



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

ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y
LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE
LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO
PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE
CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

CARLA VALENTINA GONZÁLEZ MARCANO

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

CUMANÁ, 2024



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

ACTA N° 2209

Hoy, 25 de noviembre de 2024, la suscrita Coordinadora de la Comisión de Trabajos de Grado del Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias ha dado su aprobación para que se realice la discusión del Trabajo de Grado titulado: **“ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE”** (modalidad: Tesis de Grado) presentado por la Br. **CARLA VALENTINA GONZÁLEZ MARCANO** con Cédula de Identidad N° 27.485.791.

Cumplidos con los requisitos que rigen la materia autorizo a los miembros del Jurado Examinador para que procedan a la discusión del mismo, interroguen al postulante y finalmente emitan su veredicto.

Por la Comisión de Trabajos de Grado del Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias.

La Coordinadora: Profa. Milagros Figueroa L



Por el Jurado Examinador:

El Asesor (a): Prof. William Velásquez

Profa. América Vargas



Tr
áte
se
sól
o
un
as
un
to
en
ca
da
ofi
cio

VEREDICTO

Tr
áte
se
sól
o
un
as
unt
o
en
ca
da
ofi
cio

Nosotros: **JAHISE ROJAS, CARLOS ARANDIA, WILLIAM VELÁSQUEZ Y AMÉRICA VARGAS** en nuestro carácter de Jurado Examinador, ratificados por el Consejo de la Escuela de Ciencias, a recomendación de la Comisión de Trabajos de Grado del Departamento de Bioanálisis para emitir juicio sobre el Trabajo de Grado titulado **“ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE”** (modalidad: Tesis de Grado) presentado por la Br. **CARLA VALENTINA GONZÁLEZ MARCANO** con Cédula de Identidad N° **27.485.791**, en la modalidad: Tesis de Grado, según lo establecido en el Acta N° **2209** y como requisito parcial para optar al título de Licenciado en Bioanálisis, decidimos que dicho trabajo ha sido: **APROBADO**

En fe de lo anterior se levanta la presente Acta en Cumaná, a los veinticinco días del mes de noviembre del dos mil veinticuatro.

Asesor (a): Prof. William Velásquez

Profa. América Vargas



Jurado Principal: Dra. Jahise Rojas

Jurado Principal: Dr. Carlos Arandia

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
LISTA DE TABLAS	iv
RESUMEN	v
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	6
Muestra poblacional	6
Normas de bioética.....	6
Obtención de las muestras sanguíneas	6
Técnicas empleadas.....	7
Determinación de la actividad sérica de la enzima AIAT	7
Determinación de la actividad sérica de la enzima AsAT.....	7
Observación microscópica de los cristales urinarios.....	7
Análisis estadístico.....	8
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13
ANEXOS	16
HOJAS DE METADATOS	20

DEDICATORIA

A

Dios primeramente Padre todo poderoso por darme la fortaleza y guía para seguir adelante aun en los momentos más difíciles.

La Virgen del Valle que con su manto me protegió durante todo este tiempo.

Mi mamá por darme la vida y estar siempre apoyándome aun en la distancia.

Mi abuela por todo su apoyo durante todos estos años.

Mi abuelo José Jesús Marcano Mata, quien fue un padre para mí, desde el cielo fue mi motivación para cumplir este sueño, hoy día estaría muy orgulloso de verme culminando mi carrera universitaria.

Mis tías Dirsia, Maribel y Marianela un profundo agradecimiento por el generoso apoyo que me han brindado para poder culminar mis estudios, por estos años de sacrificio y dedicación que han hecho posible la realización de mis sueños académicos y mis metas, por su amor incondicional y por creer en mí. Su apoyo me ha permitido concentrarme plenamente en mis estudios. Nunca podré agradecerles lo suficiente por tan invaluable regalo.

Mi tía Maribel quiero extender especial agradecimiento por todos los años de dedicación y por todos esos instantes en los que he necesitado ayuda y me la ha brindado de manera inmediata, gracias por ser mi mentora y fuente fundamental de aprendizaje. Eres y siempre serás mi modelo a seguir.

Carla Valentina...

AGRADECIMIENTO

A

La universidad de Oriente por brindarme la oportunidad de adquirir los conocimientos esenciales para alcanzar mis metas académicas, gracias por ser mi hogar académico y por ayudarme a forjar un futuro profesional como Licenciada en Bioanálisis.

El Doctor William José Velásquez Sanzonetti, mi asesor de tesis, por haberme guiado en el desarrollo de este proyecto, en base a su experiencia y conocimientos adquiridos a través de su larga trayectoria profesional. Gracias por su dedicación y paciencia.

La Dra. Juana Veliz Nefrólogo-Intensivista-Ecografista y a la Dra. Julysoc Rivero, médico nefrólogo, que brindaron su orientación y compartieron sus conocimientos del área durante el desarrollo de este proyecto.

