesor Martínez:

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

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

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR <i>[Firma]</i>
FECHA <u>5/8/09</u> HORA <u>5:20</u>

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNEL
Secretario



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

JABC/YGC/maruja

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

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

De acuerdo al artículo 41 del reglamento de trabajos de grado (Vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009)

“Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participará al Consejo Universitario “

AUTOR(ES)

Br. CAÑIZALEZ TERÁN CÉSAR DANIEL
C.I.27902285
AUTOR

Br. BLANCO GUERRA LUIS VALENTINO
C.I.27730323
AUTOR

JURADOS

TUTOR: Prof. IVAN AMAYA
C.I.N. 12420648

EMAIL: 1AMAYA@udo.edu.ve

JURADO Prof. IGNACIO RODRIGUEZ
C.I.N. 19369765

EMAIL: Ignaciojosue2@gmail.com

JURADO Prof. NAIR SERRANO
C.I.N. 4007480

EMAIL: Nairs1204@hotmail.co



P. COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADO

DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS

Avenida José Méndez c/c Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar-Venezuela.
EMAIL: trabajodegradoudosaludbolivar@gmail.com