La Lcda. Liliam Patiño quiero extender mi más sincero agradecimiento por su valioso apoyo y disponibilidad como pieza clave en el procesamiento de las muestras en estudio, gracias por abrirme las puertas de su laboratorio y prestarme sus equipos para ello.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen estadístico de la prueba chi cuadrado aplicada a las variables niveles de la actividad de la enzima alanina aminotransferasa y tipos de cristales observados en muestras urinarias de los pacientes urolitiásicos, provenientes de la consulta de Urología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. 9

Tabla 2. Resumen estadístico de la prueba chi cuadrado aplicada a las variables niveles de la actividad de la enzima aspartato aminotransferasa y tipos de cristales observados en muestras urinarias de los pacientes urolitiásicos, provenientes de la consulta de Urología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. 11

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cristales presentes en muestras urinarias de pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Par lograr este objetivo, se extrajeron 5,00 mL de sangre venosa que se depositaron en tubos de ensayo limpios y estériles y se centrifugaron para obtener los respectivos sueros que sirvieron para las determinaciones de las actividades de las enzimas alanina aminotransferasa (AlAT) y aspartato aminotransferasa (AsAT). La aplicación de la prueba estadística chi cuadrado arrojó asociación significativa entre los bajos niveles de la actividad de la enzima AlAT y el tipo de cristales de oxalato de calcio en los pacientes urolitiásicos y asociación significativa entre el nivel bajo de la actividad de la enzima AsAT y la presencia de cristales urinarios de oxalato de calcio. Todo esto permite concluir que las actividades de las dos enzimas transaminasas analizadas en esta investigación, no se encuentran asociadas a la síntesis de los compuestos cristalinos como oxalato de calcio y ácido úrico, no obstante, sus alteraciones en el proceso urolítico ocurren, probablemente, cuando los cálculos de los pacientes analizados se movilizan por el tracto urinario y producen ruptura, inflamación y obstrucción de las vías urinarias, que son las situaciones en las cuales las actividades de estas enzimas se incrementan en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La urolitiasis es una enfermedad producida por la precipitación y aglomeración de cristales en las vías urinarias, debido a procesos de saturación de los componentes del filtrado glomerular que se van acumulando a lo largo de este sistema de excreción renal. El síntoma característico de esta enfermedad es el cólico nefrítico, que de acuerdo a la intensidad y duración del dolor suele complicarse con infecciones que pueden dar lugar a situaciones muy graves como la sepsis de origen urinario (Castrillo, 1988).

La patología urolitiásica se ve influenciada por factores como la raza caucásica, las regiones del norte y el oeste del planeta, las altas temperaturas, la obesidad, la hipertensión arterial, la dieta hiperproteica y de productos lácteos y salados, trabajos de oficina y expuestos al sol, baja ingesta de agua, consumo de cervezas y bebidas gaseosas que constituyen implicaciones epidemiológicas y socio-culturales que favorecen al proceso urolítico (Velásquez y Mendoza, 2000; Fakheri y Goldfarb, 2011; Sas, 2011; Fukuhara *et al.*, 2016).

La formación de concreciones renales es un proceso que depende de la saturación urinaria y los consecuentes eventos de precipitación y agregación de cristales en el tracto urinario. No obstante, el proceso litogénico no cursa con alteraciones significativas de la función renal a excepción de los casos en los cuales las movilizaciones de las concreciones producen obstrucciones unilaterales o bilaterales a nivel renal incrementando los niveles séricos de creatinina y reduciendo la tasa de filtración glomerular (Gómez Dos Santos y Burgos, 2005).

Los cálculos renales se inician con un proceso complejo conocido como nucleación, en el que inciden factores físicos y químicos, como la actividad iónica que se relaciona con el grado de sobresaturación urinaria, la presencia de sustancias inhibitorias y promotoras de la cristalización, y factores anatómicos, especialmente los que producen estasis urinaria e infección (Lagomarsino *et al.*, 2003; Rodríguez *et al.*, 2009). Además, debe

señalarse que los estudios poblacionales de ingresos hospitalarios y de series de pacientes prueban que la urolitiasis tiene una alta prevalencia e incidencia, pero es variable según el país, la región geográfica, las costumbres y el desarrollo socioeconómico (Türk *et al.*, 2010).

La calculosis urinaria puede establecerse con incrementos ligeros en los niveles séricos de creatinina y disminución de la tasa de filtración glomerular, ocasionando la disminución en la eliminación de compuestos cristalinos por la orina y favoreciendo la instalación del proceso urolítico (Rule *et al.*, 2009).

La nefrolitiasis, se puede explicar por dos teorías; la basada en anomalías anatómicas y la fundamentada en una alteración de carácter fisicoquímico, que, frecuentemente, actúan de forma simultánea y coordinada. En ambas teorías, el cálculo se estaría conformando en una serie de etapas consecutivas, iniciándose con la formación de un núcleo originado por la precipitación de cristales en la orina y luego la agregación de otros compuestos de mayor tamaño en torno al núcleo. En este proceso, se forman cristales asociados simétricamente que por su tamaño podrían quedar atrapados en algún lugar de la vía excretora, a partir de este momento aumentarán de tamaño continuamente y alcanzarán el tamaño definitivo del cálculo (Coe *et al.*, 1992).

Los desequilibrios bioquímicos observados en los individuos urolitiásicos vienen dados entre otros por los de la actividad enzimática. En ese sentido debe destacarse que las alteraciones observadas en las actividades de las enzimas convertidora de angiotensina, leucina aminopeptidasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa (AlAT), aspartato aminotransferasa (AsAT) y gamma glutamiltranspeptidasa y en las concentraciones de las hormonas tiroxina, triyodotironina y cortisol permiten deducir que los desequilibrios enzimáticos y hormonales pueden estar relacionadas con el proceso de deposición de cristales litogénicos en el tracto urinario (Baggio *et al.*, 1983; Khan *et al.*, 1989; Gómez *et al.*, 2006).

La hiperoxaluria primaria tipo 1 es un trastorno autosómico recesivo raro que conduce a una sobreproducción de oxalato por deficiencia de la enzima específica del hígado alanina-glioxilato transaminasa (AGT). El oxalato es una molécula poco soluble que se une al calcio y se deposita en todo el organismo dando lugar a la oxalosis. Su eliminación se realiza principalmente por vía renal. Por lo tanto, las primeras manifestaciones son a menudo de interés urinario y, sin un cuidado temprano, no se puede evitar la progresión de la enfermedad a insuficiencia renal terminal. El único tratamiento etiológico ha sido durante mucho tiempo el trasplante combinado de hígado y riñón porque restablece la función enzimática y reemplaza los riñones patológicos (Deprez, y Sempels, 2022).

Velásquez y Belmar (2002) encontró que los pacientes urolitiásicos presentan aumentos en la concentración sérica de oxalato y calcio, un incipiente daño renal por la movilización de los cálculos, posibles alteraciones cardíacas y asociación con diabetes mellitus que producen aumentos significativos en las actividades de las enzimas lipasa, amilasa, AlAT y cretina fosfoquinasa, y en las concentraciones de los compuestos colesterol y glucosa.

El estudio de un caso de un individuo masculino de 15 años de edad diagnosticado con urolitiasis oxálica e hiperoxaluria primaria muestra actividades normales de las enzimas AlAT y AsAT. Además, este individuo nefrolitiasico presentó pancitopenia, con mayor compromiso de la serie roja (hemoglobina 7,30 mg/dL, leucocitos 2600/ μ L, y plaquetas 123,000/ μ L). La biopsia de médula ósea evidenció un extenso depósito de cristales de oxalato de calcio, dispuestos en forma radiada, con casi completa obliteración de la médula ósea con un número variable de células multinucleadas y fibrosis moderada (Bravo Zuñiga *et al.*, 2004).

La actividad de la enzima AlAT se encuentra relativamente elevada en órganos tales como hígado, riñón, músculo esquelético, corazón y páncreas. Además, esta enzima se

halla presente en todas las estructuras que conforman al riñón, excepto en la porción recta del túbulo proximal (Anderson y Cockayne, 1995).

Las actividades de las enzimas AlAT y AsAT se encuentran aumentadas en forma simultánea en varias patologías renales debido a que estos dos catalizadores están presentes en todos los tejidos y sus apariciones en el suero representan un índice de lesión tisular (Gómez *et al.*, 2006).

Estudios realizados en individuos con litiasis renal han permitido observar una serie de desequilibrios metabólicos que incluyen alteraciones en las actividades de las enzimas lactato deshidrogenada, fosfatasa alcalina, AsAT, AlAT, gamma glutamiltranspeptidasa y en las concentraciones de las hormonas tiroxina libre y total, triyodotironina y cortisol, concluyendo que los desequilibrios enzimáticos y hormonales indican que la urolitiasis puede estar relacionada con alteraciones de las rutas metabólicas (Velásquez, 2000).

Un estudio realizado en animales de experimentación adultos a los cuales se les indujo urolitiasis con el consumo de etilenglicol, tuvo como objetivo evaluar y comparar los efectos antiurolitiáticos del taraxasterol y el citrato de potasio en ratas urolitiáticas. Los resultados mostraron que el taraxasterol disminuyó el nivel de calcio sérico, la actividad sérica de las enzimas AlAT, AsAT y lactato deshidrogenasa y los niveles de oxalato urinario, mientras que aumentaron los niveles de pH urinario ($p < 0,01$), calcio y citrato, magnesio sérico y albúmina, en ratas urolitiáticas tratadas en comparación con las ratas urolitiáticas de control. En conclusión, el efecto del taraxasterol podría ser mejorar la función hepática, cambiar los parámetros séricos y urinarios, mantener el ambiente antioxidante (Yousefi Ghale *et al.*, 2018).

Una investigación que pretendió evaluar los efectos terapéuticos de la píldora Huashi sobre la eliminación de cálculos renales comprendió la inducción de urolitiasis a ratas Sprague Dawley utilizando etilenglicol, cloruro de amonio y gluconato de calcio. Para lograr este propósito se examinaron los parámetros pH, proteínas y ácido úrico en la

orina, niveles séricos de calcio, magnesio, fósforo, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubina total y la actividad de las enzimas ALAT y AsAT. El medicamento mejoró significativamente el valor del pH de la orina, mejoró significativamente las funciones hepáticas al disminuir los niveles de ALAT, disminuyó significativamente los niveles de proteína, ácido úrico y creatinina en la orina, inhibió la formación de cristales de piedra y redujo la deposición de calcio insoluble e inhibió la formación de cálculos al regular los índices bioquímicos de la orina en el tejido renal en un modelo de rata con cálculos renales. (Yang *et al.*, 2019).

Todo lo antes expresado constituye un aporte de gran importancia para la realización del presente estudio que tiene como propósito evaluar la asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cálculo urinario en pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

La realización de la presente investigación se fundamentó en el estudio un grupo de 38 individuos, diagnosticados con nefrolitiasis, provenientes de la Unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio De Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

El número de muestras representativas para este estudio se calculó de acuerdo a la fórmula propuesta por Cochran (1985).

$$n = \frac{K^2 \times N \times PQ}{e^2 \times (N1) + (K^2 \times PQ)}$$

donde:

K = 1,96 Nivel de confiabilidad

P= 0,05 Probabilidad de aceptación

e= 0,06 Error de estudio

Q= 0,99 Probabilidad de rechazo

N= Tamaño de la muestra

Normas de bioética

El presente estudio se realizó tomando en cuenta la normativa de ética dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki; documentos que han ayudado a delinear los principios más pertinentes a la investigación biomédica en seres humanos. Por otra parte, se respetó el derecho de cada individuo que participó en este estudio a salvaguardar su integridad personal y se tomaron las indicaciones para respetar la intimidad e integridad física y mental de cada individuo, obteniéndose de esta manera su consentimiento por escrito (Anexos 1, 2 y 3) (Oficina Panamericana de la Salud, 1990).

Obtención de las muestras sanguíneas

A cada individuo que participó en esta investigación se le extrajeron 5,00 mL de sangre completa por punción venosa, los cuales se dispensaron en tubos sin anticoagulante, se esperó un lapso de tiempo de 10 minutos para la retracción del coágulo sanguíneo, seguidamente, se centrifugaron a 3500 rpm y se obtuvieron los respectivos sueros, en los cuales se llevaron a cabo la cuantificación de la actividad de las enzimas AlAT y AsAT (Bauer, 1986).

Técnicas empleadas

Determinación de la actividad sérica de la enzima AlAT

La cuantificación de la actividad de la enzima AlAT se cuantificó por procedimiento cinético-ultravioleta. En este proceso la enzima AlAT cataliza la transferencia del grupo amino del L- alanina al alfa cetoglutarato, resultando la formación de piruvato y L- glutamato. El piruvato reacciona con el dinucleótido de nicotinamida, en presencia de la enzima lactato deshidrogenasa, generando lactato y dinucleótido de nicotinamida. La disminución de dinucleótido de nicotinamida, medida a 340 nm, es directamente proporcional a la actividad de la enzima AlAT en la muestra (Gella *et al.*, 1985). Valores de referencia: Hasta 65,00 U/L (Henry, 2007).

Determinación de la actividad sérica de la enzima AsAT

La valoración de la actividad de la enzima AsAT se realizó por el método cinético-ultravioleta. En este proceso la AsAT cataliza la transferencia del grupo amino del L- aspartato a alfa cetoglutarato, originando oxaloacetato y L- glutamato. El oxaloacetato, en presencia de la enzima malato deshidrogenada, oxida el dinucleótido de nicotinamida reducido produciendo malato y dinucleótido de nicotinamida. La cantidad de dinucleótido de nicotinamida obtenido, medida a 340 nm, resulta ser directamente proporcional a la actividad de la enzima AsAT en la muestra (Henry, 1974). Valores de referencia: (9,00 – 48,00) U/L (Henry, 2007).

Observación microscópica de los cristales urinarios

Para la visualización microscópica de los cristales urinarios, se recolectaron muestras de

orina de los pacientes que participaron en esta investigación, por el método del chorro del medio, de la primera hora de la mañana en envases plásticos estériles, previa instrucción a los pacientes, en cada caso, para asegurar una recolección confiable de las muestras. De cada muestra urinaria se colocó una alícuota en tubos de ensayo estériles, se centrifugaron A 1800 rpm y se obtuvieron los respectivos sedimentos, de los cuales se colocaron una gota en láminas portaobjetos y se cubrieron con láminas cubreobjetos. Seguidamente, las muestras se colocaron en el microscopio óptico y se observaron, en aumento de 40X, los cristales litogénicos presentes (Graff, 1987; Pesce y Kaplan, 1990; Velásquez *et al.*, 2001; Lozano, 2016).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en esta investigación fueron sometidos a la prueba estadística chi cuadrado, con el propósito de establecer las posibles asociaciones entre los niveles de la actividad de las enzimas AlAT y AsAT con los tipos de cristales presentes en las muestras urinarias de los pacientes urolitiásicos que se analizaron en el presente estudio. La toma de decisiones se llevó a cabo a un nivel de confiabilidad del 95,00% (Sokal y Rohlf, 1979; Banet y Morineau, 1999).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se señala el resumen de la prueba estadística chi cuadrado aplicada a los niveles de la actividad de la enzima AlAT y los tipos de cristales observados en los cálculos urinarios de los pacientes urolitiásicos analizados en este estudio. Se observa asociación significativa entre los niveles de la actividad de la enzima AlAT y los tipos de cristales observados en los cálculos urinarios de los pacientes urolitiásicos. La combinación de factores que mejor representa esta asociación puede visualizarse en la presencia de cristales urinarios de oxalato de calcio y los bajos niveles de actividad de la enzima AlAT encontrados en los pacientes analizados en esta investigación.

Tabla 1. Resumen estadístico de la prueba chi cuadrado aplicada a las variables niveles de la actividad de la enzima alanina aminotransferasa y tipos de cristales observados en muestras urinarias de los pacientes urolitiásicos, provenientes de la consulta de Urología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Alanina aminotransferasa y tipos de cristales presentes en pacientes urolitiásicos								
Niveles de AlAT	CUOXCa		CUAU		CUOXCaAU		Análisis estadístico	
	n	%	n	%	n	%	X ²	p
Bajo	10	83,33	0	0,00	2	16,67		
Normal	11	52,38	6	28,57	4	19,05	1,22***	p<0,001
Aumentado	3	60,00	1	20,00	1	20,00		

AlAT: alanina amino transferasa; CUOXCa: cálculo urinario de oxalato de calcio; CAUAU: cálculo urinario de ácido úrico; CUOXCaAU: cálculo urinario de oxalato de calcio y ácido úrico; X²: prueba chi cuadrado; p: nivel de confiabilidad; ***: asociación altamente significativa (p<0; 001).

Las posibles explicaciones a la asociación significativa entre los factores bajos niveles de actividad de la enzima AlAT y la presencia de cristales de oxalato de calcio en la orina de los pacientes antes mencionados puede tener su explicación en la poca significancia que tiene la actividad de esta enzima en la formación de compuestos cristalinos urinarios como el oxalato de calcio tal como lo demuestra el estudio realizado por Li *et al.* (2023), quienes señalan la poca participación que tiene la enzima la AlAT en la formación de cristales litogénicos como el oxalato de calcio. No obstante, estos autores destacan una asociación positiva entre los niveles elevados de la actividad de la enzima gamma glutamil transferasa (GGT) y la incidencia de urolitiasis, lo que indica un

mayor riesgo de desarrollo de nefrolitiasis en estos pacientes.

Otro aspecto a tomar en cuenta al momento de evaluar la acción de las enzimas transaminasas en el proceso urolítico es la deficiencia de la actividad de la enzima alanina-glioxilato aminotransferasa, responsable de la hiperoxaluria primaria tipo I, una enfermedad rara caracterizada por una producción excesiva de oxalato hepático que conduce a estados hiperoxaluria y cristaluria (Salido *et al.*, 2006; Lorenzo *et al.*, 2014).

Todo lo antes señalado le otorga un significado importante y significativo al resultado obtenido en esta investigación ya que pone de manifiesto que la actividad de la enzima AIAT no se asocia a la cristaluria. No obstante, debe señalarse que la única forma de asociar la actividad de la enzima AIAT con el proceso urolítico es cuando ocurre una movilización de un cálculo por el sistema urinario que produce ruptura del tejido renal, obstrucción e inflamación del tracto urinario, ya que la actividad de esta enzima se incrementa en las situaciones antes señaladas (Gómez *et al.*, 2006).

El resumen de la prueba estadística chi cuadrado aplicada a los niveles de la actividad de la enzima AsAT y los tipos de cristales observados en los cálculos urinarios de los pacientes urolitiásicos analizados en este estudio, se observa en la tabla 2. Se muestra asociación significativa entre los niveles de actividad de la enzima AsAT y los tipos de cristales observados en los pacientes urolitiásicos que participaron en esta investigación. Se observa también que la combinación de factores que mejor expresa esta asociación es el nivel disminuido de la actividad de la enzima AsAT y la presencia de cristales urinarios de oxalato de calcio.

Estos resultados pueden estar vinculados, probablemente, al hecho de que en estos pacientes urolitiásicos que participaron en esta investigación, no exista una disfunción tubular proximal, una lesión tisular renal, cuadros de inflamación o procesos obstructivos renales, que son causantes potenciales de los incrementos de la actividad de esta enzima. Además, debe tenerse en cuenta, al igual que en el caso de los decrementos

de la actividad de la enzima AlAT analizado y discutido con anterioridad, que las disminuciones de la actividad de la enzima AsAT que se observan en estos individuos con patología litiásica pueden tener su origen, probablemente, en disminuciones o inalteración de las concentraciones de las hormonas tiroideas y cortisol (Velásquez *et al.*, 2002; Velásquez *et al.*, 2008).

Tabla 2. Resumen estadístico de la prueba chi cuadrado aplicada a las variables niveles de la actividad de la enzima aspartato aminotransferasa y tipos de cristales observados en muestras urinarias de los pacientes urolitiásicos, provenientes de la consulta de Urología del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Aspartato aminotransferasa y tipos de cristales presentes en pacientes urolitiásicos								
Niveles de AsAT	CUOXCa		CUAU		CUOXCaAU		Análisis estadístico	
	n	%	n	%	n	%	X ²	p
Bajo	9	75,00	1	8,33	2	16,67		
Normal	12	54,54	5	22,73	5	22,73	1,63	p<0,001
Aumentado	2	50,00	1	25,00	1	25,00		

AsAT: alanina amino transferasa; CUOXCa: cálculo urinario de oxalato de calcio; CUAU: cálculo urinario de ácido úrico; CUOXCaAU: cálculo urinario de oxalato de calcio y ácido úrico; X²: prueba chi cuadrado; p: nivel de confiabilidad; ***: asociación altamente significativa (p<0; 001).

CONCLUSIONES

las actividades de las dos enzimas transaminasas analizadas en esta investigación, no se encuentran asociadas a la síntesis de los compuestos cristalinos como oxalato de calcio y ácido úrico, no obstante, sus alteraciones en el proceso urolítico ocurren, probablemente, cuando los cálculos de los pacientes analizados se movilizan por el tracto urinario y producen ruptura, inflamación y obstrucción de las vías urinarias, que son las situaciones en las cuales las actividades de estas enzimas se incrementan en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson, S. y Cackyne, S. 1995. *Química Clínica*. Editorial Interamericana. México.
- Baggio, B.; Gabano, O.; Ossi, E.; Favano, S. y Basalti, A. 1983. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Urol.*, 129: 1161-1162.
- Banet, T. y Morineau, A. 1999. *Aprender de los datos: El análisis de componentes principales*. Editorial EUB. Barcelona. España.
- Bauer, J. 1986. *Análisis Clínico. Métodos e Interpretación*. Editorial Reverte, S.A. Barcelona. España.
- Bravo Zuñiga, J.; Cieza Terrones, M.; Loza Muñarriz, R.; Ferrufino Llach, J. y Mayo Simon, N. 2004. Hiperoxaluria primaria con pancitopenia: a propósito de un caso. *Rev. Med. Hered.*, 16:148-156.
- Castrillo, J. 1988. Litiasis renal. *Av. Nefrol. Infec. Urin.*, 4: 82.
- Cochran, W. 1985. *Técnicas de muestreo*. Segunda Edición. Editorial Continental. México.
- Coe, F.; Parks, J. y Asplin, J. 1992. The patogénesis and treatment of kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1141-1152.
- Deprez, T. y Sempels, M. 2022. Bilateral nephrocalcinosis: primary hyperoxaluria involved. *Rev. Med. Liege*, 77(7-8): 416-420.
- Fakheri, R. y Goldfarb, D. 2011. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int.*, 79: 1178-1185.
- Fargue, S. y Acquaviva Bourdain, C. 2022. Primary hyperoxaluria type 1: pathophysiology and genetics. *Clin. Kidney J.*, 15(1): 4-8.
- Fukuhara, H.; Ichiyanagi, O.; Kakizaki, H.; Naito, S. y Tsuchiya, N. 2016. Clinical relevance of seasonal changes in the prevalence of ureterolithiasis in the diagnosis of renal colic. *Urolithiasis*, 44(6): 529-537.
- Gella, F.; Olivella, T.; Cruz, M.; Arenas, J.; Moreno, R.; Durban, R. y Gómez J. 1985. Simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chim. Acta.*, 153: 241-247.

- Gómez Dos Santos, V. y Burgos, F 2005. Litiasis en el origen de insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 25: 82-88.
- Gómez, R.; Velásquez, W.; Vargas, A.; De Freitas, H.; Villarroel, M. y Hernández, A. 2006. Variaciones proteicas, lipídicas, glucídicas y de las hormonas insulina y cortisol en individuos urolitiásicos en relación a la edad y el sexo. *Saber*, 18(1): 23-28.
- Graff, R. 1987. *Análisis de orina Atlas color*. Editorial panamericana, México.
- Henry, J. 2007. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. Marbaán Librod, S.L. Madrid. España.
- Henry, R. 1974. *Clinical chemistry: Principles and technics*. Harper and Row. Publishers. EE.UU.
- Imbert, A.; Colombot, M. y Capron, J. 2003. Diagnostic strategy when confronted with a moderate and prolonged increase of transaminase. *Presse. Med.*, 32(2): 73-78.
- Khan, S.; Schewock, P. y Hackett, R. 1989. Urinary enzymes and calcium oxalate citrate urolithiasis. *J. Urol.*, 142: 846-849.
- Lagomarsino, E.; Ávila, D.; Baquedano, P.; Cavagnaro, F. y Céspedes, P. 2003. Litiasis urinaria en pediatría. *Rev. Chil. Pediatr.*, 74(4): 381-388.
- Lorenzo, V.; Torres, A. y Salido, E. 2014. Primary hyperoxaluria. *Nefrologia.*, 34(3): 398-412.
- Oficina Panamericana de la Salud. 1990. Bioética. Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud. Vol. 108.
- Pesce, A. y Kaplan, L. 1990. *Químico clínica Métodos*. Editorial Médica Panamericana. México.
- Pesce, A. y Kaplan, L. 1990. *Químico clínica métodos*. Editorial Médica Panamericana. México.
- Rodríguez, C.; Torra, R.; Lens, X.; Navarro, M.; Coto, E. y García, V. 2009. Hipercalcemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. *Rev. Nefrol.*, 67(2): 352-369.
- Rule, A.; Bergstralh, E.; Melton, L.; Weaver, A. y Lieske, J. 2009. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 4(4): 804-811.
- Salido, E.; Li, X.; Lu, Y.; Wang, X.; Santana, A.; Roy-Chowdhury, N.; Torres, A.; Shapiro, L. y Roy-Chowdhury, J. 2006. Alanine-glyoxylate aminotransferase-deficient mice, a model for primary hyperoxaluria that responds to adenoviral gene transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 103(48): 18249-18254.

- Sas, D. 2011. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 6(8): 2062-2068.
- Sokal, R. y Rohlf, F. 1979. *Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. Ed. H. Blume Ediciones. Madrid. España.
- Tortora G. y Derrickson, B. 2006. *Principios de anatomía y fisiología*. 11va edición. Editorial Médica Panamericana. España.
- Türk, T.; Knoll, A.; Petrik, K.; Sarica, C.; Seitz, M. y Straub, O. 2010. La urolitiásis. *Euro. Associat. Urol.*, 12: 450-487.
- Velásquez, W. y Belmar, D. 2002. Variaciones metabólicas, electrolíticas y de la función renal en pacientes urolitiásicos y controles. *Fontus*, 9: 41-58.
- Velásquez, W. y Mendoza, G. 2000. Urolitiasis en Cumaná: una enfermedad de etnia, ocupación, dieta y vicios. *Fontus*, 7: 169-184.
- Velásquez, W.; Belmar, M.; Espín, A. y Vargas, A. 2002. Variaciones enzimáticas en individuos urolitiásicos y controles. *Saber*, 14(1): 43-47.
- Velásquez, W.; Belmar, M.; Vargas, A.; Acuña, A.; Tovar, P. y Betancourt, J. 2000. Asociación hormonal – enzimática en la urolitiasis. *Rev. Fac. Farm.*, 40: 115 – 123.
- Velásquez, W.; Díaz, C.; Vargas, A.; Betancourt, J.; Belmar, D.; Sosa, J.; Gómez, R. y Acuña, A. 2008. Alteraciones enzimáticas y proteicas en pacientes nefríticos. *Saber*, 20(1): 72-78.
- Velásquez, W.; Vargas, A. y Betancourt, J. 2001. *Fisiología práctica. Coordinación de publicaciones de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre. Cumaná. Venezuela.*
- Yang, A.; Guo, H.; Fu, M. y Liu, M. 2019. Inhibitive effects of Huashi Pill on formation of renal stones by modulating urine biochemical indexes and osteopontin in renal stone rat models. *Med. Sci. Monit.*, 25: 8335-8344.
- Yousefi Ghale, M.; Eidi, M.; Ghaemi, N. y Khavari, R. 2018. Antiurolithiatic effect of the taraxasterol on ethylene glycol induced kidney calculi in male rats. *Urolithiasis*. 46(5): 419-428.
- Yousefi Ghale-Salimi, M.; Eidi, M.; Ghaemi, N. y Khavari-Nejad, R. 2018. Antiurolithiatic effect of the taraxasterol on ethylene glycol induced kidney calculi in male rats. *Urolithiasis*, 46(5): 419-428.

ANEXOS

ANEXO 1

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

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del Dr. William Velásquez, profesor de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el proyecto de investigación intitulado: “ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE”.

El objetivo de este trabajo es: “Evaluar la asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cálculo urinario en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre”.

Yo: _____

C.I.: _____ Nacionalidad: V () E (). Estado Civil: S () C () D () V ()

Domiciliado en: _____

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

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de Investigadores de este Proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: “ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE

DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE”.

3. Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es: “Evaluar la asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cálculo urinario en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre”.
4. La duración del estudio será de aproximadamente 12 (doce) meses.
5. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual, se establece que mi participación y la de 75 pacientes más consiste en:

Donar de manera voluntaria una muestra de sangre y, la cual será obtenida mediante la técnica de punción venosa.

1. Que la muestra sanguínea que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para determinar los parámetros antes mencionados.
2. Que el equipo de personas que realiza esta investigación me han garantizado confidencialidad, relacionada tanto a mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tengan acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.
3. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
4. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo e inconveniente alguno para mi salud.
5. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido Proyecto de Investigación.
6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo de la investigación.

ANEXO 2

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

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclaradas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento y por cuanto a mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, de acuerdo:

1. Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del voluntario: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

Firma del testigo: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I.: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

ANEXO 3

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

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

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

Por el Proyecto “ASOCIACIÓN ENTRE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS TRANSAMINASAS Y LOS TIPOS DE CÁLCULOS URINARIOS EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ DE LA CIUDAD DE CUMANÁ, ESTADO SUCRE”.

Nombre y Apellido: _____

Lugar: _____

Fecha: ____ / ____ / ____

HOJAS DE METADATOS

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

Título	Asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cálculos urinarios en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código ORCID / e-mail	
González Marcano Carla Valentina	ORCID	
	e-mail	carlavgm2000@gmail.com
	e-mail	

Palabras o frases claves:

enzimas transaminasas
cálculos urinarios
pacientes urolitiásicos
tesis de trabajo de grado

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

Área o Línea de investigación:

Área	Subáreas
Ciencias	Bioanálisis
Línea de Investigación:	

Resumen (abstract):

Resumen

El objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre la actividad de las enzimas transaminasas y los tipos de cristales presentes en muestras urinarias de pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Par lograr este objetivo, se extrajeron 5,00 mL de sangre venosa que se depositaron en tubos de ensayo limpios y estériles y se centrifugaron para obtener los respectivos sueros que sirvieron para las determinaciones de las actividades de las enzimas alanina aminotransferasa (AlAT) y aspartato aminotransferasa (AsAT). La aplicación de la prueba estadística chi cuadrado arrojó asociación significativa entre los bajos niveles de la actividad de la enzima AlAT y el tipo de cristales de oxalato de calcio en los pacientes urolitiásicos y asociación significativa entre el nivel bajo de la actividad de la enzima AsAT y la presencia de cristales urinarios de oxalato de calcio. Todo esto permite concluir que las actividades de las dos enzimas transaminasas analizadas en esta investigación, no se encuentran asociadas a la síntesis de los compuestos cristalinos como oxalato de calcio y ácido úrico, no obstante, sus alteraciones en el proceso urolítico ocurren, probablemente, cuando los cálculos de los pacientes analizados se movilizan por el tracto urinario y producen ruptura, inflamación y obstrucción de las vías urinarias, que son las situaciones en las cuales las actividades de estas enzimas se incrementan en estos pacientes.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código ORCID / e-mail										
Velásquez William	ROL	CA		AS	X	TU		JU			
	ORCID										
	e-mail	wjvelasquezs@gmail.com									
	e-mail										
Vargas América	ROL	CA	X	AS		TU		JU			
	ORCID										
	e-mail	americabelen2@gmail.com									
	e-mail										
Rojas Jahise	ROL	CA		AS		TU		JU	X		
	ORCID										
	e-mail	jahserojas@gmail.com									
	e-mail										
Arandia Carlos	ROL	CA		AS		TU		JU	X		
	ORCID										
	e-mail	arandiacarlos34@gmail.com									
	e-mail										

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2024	11	25

Lenguaje: esp

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

Archivo(s):

Nombre de archivo
NSUTTG_GMCV2024

Alcance:

Espacial: UNIVERSAL

Temporal: INTEMPORAL

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciado en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciado(a)

Área de Estudio: Bioanálisis

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

UNIVERSIDAD DE ORIENTE - VENEZUELA

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



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

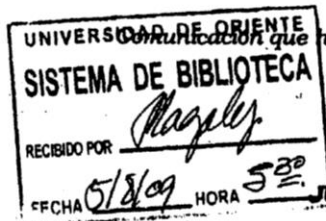
Cumaná, 04 AGO 2009

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

Estimado Profesor Martínez:

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

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



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUAPEL
Secretario



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

JABC/YGC/maruja

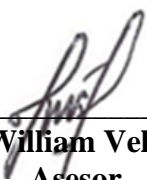
Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

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

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



Carla González
AUTOR



Prof. William Velásquez
Asesor



Profa. América Vargas
Coasesor